

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научные редакторы

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Л.И. Алексеева, д.м.н., начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», профессор кафедры ревматологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

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

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

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

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

А.Е. Каратеев, д.м.н., начальник отдела воспалительных заболеваний суставов, заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

2023;17(4)

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

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

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

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

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

*При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.*

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

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

Современная ревматология. 2023;17(4):1–137

Подписано в печать 18.08.2023
Отпечатано в типографии «БИпринт»

Тираж 3000 экз.

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

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

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive Secretary

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

Scientific Editors

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

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

2023;17(4)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N.A. Shostak, MD, PhD, Professor, Head, Acad. A.I. Nesterov Department of Intermediate Level Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, MD, PhD, Professor, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel

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

L. Groppa, MD, PhD, Professor, Head, Department of Rheumatology, N. Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology; Chairman, Association of Rheumatology of the Republic of Moldova, Chisinau, Moldova

E. Kucharz, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

M. Matucci-Cerinic, FRCP, FACR, FBSR, Hon Professor of Rheumatology, the University of Florence, Florence, Italy

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

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

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Эрдес Ш.Ф., Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Смирнов А.В.

Ранняя диагностика коксита при анкилозирующем спондилите	7
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авдеева А.С., Алексанкин А.П., Верижникова Ж.Г., Рыбакова В.В., Диатроптов М.Е., Горбунова Ю.Н., Меснянкина А.А., Паранич Д.А., Лиля А.М., Насонов Е.Л.

Двунитевые разрывы ДНК при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях	13
--	----

Нурбаева К.С., Решетняк Т.М., Черкасова М.В., Лиля А.М.

Цитруллинированный гистон H3 при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме (предварительные результаты)	19
---	----

Девальд И.В., Ходус Е.А., Нохрин Д.Ю., Хромова Е.Б., Игнатова Г.Л., Сташкевич Д.С., Лиля А.М., Бурмистрова А.Л.

Оценка влияния полиморфизмов генов-транспортеров (<i>RFC1</i> , <i>MDR1</i>) и <i>GGH</i> на эффективность метотрексата при ревматоидном артрите	28
--	----

Нуриахметова Т.Ю., Валеева И.Х., Шевнина Я.О., Петров А.В., Черемина Н.А., Сухорукова Е.В., Васильев А.Г., Абдулганиева Д.И.

Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α в лечении различных иммуновоспалительных заболеваний: фокус на иммуногенность	35
--	----

Егорова О.Н., Дацина А.В., Северинова М.В.

Дистрофическая кальцифилаксия при паникулите: особенности клинической картины и диагностики	42
---	----

Соловьев С.К., Асеева Е.А., Баранов А.А., Лиля А.М., Никишина Н.Ю., Глухова С.И.

Клинико-иммунологические особенности фенотипа системной красной волчанки в сочетании с синдромом Шегрена	50
--	----

Хорольский Д.В., Клименко А.А., Першина Е.С., Бабадаева Н.М., Кондрашов А.А., Шостак Н.А., Михеева Е.П., Жилев Е.В.

Возможности прогнозирования интерстициального заболевания легких у больных системной склеродермией: результаты наблюдательного исследования	57
---	----

Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С., Коротаева Т.В., Глухова С.И.

Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота, структура, факторы риска	64
---	----

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

COVID-19 и постковидный синдром у больных ревматоидным артритом	71
---	----

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

Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутон в России (сообщение 2)	75
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Альпидовская О.В.

Клинический случай развития синдрома Уотерхауса—Фридериксена после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с ревматоидным артритом и вторичным АА-амилоидозом надпочечников	86
--	----

ОБЗОРЫ

Каледа М.И., Арефьева А.Н., Никишина И.П.

Мышечно-скелетные симптомы при системной красной волчанке с ювенильным дебютом	90
--	----

Елисеев М.С., Желябина О.В.

Сердечно-сосудистая безопасность ингибиторов ксантиноксидазы: оптимистичная и неоконченная история	97
--	----

Сарвилина И.В., Лиля А.М., Алексеева Л.И., Громова О.А., Таскина Е.А.

Аутоиммунитет и аутовоспаление — ключ к пониманию патогенеза остеоартрита и разработке новых направлений его профилактики и терапии	103
---	-----

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Алексеева Л.И., Аношенкова О.Н., Долганова Н.Г., Жолобова Е.С., Зонина Е.В., Лапишина С.А., Королев М.А., Меньшикова Л.В., Шестерня П.А., Часовских Ю.П.

Резолюция Совета экспертов от 20 мая 2023 г. «Вопросы безопасности лечения ревматологического пациента»	115
---	-----

Лиля А.М., Загородний Н.В., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Лазишвили Г.Д., Ахтямов И.Ф., Бялик Е.И., Макаров М.А., Таскина Е.А., Шмидт Е.И., Крылов В.В., Бялик В.Е., Нестеренко В.А.

Локальная инъекционная терапия в комплексном лечении болезней костно-мышечной системы: основные принципы использования, доказательная база, безопасность	120
--	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Erdes Sh.F., Agafonova E.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Smirnov A.V.

Early diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis	7
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Avdeeva A.S., Aleksankin A.P., Verizhnikova Zh.G., Rybakova V.V., Diatroptov M.E.,
Gorbunova Yu.N., Mesnyankina A.A., Paranich D.A., Lila A.M., Nasonov E.L.*

DNA double-strand breaks in immunoinflammatory rheumatic diseases	13
---	----

Nurbaeva K.S., Reshetnyak T.M., Cherkasova M.V., Lila A.M.

Citrullinated histone H3 in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (preliminary results)	19
--	----

*Devald I.V., Hodus E.A., Nokhrin D.Yu., Khromova E.B.,
Ignatova G.L., Stashkevich D.S., Lila A.M., Burmistrova A.L.*

Evaluation of the influence of polymorphisms of the transporter genes (<i>RFC1</i> , <i>MDR1</i>) and <i>GGH</i> on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis	28
---	----

*Nuriahmetova T.Yu., Valeeva I.Kh., Shevnina Y.O., Petrov A.V.,
Cheremina N.A., Sukhorukova E.V., Vasiliev A.G., Abduganieva D.I.*

Efficacy of tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of various immunoinflammatory diseases: focus on immunogenicity	35
---	----

Egorova O.N., Datsina A.V., Severinova M.V.

Dystrophic calciphylaxis in panniculitis: features of the clinical picture and diagnosis	42
--	----

Solovyev S.K., Aseeva E.A., Baranov A.A., Lila A.M., Nikishina N.Yu., Glukhova S.I.

Clinical and immunologic features of the phenotype of systemic lupus erythematosus combined with Sjögren's syndrome	50
---	----

*Khorolsky D.V., Klimenko A.A., Pershina E.S., Babadeva N.M.,
Kondrashov A.A., Shostak N.A., Mikheeva E.P., Zhilyaev E.V.*

Ways to predict interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: results of an observational study	57
--	----

Baranova M.M., Muravyeva N.V., Belov B.S., Korotaeva T.V., Glukhova S.I.

Comorbid infections in patients with spondyloarthritis: frequency, structure and risk factors	64
---	----

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

COVID-19 and post-covid syndrome in patients with rheumatoid arthritis	71
--	----

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

Multicenter Longitudinal Observational Study Pharmaceuticals Alflutop in Russia (message 2)	75
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Alpidovskaya O.V.

A clinical case of development of Waterhouse–Friderichsen syndrome after SARS-CoV-2 infection in a patient with rheumatoid arthritis and secondary adrenal AA-amyloidosis	86
--	----

REVIEWS

Kaleda M.I., Arefieva A.N., Nikishina I.P.

Musculoskeletal symptoms in juvenile onset systemic lupus erythematosus	90
---	----

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

Cardiovascular safety of xanthine oxidase inhibitors: an optimistic and unfinished story	97
--	----

Sarvilina I.V., Lila A.M., Alekseeva L.I., Gromova O.A., Taskina E.A.

Autoimmunity and autoinflammation — the key to understanding the pathogenesis of osteoarthritis and developing new ways for its prevention and therapy	103
---	-----

EXPERT ADVICE

*Alekseeva L.I., Anoshenkova O.N., Dolganova N.G., Zholobova E.S., Zonova E.V.,
Lapshina S.A., Korolev M.A., Menshikova L.V., Shesternya P.A., Chasovskikh Yu.P.*

Resolution of the Council of Experts of May 20, 2023 "Issues of safety in the treatment of a rheumatological patient"	115
---	-----

*Lila A.M., Zagorodniy N.V., Karateev A.E., Alekseeva L.I., Chichasova N.V.,
Lazishvili G.D., Akhtyamov I.F., Bialik E.I., Makarov M.A., Taskina E.A.,
Schmidt E.I., Krylov V.V., Bialik V.E., Nesterenko V.A.*

Local injection therapy in the complex treatment of musculoskeletal disorders: principles of application, evidence base, safety	120
---	-----

Ранняя диагностика коксита при анкилозирующем спондилите

Эрдес Ш.Ф., Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Смирнов А.В.

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

Коксит — одно из характерных клинических проявлений анкилозирующего спондилита (АС). Поражение тазобедренных суставов (ТБС) при АС считается неблагоприятным прогностическим фактором. Раннее выявление коксита имеет большое значение, так как при своевременном начале адекватного лечения можно снизить риск развития необратимых изменений ТБС.

В лекции рассматриваются вопросы клинической и инструментальной диагностики коксита при АС, представлен разработанный авторами алгоритм его раннего выявления.

Ключевые слова: коксит; анкилозирующий спондилит; ранняя диагностика; алгоритм выявления коксита.

Контакты: Екатерина Михайловна Агафонова; busy89@mail.ru

Для ссылки: Эрдеc ШФ, Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Смирнов АВ. Ранняя диагностика коксита при анкилозирующем спондилите. Современная ревматология. 2023;17(4):7–12. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-7-12

Early diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis

Erdes Sh.F., Agafonova E.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Smirnov A.V.

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

Coxitis is one of the characteristic clinical manifestations of ankylosing spondylitis (AS). Hip joint (HJ) involvement in AS is considered an unfavorable prognostic factor. Early detection of coxitis is of great importance, since with the timely initiation of adequate treatment, the risk of developing irreversible changes in HJ can be reduced.

The lecture discusses the issues of clinical and instrumental diagnosis of coxitis in AS and presents an algorithm for its early detection developed by the authors.

Key words: coxitis; ankylosing spondylitis; early diagnosis; coxitis detection algorithm

Contact: Ekaterina Mihailovna Agafonova; busy89@mail.ru

For reference: Erdes ShF, Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB, Smirnov AV. Early diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(4):7–12. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-7-12

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое, воспалительное, постепенно прогрессирующее заболевание, в первую очередь поражающее осевой скелет [1]. Со временем болезнь приводит к нарастанию функциональных нарушений, которые сначала ограничивают профессиональную и повседневную деятельность, а в тяжелых случаях — способность к самообслуживанию. По данным ряда исследований, при АС стойкая потеря трудоспособности развивается у 13–49% пациентов [2, 3]. Показано, что уже через 12 мес после дебюта заболевания доля нетрудоспособных больных составляет 5%, через 15 лет — до 23%, а через 17 лет — уже 40% [4, 5].

Как известно, при АС, помимо поражения позвоночника, в воспалительный процесс нередко вовлекаются различные суставы, наиболее часто — тазобедренные суставы (ТБС). Во многих случаях воспаление ТБС — коксит — приводит к быстрой потере их функции. Многими специалистами коксит рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза АС [6, 7].

Коксит — результат вовлечения в системный аутоиммунный воспалительный процесс структур ТБС. Из-за анатомически

сложного строения этот сустав является наиболее труднодоступным для физикального обследования (рис. 1, 2). Поэтому выявление припухлости и болезненности при пальпации, которое широко используется при диагностике артрита периферических суставов, в данном случае малоприменимо и малоинформативно. Коксит при АС развивается примерно у трети пациентов. В большинстве случаев его первые симптомы появляются в молодом, наиболее продуктивном возрасте (в третьей декаде жизни) и оказывают негативное влияние на работоспособность, получение образования, создание семьи [9]. Кроме того, развитие коксита часто приводит к потере трудоспособности и, независимо от длительности заболевания, к ранней инвалидизации [10]. Все это создает серьезную медицинскую и социальную проблему, решение которой сопряжено с большими финансовыми затратами [11–14] как для государства и общества в целом, так и для самого пациента [11].

По данным датского регистра [15], частота коксита при АС колеблется от 24 до 36% и определяется длительностью болезни, причем в 8% случаев это поражение настолько тяжелое, что требует тотального эндопротезирования ТБС.

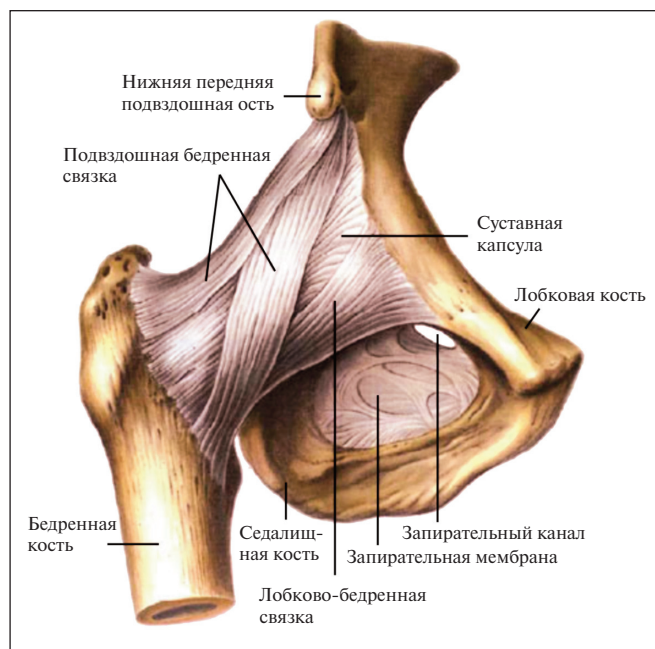


Рис. 1. Правый ТБС (вид спереди). Связки сустава [8]
Fig. 1. Right HJ (frontal view). Joint ligaments [8]

В российских исследованиях частота клинически выявляемого поражения ТБС составляет 52–56% [2, 16], при этом эндопротезированию подвергаются практически 10% больных.

К настоящему времени общепринятой классификации поражения ТБС при АС не существует. Оно может быть диагностировано клинически, а также с помощью различных методов визуализации: обзорной рентгенографии таза, УЗИ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [17, 18].

В лекции рассматриваются методы клинической и инструментальной диагностики коксита при АС.

Особенности клинической картины коксита при АС

Клинически диагноз коксита может быть установлен при наличии жалоб на боль при ходьбе и/или в покое, в первую очередь в паховой области (ингвинальная боль). Со временем у пациента могут сформироваться ограничения движений в суставе, гипо- или атрофия ягодичных мышц и мышц бедра, контрактуры, нарушение походки [19].

Иногда боль распространяется на коленный сустав или заднюю поверхность бедра, что часто приводит к диагностическим ошибкам. Поэтому у пациента с активными жалобами на боль в коленных суставах и отсутствием объективных признаков их поражения необходимо уточнить наличие боли и/или ограничения движений в ТБС [19].

Боль в ТБС также может имитировать энтезит в области мест прикрепления сухожилий к костям таза и большого и малого вертелов бедренной кости.

Объем движений в ТБС обычно зависит от длительности воспалительного процесса и тяжести поражения, которое оценивается с помощью рентгенографии. Иногда при длительном течении коксита могут возникать анкилоз (костный или фиброзный), а также «оссифицирующий капсулит». Последний характеризуется значительным нарушением функции ТБС. Однако рентгенологические изменения при этом могут быть минимальными [20].

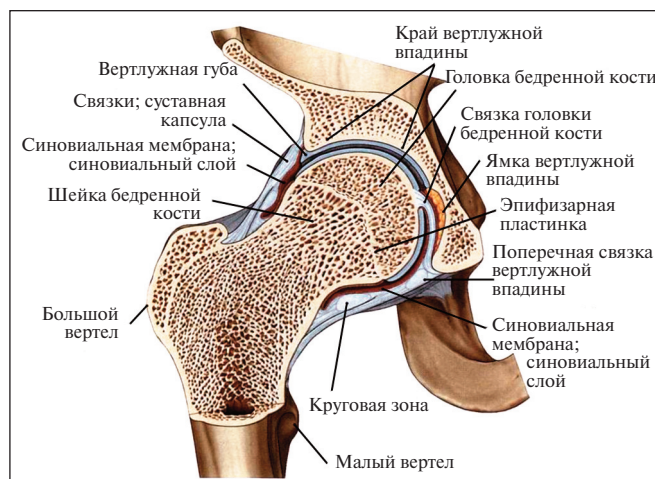


Рис. 2. Правый ТБС (фронтальный распил, вскрыта полость [8])
Fig. 2. Right HJ (frontal cut, articular cavity is opened [8])

Необходимо отметить, что стойкие болевые ощущения чаще возникают при выраженных рентгенологических изменениях, причем волнообразность течения и отсутствие возможности объективного осмотра ТБС усложняют точную диагностику тяжести его поражения. Поэтому нередко диагноз устанавливается уже при наличии необратимых структурных повреждений, которые требуют эндопротезирования ТБС. Ранее была выявлена значимая положительная связь между уровнем боли в ТБС и клиническими индексами воспалительной активности, такими как BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; $r=0,63$) и ASDAS-СПБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СПБ; $r=0,5$), а также с функциональным статусом пациента ($r=0,62$). Острофазовые маркеры воспаления – СОЭ ($r=0,21$) и СРБ ($r=0,28$) – слабо коррелировали с уровнем боли в ТБС [21].

Инструментальные методы диагностики коксита при АС

Рентгенография продолжает оставаться основным методом оценки структурных изменений в ТБС. На обзорной рентгенограмме таза можно обнаружить повреждение костных (остеопороз, склероз, остеофиты, деструкция головки бедренной кости и/или вертлужной впадины) и хрящевых (сужение суставной щели) структур сустава. Для количественной оценки рентгенологических изменений в ТБС используется индекс BASRI-hip (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index-hip; см. таблицу) [18, 19, 22]. Он унифицирован и предназначен как для ретроспективного анализа, так и для динамического наблюдения при проведении научных исследований.

Для оценки рентгенологического прогрессирования поражения ТБС был разработан показатель – суммарная стадия рентгенологического коксита (сспК) [23], который рассчитывался исходно и в динамике у каждого пациента путем определения суммы индекса BASRI-hip в левом и правом ТБС. В ходе оценки данного показателя было определено,

Таблица. Индекс BASRI-hip [22]
Table. BASRI-hip index [22]

BASRI-hip, баллы	Градация изменений	Рентгенологические симптомы
0	Норма	Изменений нет
1	Сомнительные	Локальное незначительное сужение суставной щели
2	Минимальные	Незначительное сужение суставной щели, ее ширина >2 мм в наиболее узкой части сустава или на всем протяжении*
3	Умеренные	Сужение суставной щели по всей окружности сустава <2 мм; соприкосновение сочленяющихся поверхностей на протяжении <2 см
4	Выраженные	Резкое сужение суставной щели, деформация бедренной головки, соприкосновение сочленяющихся поверхностей костей на протяжении >2 см

*Градации 1 и 2 увеличиваются на единицу при наличии любых двух из следующих костных изменений: эрозии, остеофиты, кисты, протрузия бедренной головки. Нормальная ширина суставной щели составляет 4 мм на всем протяжении.

*Grades 1 and 2 are increased by one point in the presence of any two of the following bone changes: erosion, osteophytes, cysts, protrusion of the femoral head. The normal width of the joint space is 4 mm throughout.

что рентгенологический коксит следует диагностировать, если ссрК составляет ≥ 3 балла. В свою очередь, на основании значения ссрК была разработана формула для расчета скорости прогрессирования рентгенологических изменений (Ск-прК) в ТБС [23]:

$$\text{Ск-прК} = (\text{ссрК}_2 - \text{ссрК}_1) / \text{Период наблюдения (годы)},$$

где ссрК₁ — исходное значение ссрК, а ссрК₂ — значение ссрК в динамике в течение наблюдения.

Рентгенологическое исследование ТБС на ранней стадии коксита малоинформативно из-за отсутствия структурных изменений в костной ткани. Так, по нашим данным, в ходе двухлетнего наблюдения у 10% пациентов с кокситом Δ ссрК увеличилась на 1 балл, у 35% — на 2, у 7% — на 3, у 5% — на 4. Только у 43% больных за этот период не отмечено прогрессирования данного показателя [21]. При этом исходно Ск-прК составила 0,7 балла/год, в 1-й и 2-й годы наблюдения — 0,9 и 0,6 балла/год соответственно. В то же время, если к началу исследования уже имелись признаки рентгенологического коксита, то эти показатели равнялись 0,9; 0,9 и 1,4 балла/год соответственно. При анализе взаимосвязи Ск-прК с основными клиническими и лабораторными показателями аксиального спондилоартрита (аксСпА) выявлена слабая отрицательная связь с длительностью заболевания ($r = -0,20$), в то же время активность болезни (BASDAI, ASDAS-СРБ, выраженность боли в ТБС по числовой рейтинговой шкале), как и значения шеечно-капсулярного расстояния (ШКР) по данным УЗИ, практически не влияли на этот показатель ($r < 0,2$).

Другой метод, который широко применяется с целью диагностики коксита, — УЗИ. С помощью УЗИ можно оценить состояние капсулы сустава, синовиальной оболочки, окружающих сустав мышц, сухожилий и хряща, а также структуру субхондральной кости [24].

В настоящее время наиболее актуальным, особенно для ранней диагностики коксита, является измерение ШКР, которое позволяет выявить повышенное количество синовиальной жидкости в полости ТБС. По динамике этого показателя можно косвенно судить и об эффективности проводимой терапии [21].

Считается, что допустимое количество жидкости в ТБС по данным УЗИ, измеряемое с помощью ШКР, не должно превышать 7 мм [2]. Немаловажным моментом при исследовании этих парных суставов является наличие асимметрии ШКР. Разница значений с двух сторон >1,5 мм, даже если они не превышают 7 мм, рассматривается как патологический признак (рис. 3). В то же время при сонографии выпот (ШКР ≥ 7 мм) нередко обнаруживался у относительно здоровых лиц (до 25%) и у больных аксСпА (23%), не имевших клинических признаков коксита [2].



Рис. 3. УЗИ ТБС: а — синовит правого ТБС (ШКР — 8,8 мм); б — норма (ШКР — 5,1 мм) у больного АС

Fig. 3. Ultrasound of the hip joint: а — synovitis of the right HJ (cervical-capsular distance — 8.8 mm); б — normal (cervical-capsular distance — 5.1 mm) in a patient with AS

Контур головки бедренной кости в норме представлен гиперэхогенной ровной структурой. При оценке контура головки необходимо обращать внимание на его четкость и целостность, так как при длительном воспалении начинает страдать субхондральный отдел кости, что, в свою очередь,

приводит к образованию кистовидных просветлений и эрозий, которые при УЗИ выглядят как дефект контура. Состояние контура головки следует оценивать не только в продольной, но и в поперечной проекции.

Во время исследования также необходимо обращать внимание на капсулу сустава, так как ее неравномерное утолщение и усиление эхоплотности могут свидетельствовать о развитии капсулита. Измерение капсулы сустава проводят над головкой бедренной кости, где ее толщина несколько больше, и над шейкой.

Состояние хряща оценивается в двух проекциях: продольной и поперечной. Хрящ в норме выглядит как тонкая гипоэхогенная равномерная полоска толщиной 1 мм. При наличии длительного воспаления в полости сустава происходит истончение хряща.

По нашим данным, у 45,0% больных АС коксит носил двусторонний характер. При корреляционном анализе была обнаружена статистически значимая связь между ШКР и СОЭ ($r=0,26$), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; $r=0,31$), тогда как с BASDAI ($r=0,13$), СРБ ($r=0,18$) и ASDAS-СРБ ($r=0,18$) она была минимальной. Через 2 года наблюдения количество пациентов с УЗИ-признаками коксита уменьшилось в 1,5 раза ($p<0,005$), причем исходно у 50% из них он был двусторонним.

Представленные данные позволяют предположить, что УЗИ можно использовать в качестве скринингового метода для выявления структурных повреждений костной ткани и воспалительных изменений в ТБС, который даже при отсутствии клинических проявлений позволит заподозрить наличие коксита на ранней (нерентгенологической) стадии. В некоторых случаях УЗИ дает возможность оценивать эффективность терапии [21]. Так, в недавно проведенном исследовании показано уменьшение ШКР на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами [22]. Вероятно, в будущем ШКР можно будет использовать как показатель «воспалительной активности» коксита.

В последнее время для выявления активного воспаления в ТБС у больных АС все чаще применяется МРТ. В режиме T1 этот метод хорошо визуализирует структуру сустава, а в режимах с подавлением сигнала от жировой ткани (STIR и T2 FatSat) — активные воспалительные изменения (ВИ), такие как синовит, энтезит и остеит. Причем по нашим данным, активные ВИ могут развиваться до формирования структурных повреждений, видимых на рентгенограммах [25].

Помимо активных ВИ в суставах, при МРТ в T1-взвешенном режиме можно оценивать последствия хронического воспаления — эрозии суставных поверхностей, субхондральный остеосклероз и жировую дистрофию костного мозга. Эрозии суставных поверхностей и субхондральный остеосклероз имеют низкоинтенсивный МР-сигнал как в T1-, так и в T2-взвешенных режимах. Исключением является жировая дистрофия костного мозга, которая характеризуется различными по площади участками в субхондральных отделах костей с высокоинтенсивным МР-сигналом в T1-взвешенном режиме и низкоинтенсивным МР-сигналом в режиме STIR или T2.

Для выявления активного и хронического воспаления в ТБС рекомендуется использовать в первую очередь фронтальную проекцию и дополнительно, по показаниям, аксиальную и продольную проекции. При МРТ следует обследовать одновременно оба ТБС.

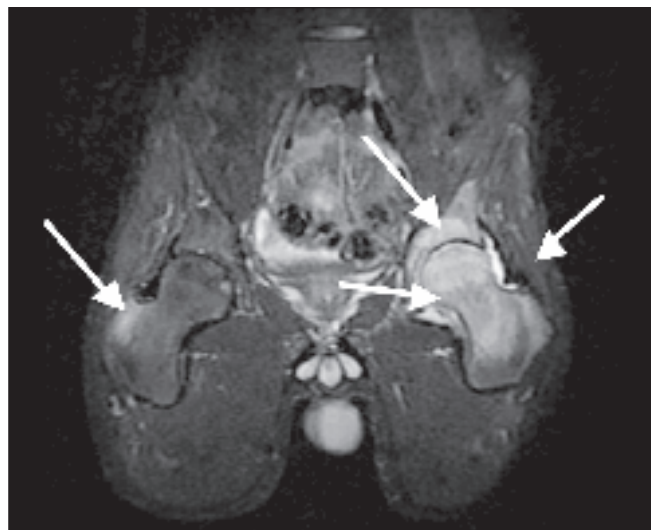


Рис. 4. ОКМ (стрелки) области большого вертела правой бедренной кости

Fig. 4. Bone marrow edema (arrows) of the greater trochanter region of the right femur

Наиболее частыми признаками воспаления ТБС являются выпот в полость суставов и отек костного мозга (ОКМ) (рис. 4). Хронические изменения ТБС нередко сопровождаются формированием кистовидных просветлений костной ткани в бедренных головках и крышах вертлужных впадин. В ряде случаев выявляются инфаркты костного мозга и остеонекроз (асептический некроз) бедренных головок.

Ранее было показано, что при наличии клинической картины поражения ТБС признаки активного коксита по данным МРТ обнаруживались в 82% случаев, причем воспалительные изменения чаще наблюдались у больных с нерентгенологической стадией коксита (BASRI-hip <2) [26].

Отмечено, что синовит или остеит, выявляемые при МРТ, могут влиять на рентгенологическое прогрессирование коксита [21]. Вместе с тем при сопоставлении ШКР и синовита, визуализируемого по данным МРТ [21], между ними не обнаружено связи, по-видимому, из-за различий в проекциях, используемых при исследовании ТБС.

Анализ результатов МРТ у пациентов с аксСпА и клиническим/УЗИ-кокситом показал, что исходно синовит имелся у 97% больных, ОКМ — у 30%, хронические изменения — у 3%. Через 2 года синовит сохранился в 60% случаев ($p<0,05$), ОКМ — в 22% ($p>0,005$), а число хронических изменений выросло до 38%. При первичном обследовании совпадение признаков синовита по данным УЗИ и МРТ было отмечено у 75% больных. У 22% пациентов при МРТ определялось избыточное количество жидкости, тогда как ШКР оставалось в пределах нормы, и, напротив, у 3% синовит, выявленный по данным УЗИ, не нашел подтверждения при МРТ.

Заслуживает внимания и то, что практически у каждого 5-го (19%) пациента коксит, обнаруженный при инструментальном обследовании, не сопровождался характерными клиническими проявлениями [26].

Таким образом, можно заключить, что МРТ способна выявлять ранние воспалительные и поствоспалительные изменения в ТБС, которые еще практически не отражаются на костной структуре сустава (не определяются рентгенологически), а также поздние структурные повреждения, которые

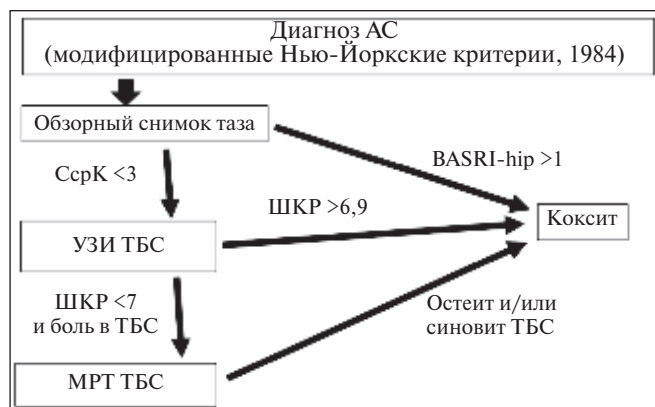


Рис. 5. Алгоритм ранней диагностики коксита
Fig. 5. Algorithm for early diagnosis of coxitis

можно идентифицировать при рентгенографии. Однако доступность и стоимость МРТ подразумевают, что данный метод целесообразно использовать как дополнительный инструмент визуализации с целью ранней диагностики коксита.

Алгоритм ранней диагностики и мониторинга коксита у больных АС

На основании проведенных исследований и данных литературы был разработан алгоритм ранней диагностики и мониторинга коксита у больных АС для применения в повседневной клинической практике (рис. 5).

Важно помнить, что:

- данный алгоритм разработан для больных, у которых установлен диагноз АС;
- пациенты с АС должны наблюдаться у ревматолога!
- при каждом обращении пациента с АС к ревматологу рекомендуется проводить диагностику коксита, учитывая его волнообразное течение.

При первичной диагностике АС и в дальнейшем по мере динамического наблюдения больного следует оценивать рентгенологические изменения в ТБС на обзорном снимке таза, используя индекс BASRI-hip. Если данный индекс составляет ≥ 2 балла хотя бы в одном суставе, то диагностируют коксит.

При отсутствии рентгенологического поражения ТБС, независимо от клинических проявлений коксита, рекомендуется провести УЗИ этих суставов. Если ШКР составляет ≥ 7 мм (или имеется асимметрия ШКР в левом и правом суставах $> 1,5$ мм), устанавливается диагноз коксита.

При нормальном значении ШКР и наличии характерных для коксита жалоб (ингвинальная боль) или ограничений движений рекомендуется провести МРТ ТБС. При обнаружении в ТБС синовита или ОКМ подтверждается диагноз коксита.

Не менее важна оценка подвижности опорно-двигательного аппарата у больных АС с использованием индекса BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [19]. Этот комбинированный индекс включает оценку функции ТБС: измерение максимального расстояния между медиальными лодыжками, а также наружного и внутреннего углов ротации в суставе.

Следует отметить, что боль в области ТБС может быть обусловлена не только кокситом, но и другими причинами, в том числе потенциально опасными для жизненного прогноза. В связи с этим при проведении дифференциальной диагностики у пациента необходимо уточнить наличие провоцирующего фактора (предшествующая травма, перенесенная инфекция и т. д.); характер появления симптомов (постепенное или острое/внезапное начало), распространения боли (локализованная или диффузная) и наличие признаков радикулопатии (иррадиация боли до стопы — так называемая «длинная» боль, — онемение, мышечная слабость, синдром конского хвоста и др.); данные анамнеза о перенесенном онкологическом заболевании; наличие дизурии, гематурии и других симптомов, указывающих на поражение мочеполовой системы, кишечника, а также нарушений менструального цикла или гинекологических заболеваний у женщин; кроме того, важно выяснить, проводились ли инвазивные манипуляции в области ТБС [27].

Заключение

Таким образом, коксит — одно из характерных клинических проявлений АС. Поражение ТБС при АС является неблагоприятным прогностическим фактором. Раннее выявление коксита имеет большое значение, так как при своевременном начале адекватного лечения можно снизить риск развития необратимых изменений ТБС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдеc ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604-8. [Erdes SHF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(6):604-8. (In Russ.)].
2. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдеc ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417-22. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes SHF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2014;52(4):417-22. (In Russ.)].

3. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027.
4. Boonen A, Chorus A, Miedema H, et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):1033-9. doi: 10.1136/ard.60.11.1033.
5. Healey EL, Haywood KL, Jordan KP, et al. Impact of ankylosing spondylitis on work in patients across the UK. *Scand J Rheumatol*. 2011 Jan; 40(1):34-40. doi: 10.3109/03009742.2010.487838. Epub 2010 Aug 20.
6. Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries. *Ann Rheum Dis*. 2003 Aug;62(8):732-40. doi: 10.1136/ard.62.8.732.

7. Calin A, Elsworth J. The outcome of 138 total hip replacements and 12 revisions in ankylosing spondylitis: high success rate after a mean followup of 7.5 years. *J Rheumatol*. 1989 Jul;16(7):955-8.
8. Сапин МР, редактор. Анатомия человека. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. Т. 1. 528 с. [Sapin MR, redactor. *Anatomiya cheloveka* [Human anatomy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. Vol. 1. 528 p.]
9. Amor B, Santos RS, Nahal R, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994 Oct;21(10):1883-7.
10. Бочкова АГ, Левшакова АВ, Тюхова ЕЮ и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике коксита у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2012;54(5):56-63. [Bochkova AG, Levshakova AV, Tyukhova EYu, et al. Possibilities of magnetic resonance tomography in the early diagnosis of coxitis in patients with spondyloarthritides. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;54(5):56-63.

- et al. Magnetic-resonance imaging for early diagnosis of coxitis in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2012;50(5):56-63. (In Russ.).
11. Boonen A, van der Heijde D. Review of the costs of illness of ankylosing spondylitis and methodologic notes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2005 Apr;5(2):163-81. doi: 10.1586/14737167.5.2.163
12. Rafia R, Ara R, Packham J, et al. Healthcare costs and productivity losses directly attributable to ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Mar-Apr;30(2):246-53. Epub 2012 Apr 13
13. Rkain H, Allali F, Bentalha A, et al. Socio-economic impact of ankylosing spondylitis in Morocco. *Clin Rheumatol*. 2007 Dec;26(12):2081-2088. doi: 10.1007/s10067-007-0622-1. Epub 2007 Apr 25
14. Verstappen SMM, Boonen A, Jacobs JWG, et al. The burden of illness: ankylosing spondylitis vs rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(Suppl II):605
15. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug;66(8):1072-7. doi: 10.1136/ard.2006.064543. Epub 2007 Jan 29
16. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012; 50(2):44-9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2012;50(2):44-9. (In Russ.).]
17. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Диагностика и лечение коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4): 500-505.
- [Agafonova EM, Dubinina TV, Erdes SF. Diagnosis and treatment of coxitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(4):500-505. (In Russ.).]
18. Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значимость обзорного снимка таза. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):175-181. [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(2):175-181. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181
19. Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):624-631. [Dubinina TV, Dyomina AB, Smirnov AV, Erdes SF. Diagnosis of coxitis in ankylosing spondylosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(6):624-631. (In Russ.).]
20. Falkenbach A, Franke A, van der Linden S. Factors associated with body function and disability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2003 Oct; 30(10):2186-92
21. Агафонова ЕМ, Эрдес Ш. Взаимоотношения разных методов визуализации поражения тазобедренных суставов у больных с аксиальным спондилоартритом в ходе двухлетнего наблюдательного исследования. Научно-практическая ревматология. 2022;60(1):38-44. [Agafonova EM, Erdes SH. Relationship between different methods of visualization of hip joint lesions in patients with axial spondyloarthritis during a two-year observational study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022;60(1):38-44. (In Russ.).]
22. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum*. 1998 Dec;41(12): 2263-70. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2263::AID-ART23>3.0.CO;2-I.
23. Агафонова ЕМ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ и др. Оценка прогрессирования коксита при раннем аксиальном спондилоартрите. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):160-164. [Agafonova EM, Erdes Sh, Dubinina TV, et al. Assessment of coxitis progression in early axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(2):160-164. (In Russ.).]
24. МакНелли Ю. Ультразвуковые исследования костно-мышечной системы: Практическое руководство. Москва: Видар-М; 2007. 400 с. [MakNelli Yu. *Ul'trazvukovye issledovaniya kostno-myshechnoi sistemy: Prakticheskoe rukovodstvo* [Ultrasound examinations of the musculoskeletal system: A practical guide]. Moscow: Vidar-M; 2007. 400 p.]
25. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Румянцева ДГ и др. Коксит при раннем аксиальном спондилоартрите. Современная ревматология. 2019;13(4):41-47. [Agafonova EM, Dubinina TV, Rumyantseva DG, et al. Coxitis in early axial spondyloarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):41-47. (In Russ.).] doi: 10/14412/1996-7012-2019-4-41-47
26. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Дёмина АБ и др. Особенности инструментальной диагностики коксита при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(6):716-721. [Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB, et al. Instrumental diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(6): 716-721. (In Russ.).]
27. Bisciotti GN, Volpi P. Classification and Differential Analysis of Groin Pain Syndrome. In: Zini R, Volpi P, Bisciotti G, editors. *Groin Pain Syndrome*. Springer: Cham; 2017. P. 3-11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.02.2023/10.05.2023/13.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

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>

Агафонова Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>

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

Дёмина А.Б. <https://orcid.org/0000-0002-3106-3296>

Смирнов А.В. <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

Двунитевые разрывы ДНК при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Авдеева А.С.¹, Алексанкин А.П.¹, Верижникова Ж.Г.¹, Рыбакова В.В.¹,
Диатроптов М.Е.¹, Горбунова Ю.Н.¹, Меснянкина А.А.¹, Паранич Д.А.¹,
Ли́ла А.М.^{1,2}, Насонов Е.Л.^{1,3}

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

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

³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — изучить у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) частоту спонтанных фокусов двунитевых разрывов (ДР) ДНК, их взаимосвязь с активностью заболевания, уровнем маркеров воспаления и содержанием аутоантител.

Материал и методы. В анализ включено 40 пациентов с ИВРЗ, среди которых было 19 больных ревматоидным артритом (РА, в том числе 16 женщин, медиана длительности заболевания — 60 [20; 103] мес, DAS28 — 5,05 [4,06; 5,9]) и 21 больной системной красной волчанкой (СКВ, 19 женщин, медиана длительности заболевания — 96,0 [40,0; 158,0] мес, SLEDAI-2K — 8,0 [4,0; 12,0]). Контрольную группу составили 17 здоровых доноров, сопоставимых с больными по полу и возрасту.

ДР ДНК определялись как дискретные фокусы при иммунофлюоресцентном окрашивании культуры лимфоцитов антителами к γ H2AX и 53BP1 с последующим анализом на автоматизированной платформе AKLIDES (Medipan).

Результаты и обсуждение. Значимых различий числа спонтанных ДР ДНК у пациентов с РА и здоровых доноров не наблюдалось ($p > 0,05$), у пациентов с СКВ выявлены меньшее число клеток с фокусом 53BP1 и меньший процент поврежденных клеток по данному фокусу, чем в контроле. Наблюдалась позитивная корреляция числа поврежденных по γ H2AX клеток с CDAI ($r = 0,45$, $p = 0,035$), числа клеток с разрывами по 53BP1 с уровнем IgM ревматоидного фактора ($r = 0,63$, $p = 0,005$) и СОЭ ($r = 0,53$, $p = 0,02$). В группе пациентов с СКВ была позитивная корреляция числа клеток с разрывами по фокусу γ H2AX с уровнем антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК; $r = 0,56$, $p = 0,007$), среднего числа разрывов в клетке по фокусу γ H2AX с уровнем анти-дсДНК ($r = 0,57$, $p = 0,004$).

Заключение. Число ДР ДНК может быть дополнительным показателем активности ИВРЗ. У пациентов с СКВ, видимо, имеет место нарушение процессов репарации ДНК, ассоциирующееся с высокой активностью заболевания.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; двунитевые разрывы ДНК; фосфорилирование гистона H2AX; p53-связывающий белок I.

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева; 9056249400@mail.ru

Для ссылки: Авдеева АС, Алексанкин АП, Верижникова ЖГ, Рыбакова ВВ, Диатроптов МЕ, Горбунова ЮН, Меснянкина АА, Паранич ДА, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Двунитевые разрывы ДНК при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2023;17(4):13–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-13-18

DNA double-strand breaks in immunoinflammatory rheumatic diseases

Avdeeva A.S.¹, Aleksankin A.P.¹, Verizhnikova Zh.G.¹, Rybakova V.V.¹, Diatroptov M.E.¹,
Gorbunova Yu.N.¹, Mesnyankina A.A.¹, Paranich D.A.¹, Lila A.M.^{1,2}, Nasonov E.L.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

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

³8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: To study the frequency of spontaneous foci of DNA double-strand breaks (DSBs) in patients with immune-inflammatory rheumatic diseases (IIRD), their relationship to disease activity, levels of inflammatory markers, and levels of autoantibodies.

Material and methods. The analysis included 40 patients with IIRD, including 19 patients with rheumatoid arthritis (RA, including 16 women, median disease duration 60 [20; 103] months, DAS28 was 5.05 [4.06; 5.9]) and 21 patients with systemic lupus erythematosus (SLE, 19 women,

median disease duration 96.0 [40.0; 158.0] months, SLEDAI-2K 8.0 [4.0; 12.0]). The control group consisted of 17 healthy donors matched for sex and age.

DNA DSBs were identified as discrete foci by immunofluorescence staining of lymphocyte cultures with antibodies against γ H2AX and 53BP1 and subsequently analysed using the automated AKLIDES automated platform (Medipan).

Results and discussion. There were no significant differences in the number of spontaneous DNA DSBs in patients with RA and healthy donors ($p > 0.05$), a lower number of cells with the 53BP1 focus and a lower percentage of cells damaged in this focus were found in patients with SLE than in controls. There was a positive correlation between the number of γ H2AX damaged cells and CDAI ($r = 0.45$, $p = 0.035$), the number of cells with 53BP1 ruptures and the level of rheumatoid factor IgM ($r = 0.63$, $p = 0.005$) and ESR ($r = 0.53$, $p = 0.02$). In the group of SLE patients, a positive correlation was observed between the number of cells with breaks in the γ H2AX focus and the level of antibodies against double-stranded DNA (anti-dsDNA; $r = 0.56$, $p = 0.007$), the average number of breaks in the cell in the γ H2AX focus with the level of anti-dsDNA ($r = 0.57$, $p = 0.004$).

Conclusion. The number of DNA DSBs may be an additional indicator of IIRD activity. In patients with SLE, DNA repair processes appear to be impaired, which is associated with the high activity of the disease.

Keywords: immunoinflammatory rheumatic diseases; DNA double strand breaks; phosphorylation of histone H2AX; p53 binding protein 1.

Contact: Anastasia Sergeevna Avdeeva; 9056249400@mail.ru

For reference: Avdeeva AS, Aleksankin AP, Verizhnikova ZhG, Rybakova VV, Diatropov ME, Gorbunova YuN, Mesnyankina AA, Paranich DA, Lila AM, Nasonov EL. DNA double-strand breaks in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):13–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-13-18

Решающее значение для поддержания гомеостаза и биологических функций организмов имеют целостность и стабильность ДНК, а также четко налаженный механизм системы реагирования и репарации ДНК (РПП ДНК) после вызванных повреждений молекулярной структуры различного эндогенного или экзогенного происхождения.

Структурные повреждения ДНК, возникающие в клетках в результате неправильной репарации или ее отсутствия, приводят к образованию хромосомных aberrаций [1]. Число клеток, несущих хромосомные нарушения, повышается с возрастом, ассоциируется с развитием ряда заболеваний (сердечно-сосудистых, неврологических, онкологических) и старением [2, 3]. Неблагоприятные факторы внешней среды, в первую очередь ионизирующее излучение, приводят к повышению частоты хромосомных аномалий [4]. Роль эндогенных факторов, влияющих на геномную стабильность, изучена недостаточно. В ряде работ продемонстрирована тесная связь между воспалением, окислительным стрессом и нарушением целостности ДНК [5]. Стабильность генома зависит и от генетических факторов, что подтверждается наличием ряда синдромов, в основе которых лежат мутации в генах репарации ДНК [6, 7]. Однако, учитывая различную чувствительность клеток на фоне одинакового генотипа, можно говорить о наличии эпигенетических факторов, таких как метилирование, влияющих на частоту хромосомных нарушений [8, 9].

Помимо метилирования, наиболее изученным эпигенетическим механизмом поддержания стабильности генома является фосфорилирование гистона H2AX (γ H2AX), приводящее к формированию фокусов белков репарации ДНК [10–12]. Они представляют собой комплексы, состоящие из самих белков репарации, двунитевых разрывов (ДР) и сигнальных молекул. Фосфорилирование γ H2AX наблюдается уже через несколько секунд после повреждающего воздействия и достигает максимума через 9–30 мин. Несмотря на быстроту и эффективность процессов репарации ДНК, остаточные фокусы репарации могут длительно сохраняться в поврежденных клетках, что является показателем эффективности процессов репарации. Фосфорилированная форма γ H2AX часто используется в качестве биомаркера клеточного ответа

на повреждение ДНК [13]. Однако следует отметить, что γ H2AX не только является маркером ДР ДНК, но и принимает участие в ряде процессов, в том числе в поддержании клеточного старения [14]. Помимо фосфорилирования γ H2AX, для эффективной репарации ДНК необходим ряд белков и в первую очередь p53-связывающий белок 1 (53BP1), являющийся ключевым сигнальным фактором репарации, который может активировать ряд других медиаторов и способствовать репарации ДР ДНК [15].

ДР ДНК можно определить как дискретный фокус при иммунофлюоресцентном окрашивании антителами к γ H2AX (анти- γ H2AX) и 53BP1 (анти-53BP1) культуры лимфоцитов. [16] После успешного восстановления ДР ДНК молекулы γ H2AX дефосфорилируются [17].

Исследований, посвященных определению ДР ДНК при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), крайне мало. Остается неясным, приводит ли хроническое воспаление к увеличению накопления повреждений ДНК, или повышение их числа может способствовать усилению активности заболевания либо служить показателем дисрегуляции механизмов репарации [18]. Однако, поскольку накопление эндогенных повреждений ДНК имеет серьезные последствия для клеток, включая геномную нестабильность и усиление aberrантного иммунного ответа, изучение ДР ДНК может быть полезно для расширения наших знаний о патогенезе и механизмах прогрессирования ИВРЗ, а также для разработки новых методов терапии и определения риска развития обострений.

Цель настоящей работы – изучение у пациентов с ИВРЗ частоты спонтанных фокусов ДР ДНК, их взаимосвязи с активностью заболевания, уровнем маркеров воспаления и содержанием аутоантител.

Материал и методы. В анализ было включено 40 пациентов с ИВРЗ. Среди них было 19 больных с достоверным диагнозом ревматоидного артрита (РА), соответствовавших критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. и 21 больной с достоверным диагнозом системной красной волчанки (СКВ) по критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г., наблюдавшихся в ФГБНУ «На-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных (n=40)
Table 1. Clinical and immunological characteristics of patients (n=40)

Показатель	Значение	
	больные РА (n=19)	больные СКВ (n=21)
Пол:		
мужчины/женщины, n	3/16	2/19
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	55,0 [46,0; 65,0]	31,0 [26,0; 43,0]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [20,0; 103,0]	96,0 [40,0; 158,0]
Рентгенологическая стадия, n:		
I / II / III / IV	2 / 12 / 4 / 1	—
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,04 [4,06; 5,9]	—
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	—	8,0 [4,0; 12,0]
Иммунологические нарушения, n (%):		
АНФ+	—	21 (100)
анти-дсДНК+	—	19 (90,5)
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,06 [0,87; 1,68]	—
СОЭ мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,0 [19,0; 58,0]	13,0 [6,0; 18,0]
СРБ, мг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,5 [1,75; 41,2]	1,3 [1,0; 4,9]
IgM РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70,1 [34,3; 343,5]	—
IgM РФ+, n	17	—
IgM РФ-, n	2	—
АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	92,4 [7,7; 614,0]	—
АЦЦП+, n	11	—

Примечание. АНФ — антинуклеарный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллин-линированному пептиду; SLEDAI-2K — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K; HAQ — Health Assessment Questionnaire.

струкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП и антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов Axis-Shield (Великобритания; верхняя граница нормы — 5,0 ЕД/мл) и ORGENTEC Diagnostika (Германия; верхняя граница нормы — 20,0 МЕ/мл). Уровень АНФ оценивали в непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) на клетках линии Нер2 с использованием коммерческого набора реагентов IMCO Diagnostics (США).

В группе РА был проанализирован уровень интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ18, ИЛ10, антагониста рецептора к ИЛ1 (ИЛ1Ра) методом ИФА с использованием коммерческого набора реагентов фирмы Invitrogen (США). Верхняя граница нормы при исследовании 15 сывороток здоровых доноров составила для ИЛ6 — 0,46 пг/мл, ИЛ18 — 192,2 пг/мл, ИЛ10 — 0,48 пг/мл, ИЛ1Ра — 641,2 пг/мл.

ДР ДНК определяли с помощью НРИФ, путем окрашивания и количественного подсчета фокусов γ H2AX и 53BP1 в лимфоцитах с автоматизированной обработкой данных. Использовались коммерческие наборы реагентов Medipan (Германия).

Кровь собирали в пробирки с ЭДТА, хранение биоматериала допускалось не более 3 ч. На первой стадии реакции изолированные клетки фиксируются на носителе объекта с помощью фиксирующего раствора. После инкубирования незафиксированные клетки удаляются путем промывки. На второй стадии реакции стенки фиксированных клеток разрыхляются при помощи пермеабилизирующего раствора. На следующем этапе промывки неспецифические места блокируются посредством буфера. На третьей стадии реакции первичное антитело специфически связывается с γ H2AX, вторичное — с 53BP1. После инкубирования неспецифические соединения блокируются буфером. На последней стадии реакции маркированное флюорохромом вторичное антитело связывается с первичным антителом. После инкубации не-связанные антитела удаляются путем промывки буфером. В завершение на лунки наносится покровное средство, содержащее DAPI и окрашивающее клетки, после чего покрову кладется покровное стекло.

Для оценки результатов проводится автоматический анализ носителей объекта с помощью системы AKLIDES Nuk и соответствующего программного обеспечения. При этом подсчитываются клетки одинаковой морфологии, не расположенные друг над другом и не находящиеся в апоптозе. При невозможности немедленного анализа носителей объекта допускается их хранение в холодильнике при температуре 2–8 °C в течение 24 ч.

учно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» (табл. 1). Контрольную группу составили 17 здоровых доноров, сопоставимых с больными по полу и возрасту.

Как видно из табл. 1, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (медиана длительности РА и СКВ — соответственно 60,0 и 96,0 мес), серопозитивные по аутоантителам, имели высокую активность заболевания. Среди больных РА 4 (21,1%) получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), все пациенты использовали базисные противовоспалительные препараты, включая метотрексат (n=15, 78,9%) и лефлуномид (n=3, 15,8%), а также нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон. Все пациенты с СКВ находились на терапии ГК, 15 (71,4%) принимали гидроксихлорохин, 6 (28,6%) — микофенолата мофетил, 9 (42,9%) имели опыт применения ГИБП.

Активность РА оценивали по индексу DAS28, а активность СКВ — по SLEDAI-2K.

СОЭ определяли стандартным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч); сывороточную концентрацию СРБ и IgM ревматоидного фактора (РФ) — иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия); СРБ — с помощью высокочувствительного теста с латексным усилением (чувствительность — 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По ин-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. ДР ДНК у пациентов с РА, СКВ и здоровых доноров, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. DNA DSBs in patients with RA, SLE and healthy donors, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Больные РА (n=19)	Больные СКВ (n=21)	Здоровые доноры (n=17)
γH2AX:			
число клеток с разрывами	12 [4; 27]	3,0 [0; 13,0]	11,0 [8; 25]
число разрывов на клетку	0,28 [0,09; 0,44]	0,46 [0; 3,1]	0,25 [0,11; 0,5]
поврежденные клетки, %	23,5 [9; 37,5]	18,0 [0; 66,7]	21,4 [10,3; 50,0]
53BP1:			
число клеток с разрывами	29 [11; 72]	3,0 [2,0; 15,0]*	35,0 [10; 45]
число разрывов на клетку	1,3 [0,4; 3,9]	0,39 [0,05; 1,23]	0,81 [0,4; 2,5]
поврежденные клетки, %	42,9 [29; 75,5]	18,2 [4,0; 33,9]*	40,5 [26,7; 69,8]
Колокализация (одновременное обнаружение γH2AX и 53BP1)	0,0 [0; 2,0]	0 [0; 0]	0 [0; 2,0]

* $p < 0,05$ при сравнении групп СКВ и здоровых доноров.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп — критерий Краскела–Уоллеса. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным интервалом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Значимых различий числа спонтанных разрывов ДНК у пациентов с РА и здоровых доноров не выявлено ($p > 0,05$); у пациентов с СКВ установлены меньшее число клеток с фокусом 53BP1 и меньший процент поврежденных клеток по данному фокусу (табл. 2).

В группе РА наблюдалась позитивная корреляционная взаимосвязь числа поврежденных клеток по фокусу γH2AX с CDAI (Clinical Disease Activity Index; $r = 0,45$, $p = 0,035$), числа клеток с разрывами по фокусу 53BP1 с СОЭ ($r = 0,53$, $p = 0,02$) и IgM РФ ($r = 0,63$, $p = 0,005$). У пациентов с высокой активностью по CDAI ($n = 10$) обнаружены большее число клеток с разрывами по фокусу γH2AX (22,5 [6,0; 43,0]), большее число разрывов на клетку (0,39 [0,19; 0,62]) и больший процент поврежденных клеток (32,6 [18,7; 39,1]), чем у больных с низкой/умеренной воспалительной активностью ($n = 9$; соответственно 9,0 [2; 12]; 0,12 [0,02; 0,28] и 11,5 [1,8; 23,5]; $p < 0,05$). В группе РА оценивался уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов. Выявлена позитивная корреляция среднего числа клеток с разрывами по фокусу γH2AX с уровнем ИЛ10 ($r = 0,82$, $p = 0,004$), процента поврежденных клеток по фокусу γH2AX с уровнем ИЛ10 ($r = 0,79$, $p = 0,006$), числа клеток с разрывами по фокусу 53BP1 с уровнем ИЛ6 ($r = 0,69$, $p = 0,03$).

В группе СКВ была обнаружена позитивная корреляция числа клеток с разрывами по фокусу γH2AX с уровнем анти-дсДНК ($r = 0,56$, $p = 0,007$), среднего числа разрывов в клетке по фокусу γH2AX с уровнем анти-дсДНК ($r = 0,57$, $p = 0,004$). У пациентов с высокой активностью заболевания (SLEDAI-2K > 6 , $n = 14$) отмечалось значимо меньшее число клеток с фокусом 53BP1 — 2,0 [1,0; 6,0], чем у пациентов с низкой активностью заболевания (SLEDAI-2K < 6 , $n = 7$) — 21,0 [3,0; 65,0], $p < 0,05$.

Обсуждение. Одним из важных эндогенных факторов, влияющих на целостность ДНК, является воспаление. В последнее десятилетие воспаление рассматривается не только

в контексте инфекционного процесса и ревматических заболеваний, но и гораздо шире — в качестве патогенетического механизма развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также старения [5]. Описана возрастная активация воспалительных маркеров в крови и тканях при отсутствии каких-либо специфических индукторов воспаления. [19] Появляющиеся в литературе данные указывают на повреждение ДНК как общий механизм, лежащий в основе гетерогенности воспалительных фенотипов [20–22]. Многочисленные повреждения ДНК и их накопление могут изменять экспрессию белков, включая факторы транскрипции, и, как следствие, регуляцию молекулярных сигнальных путей, что приводит к различным патологическим процессам [23]. Один из самых тяжелых типов повреждения ДНК — ДР ДНК. Нарушения в системе РРП ДНК приводят к накоплению цитозольных одноцепочечных и двухцепочечных ДНК, которые могут действовать как мощные иммуностимуляторы посредством активации продукции интерферона I типа, влияя на процессы врожденного иммунного ответа [24]. Стабильность и сохранение генетической информации — основная задача функционирования клетки; любое повреждение ДНК сопровождается продукцией широкого спектра цитокинов, передающих информацию о повреждении, что приводит к остановке клеточного деления и развитию ответа на повреждение [25]. В то же время нарушение иммунного гомеостаза и длительная воспалительная реакция, вызванная различными факторами, могут повлечь за собой повреждение ДНК и активацию сети РРП ДНК. Такие механизмы описаны у больных с ИВРЗ [18].

В нашей работе оценена частота спонтанных фокусов ДР ДНК у пациентов с ИВРЗ. При этом не выявлено значимых различий числа спонтанных ДР ДНК у пациентов с РА и здоровых доноров. В группе больных СКВ уровень фосфорилирования гистона H2AX не отличался от соответствующего показателя у здоровых доноров, а уровень белка репарации 53BP1 был ниже, чем в контроле.

V.L. Souliotis и P.P. Sfikakis [26], которые обследовали пациентов с волчаночным нефритом (ВН) и группу контроля, отметили, более выраженное повреждение ДНК у больных ВН. При воздействии на клетки, полученные у пациентов этой группы, более низкие дозы мелфалана и цисплатина привели к увеличению числа ДР ДНК, а концентрация ДР ДНК была выше, чем в клетках здоровых добровольцев. V.L. Souliotis и соавт. [27] предположили, что нарушения механизмов репарации ДНК возникают при СКВ независимо от клинической активности заболевания и могут способ-

ствовать апоптозу лимфоцитов, а коррекция этих отклонений может иметь терапевтическую ценность при СКВ. В настоящей работе были получены сходные данные о более низком уровне белка репарации 53BP1 у пациентов с СКВ, однако его содержание зависело от активности заболевания. С. Micheli и соавт. [28] при оценке количества фокусов γ H2AX и системы репарации ДР ДНК после обработки Т-клеток митомицином у больных СКВ выявили большее число очагов γ H2AX, чем у здоровых лиц (контроль). R. Namas и соавт. [29] отмечают, что при СКВ количество ДР ДНК в CD4+ Т-клетках, CD8+ Т-клетках и моноцитах было значительно повышено по сравнению с контролем (здоровые лица) и коррелировало с активностью заболевания. В настоящей работе также была выявлена взаимосвязь числа клеток с разрывами по фокусу γ H2AX с уровнем анти-дсДНК.

Число спонтанных фокусов γ H2AX и 53BP1 может указывать не только на ДР ДНК, но и ассоциироваться с незавершенной репарацией разрыва ДНК, изменением структуры хроматина, старением, нарушением функционирования теломер. Клеточное старение ограничивает пролиферацию поврежденных клеток, что является защитной реакцией против опухолевой трансформации. Уже в 2009 г. было продемонстрировано наличие постоянных фокусов повреждения ДНК в стареющих фибробластах в отсутствие обнаруживаемых

повреждений ДНК [30]. Комплексы репарации ДНК могут собираться на концевых участках теломер в связи с их укорочением. [31]

Определение уровня ДР ДНК имеет важное значение для оценки эффектов различных лекарственных препаратов. А. Reddig и соавт. [32] оценили число индуцированных ионизирующим облучением фокусов ДР ДНК в культуре клеток здоровых доноров, которые инкубировали с различными ингибиторами JAK-киназ (тофацитиниб, барицитиниб, упадоцитиниб и филгитиниб), а затем подвергали γ -облучению в дозе 2Гр. Авторы продемонстрировали дозозависимое нарастание числа фокусов повреждения ДНК при воздействии ингибиторов JAK-киназ, а также снижение темпов их репарации, которое было наиболее значимым для филгитиниба.

Заключение. Таким образом, появление спонтанных фокусов ДР ДНК может, с одной стороны, ассоциироваться с хроническим воспалением и окислительным стрессом, а с другой — указывать на неправильную репарацию ДНК с нарушением структуры теломер и старением клетки. Следует отметить, что ДР ДНК могут стать новым маркером системных аутоиммунных заболеваний, значимость которого для оценки активности заболевания, эффективности и безопасности терапии предстоит уточнить в будущих исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jeggo PA, Pear LH, Carr AM. DNA repair, genome stability and cancer: a historical perspective. *Nat Rev Cancer*. 2016 Jan;16(1):35-42. doi: 10.1038/nrc.2015.4. Epub 2015 Dec 15.
2. Migliore L, Coppede F, Fenech M, Thomas P. Association of micronucleus frequency with neurodegenerative diseases. *Mutagenesis*. 2011 Jan;26(1):85-92. doi: 10.1093/mutage/geq067.
3. Rube CE, Fricke A, Widmann TA, et al. Accumulation of DNA Damage in Hematopoietic Stem and Progenitor Cells during Human Aging. *PLoS One*. 2011 Mar 7;6(3):e17487. doi: 10.1371/journal.pone.0017487.
4. Vozilova AV, Shagina NB, Degteva MO, Akleyev AV. Chronic radioisotope effects on residents of the Techa river (Russia) region: cytogenetic 323 analysis more than 50 years after onset of exposure. *Mutat Res*. 2013 Aug 30;756(1-2):115-8. doi: 10.1016/j.mrgen-tox.2013.05.016. Epub 2013 Jun 7.
5. Pezone A, Olivieri F, Napoli MV, et al. Inflammation and DNA damage: cause, effect or both. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Apr;19(4):200-211. doi: 10.1038/s41584-022-00905-1. Epub 2023 Feb 7.
6. Passerini V, Ozeri-Galai E, de Pagter MS, et al. The presence of extra chromosomes leads to genomic instability. *Nat Commun*. 2016 Feb 15;7:10754. doi: 10.1038/ncomms10754.
7. Chrzanowska K, Gregorek H, Dembowska-Baginska B, et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Feb 28;7:13. doi: 10.1186/1750-1172-7-13.
8. Ванюшин БФ. Метилирование ДНК и эпигенетика. *Генетика*. 2006;42(9):985-997. [Vanyushin BF. DNA methylation and epigenetics. *Genetika*. 2006;42(9):985-997. (In Russ.)].
9. Кузьмина НС, Лаптева НШ, Русинова ГГ и др. Гиперметилирование промоторов генов в лейкоцитах крови человека в отдаленный период после перенесенного радиационного воздействия. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2017;(4):341-356. [Kuz'mina NS, Lapteva NSh, Rusinova GG, et al. Hypermethylation of gene promoters in human blood leukocytes in the long-term period after radiation exposure. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2017;(4):341-356. (In Russ.)].
10. Paull TT, Rogakou EP, Yamazaki V, et al. A critical role for histone H2AX in recruitment of repair factors to nuclear foci after DNA damage. *Curr Biol*. 2000;10(15):886-95. doi: 10.1016/S0960-9822(00)00610-2.
11. Sedelnikova OA, Pilch DR, Redon C, Bonner WM. Histone H2AX in DNA damage and repair. *Cancer Biol Ther*. 2003 May-Jun;2(3):233-5. doi: 10.4161/cbt.2.3.373.
12. Pilch DR, Sedelnikova OA, Redon C, et al. Characteristics of gamma-H2AX foci at DNA double-strand breaks sites. *Biochem Cell Biol*. 2003 Jun;81(3):123-9. doi: 10.1139/o03-042.
13. Turinetti V, Giachino C. Multiple facets of histone variant H2AX: a DNA double-strand-break marker with several biological functions. *Nucleic Acids Res*. 2015 Mar 11;43(5):2489-98. doi: 10.1093/nar/gkv061. Epub 2015 Feb 20.
14. Stucki M, Clapperton JA, Mohammad D, et al. MDC1 directly binds phosphorylated histone H2AX to regulate cellular responses to DNA double-strand breaks. *Cell*. 2005 Dec 29;123(7):1213-26. doi: 10.1016/j.cell.2005.09.038.
15. Iwabuchi K, Basu BP, Kysela B, et al. Potential role for 53BP1 in DNA end-joining repair through direct interaction with DNA. *J Biol Chem*. 2003 Sep 19;278(38):36487-95. doi: 10.1074/jbc.M304066200. Epub 2003 Jun 24.
16. Kuo LJ, Yang LX. Gamma-H2AX — a novel biomarker for DNA double-strand breaks. *In Vivo*. 2008 May-Jun;22(3):305-9.
17. Chowdury D, Keogh MC, Ishii H, et al. γ -H2AX dephosphorylation by protein phosphatase 2A facilitates DNA double-strand break repair. *Mol Cell*. 2005 Dec 9;20(5):801-9. doi: 10.1016/j.molcel.2005.10.003. Epub 2005 Nov 28.
18. 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.
19. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammation: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Sep;15(9):505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2.
20. Nastasi C, Mannarino L, D'Incalci M. DNA damage response and immune defense. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 12;21(20):7504. doi: 10.3390/ijms21207504.
21. Alfano M. Aging, inflammation and DNA damage in the somatic testicular niche with idiopathic germ cell aplasia. *Nat Commun*. 2021 Sep 1;12(1):5205. doi: 10.1038/s41467-021-25544-0.
22. Higo T. DNA single-strand break-induced DNA damage response causes heart failure. *Nat Commun*. 2017 Apr 24;8:15104. doi: 10.1038/ncomms15104.

23. Saez GT. DNA Damage and Repair in Degenerative Diseases 2016. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 16;18(1):166. doi: 10.3390/ijms18010166.
24. Klein B, Günther C. Type I Interferon Induction in Cutaneous DNA Damage Syndromes. *Front Immunol*. 2021 Jul 23;12:715723. doi: 10.3389/fimmu.2021.715723. eCollection 2021.
25. Burton DG, Faragher RG. Cellular senescence: from growth arrest to immunogenic conversion. *Age (Dordr)*. 2015;37(2):27. doi: 10.1007/s11357-015-9764-2. Epub 2015 Mar 20.
26. 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.
27. Souliotis VL, Vougas K, Gorgoulis VG, Sfrikakis PP. Defective DNA repair and chromatin organization in patients with quiescent systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2016 Aug 4;18(1):182. doi: 10.1186/s13075-016-1081-3.
28. Micheli C, Parma A, Tani C, et al. UCTD and SLE patients show increased levels of oxidative and DNA damage together with an altered kinetics of DSB repair. *Mutagenesis*. 2021 Nov 29;36(6):429-436. doi: 10.1093/mutage/geab036.
29. Namas R, Renauer P, Ogenovski 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.
30. Rodier F, Coppe JP, Patil CK, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol*. 2009 Aug;11(8):973-9. doi: 10.1038/ncb1909. Epub 2009 Jul 13.
31. Nakamura AJ, Redon CE, Bonner WM, Sedelnikova OA. Telomere-dependent and telomere-independent origins of endogenous DNA damage in tumor cells. *Aging (Albany NY)*. 2009 Feb 4;1(2):212-8. doi: 10.18632/aging.100019.
32. Reddig A, Voss L, Guttek K, et al. Impact of Different JAK Inhibitors and Methotrexate on Lymphocyte Proliferation and DNA Damage. *J Clin Med*. 2021 Apr 1;10(7):1431. doi: 10.3390/jcm10071431.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.04.2023/20.06.2023/23.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена 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 basic 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.

Авдеева А.С. <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Александркин А.П. <https://orcid.org/0000-0001-6686-0896>

Верижникова Ж.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4829-5210>

Рыбакова В.В. <https://orcid.org/0000-0003-1404-4963>

Диатроптов М.Е. <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

Горбунова Ю.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

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

Паранич Д.А. <https://orcid.org/0009-0004-3338-8256>

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

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

Цитруллинированный гистон H3 при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме (предварительные результаты)

Нурбаева К.С.^{1,2}, Решетняк Т.М.^{1,2}, Черкасова М.В.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

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

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

Цитруллинированный гистон H3 (CitH3) — специфический маркер нетоза, его роль в формировании клинико-лабораторных проявлений системной красной волчанки (СКВ) не установлена.

Цель исследования — оценить вклад CitH3 в развитие клинико-лабораторных проявлений СКВ с антифосфолипидным синдромом (АФС) и без него.

Материал и методы. В исследование включено 30 пациентов СКВ и 39 с СКВ+АФС, в том числе 51 (73,9%) женщина и 18 (26,1%) мужчин. Медиана возраста больных — 36 [32; 46,5] лет. Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц.

Активность СКВ оценивалась с помощью индекса SLEDAI-2K. Пациенты были разделены на две группы: 41 больной с умеренной и высокой активностью СКВ (SLEDAI-2K ≥ 6) вошел в 1-ю группу, а 28 больных с низкой активностью или ремиссией (SLEDAI-2K < 6) — во 2-ю.

Уровень CitH3 определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с набором реагентов для исследования CitH3 (BlueGene Biotech, Китай) согласно инструкции фирмы-изготовителя.

Результаты и обсуждение. Содержание CitH3 в сыворотке крови при СКВ было значимо выше, чем в контроле ($p=0,048$). Высокий уровень CitH3 в сыворотке крови ассоциировался с умеренной и высокой активностью СКВ ($p=0,039$). Концентрация CitH3 обратно коррелировала с числом лимфоцитов, но не была связана с иммунологическими показателями. Повышенный уровень CitH3 был связан с фотосенсибилизацией, сниженный — с серозитом в анамнезе. Значимых различий между уровнем CitH3 в сыворотке крови пациентов с СКВ и СКВ+АФС не выявлено ($p=0,39$).

Заключение. Уровень специфического маркера нетоза CitH3 у пациентов с СКВ повышен, и это повышение ассоциировано с умеренной и высокой активностью болезни.

Ключевые слова: нетоз; цитруллинированный гистон H3; системная красная волчанка.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; treshetnyak@yahoo.com

Для ссылки: Нурбаева КС, Решетняк ТМ, Черкасова МВ, Лиля АМ. Цитруллинированный гистон H3 при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме (предварительные результаты). Современная ревматология. 2023;17(4):19–27.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-19-27

Citrullinated histone H3 in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (preliminary results)

Nurbaeva K.S.^{1,2}, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Cherkasova M.V.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

Citrullinated histone H3 (CitH3) is a specific marker for NETosis; its role in determining the clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) remains to be elucidated.

Objective: To evaluate the role of CitH3 in the development of clinical and laboratory manifestations in patients with SLE with and without antiphospholipid syndrome (APS).

Material and methods. The study included 30 patients with SLE and 39 with SLE+APS, including 51 (73.9%) women and 18 (26.1%) men. The median age of the patients was 36 [32; 46.5] years. The control group consisted of 26 healthy individuals.

SLE activity was assessed by the SLEDAI-2K index. Patients were divided into two groups: 41 patients with moderate and high SLE activity (SLEDAI-2K ≥ 6) were included in the first group, and 28 patients with low activity or remission (SLEDAI-2K < 6) were included in the second group.

CitH3 content in blood serum was determined by enzyme immunoassay using a set of reagents for the assay of CitH3 (BlueGene Biotech, China) according to the manufacturer's instructions.

Results and discussion. CitH3 content in blood serum was significantly higher in SLE than in the control group ($p=0.048$). High blood serum CitH3 content was associated with moderate and high SLE activity ($p=0.039$). CitH3 concentration was inversely correlated with lymphocyte count but was not related to immunological parameters. Increased CitH3 levels were associated with photosensitivity, while lower levels were

associated with a history of serositis. There were no significant differences between blood serum CitH3 levels in patients with SLE and SLE+APS ($p=0.39$).

Conclusion. The concentration of a specific marker for NETosis, CitH3, is increased in patients with SLE, and this increase is associated with moderate and high disease activity.

Keywords: NETosis; citrullinated histone H3; systemic lupus erythematosus.

Contact: Tatyana Magomedalieva Reshetnyak; trshetnyak@yahoo.com

For reference: Nurbaeva KS, Reshetnyak TM, Cherkasova MV, Lila AM. Citrullinated histone H3 in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (preliminary results). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):19–27. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-19-27

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное аутоиммунное ревматическое заболевание неясной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и цитоплазмы с развитием воспалительного повреждения органов и систем [1]. Патогенез СКВ сложен и включает нарушение различных звеньев иммунной системы [2]. В настоящее время особое внимание привлечено к изучению роли активации нейтрофилов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) в развитии СКВ [3]. Нейтрофилы — клетки врожденной иммунной системы, которые осуществляют противомикробную защиту благодаря фагоцитозу, образованию активных форм кислорода, синтезу провоспалительных цитокинов и дегрануляции с высвобождением бактерицидных веществ [4]. В 2004 г. V. Brinkmann и соавт. [5] описали еще один защитный механизм, реализованный с участием нейтрофилов, — образование NETs в процессе нетоза. Нетоз представляет собой программу формирования активированными нейтрофилами сетеподобных структур — NETs, состоящих из деконденсированного хроматина, гранул белков и клеточного ядра. В их состав входят двуспиральная ДНК (дсДНК), цитруллинированные гистоны, миелопероксидаза (МПО) и другие белки, которые являются потенциальными аутоантигенами при аутоиммунных заболеваниях [6]. При СКВ NETs способны стимулировать синтез интерферона (ИНФ) I типа плазмацитоидными дендритными клетками и активировать систему комплемента [7].

Одним из ключевых этапов нетоза является деконденсация хроматина посредством цитруллинирования гистонов с помощью фермента пептидиларгининдеаминазы 4 (peptidylarginine deiminase 4, PAD4) [8]. Цитруллинированный гистон H3 (citrullinated histone H3, CitH3) — специфический маркер образования NETs [9]. CitH3 отличается от нуклеосом свободно циркулирующей ДНК (сцДНК), которые часто используются как маркеры нетоза, но являются неспецифическими признаками, так как имеют много альтернативных источников образования, например в процессе апоптоза или некроза. CitH3 синтезируется преимущественно в ходе нетоза, что наряду с комплексом МПО–ДНК делает его наиболее специфичным биомаркером нетоза [10]. Вклад NETs в развитие СКВ и ее клинико-лабораторных проявлений продолжает обсуждаться.

Цель исследования — оценить роль CitH3 в развитии клинико-лабораторных проявлений СКВ с антифосфолипидным синдромом (АФС) и без него.

Материал и методы. В исследование включено 30 больных СКВ и 39 больных СКВ+АФС; 26 практически здоровых лиц составили контрольную группу.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании, достоверный диагноз СКВ.

Критерии не включения: острые инфекционные заболевания, COVID-19 в предшествующие 6 мес, онкологические заболевания в анамнезе, терминальные стадии печеночной, почечной, дыхательной недостаточности или тяжелая застойная сердечная недостаточность.

Характеристика пациентов и здоровых доноров представлена в табл. 1. Среди пациентов с СКВ преобладали женщины ($p=0,030$), больные СКВ имели меньшую продолжительность заболевания ($p<0,0001$) и были моложе пациентов с СКВ+АФС ($p<0,001$). Диагноз СКВ соответствовал классификационным критериям ACR (American College of Rheumatology) 1997 г. [11]; диагноз АФС — международным классификационным критериям 2006 г. [12]. Для оценки активности СКВ использовался индекс SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K) [13]: $0 \leq \text{SLEDAI-2K} \leq 5$ соответствовал низкой, $\text{SLEDAI-2K} \geq 6$ — высокой активности СКВ. Для изучения необратимых повреждений органов применялся индекс повреждения (ИП) SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) / ACR [14].

Клинико-лабораторная характеристика пациентов приведена в табл. 2.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в нем. Все больные до включения в исследование проходили стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Пациентам и здоровым донорам выполняли общий анализ крови с исследованием содержания лейкоцитов (норма $4,0–9,0 \cdot 10^9/\text{л}$), абсолютного числа нейтрофилов (норма $2,04–5,80 \cdot 10^9/\text{л}$), лимфоцитов (норма $1,20–3,00 \cdot 10^9/\text{л}$) с помощью автоматического гематологического анализатора XN 1000 (Sysmex, Япония). Иммунологический анализ включал определение антител к дсДНК (анти-дсДНК), Sm-антигену (aSm), IgG/IgM-антител к кардиолипину (aКЛ), IgG/IgM антител к β_2 -гликопротеину 1 ($\text{a}\beta_2\text{ГП}_1$) методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для выявления антител (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия). В соответствии с данными производителя реагентов позитивными считали уровень анти-дсДНК >20 Ед/мл, aSm >25 Ед/мл, IgG aКЛ $>25,0$ GPL (IgG phospholipid binding unit — фосфолипидсвязывающая активность IgG aКЛ), IgM aКЛ $>24,7$ MPL (IgM phospholipid binding units — фосфолипидсвязывающая активность IgM aКЛ), IgG $\text{a}\beta_2\text{ГП}_1 >15,3$ Ед/мл и IgM $\text{a}\beta_2\text{ГП}_1 >17,0$

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов и здоровых доноров
Table 1. Characteristics of patients and healthy donors

Показатель	СКВ+АФС (n=39)	СКВ (n=30)	Контрольная группа (n=26)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [34,5; 50]	34 [28; 39]	29 [25; 37]
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	13 [6,5; 20,5]	4,8 [0,7; 11,1]	—
Пол: женщины/мужчины, n (%)	24 (62)/15 (39)	27 (90)/3 (10)	19 (73)/7 (27)

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов
Table 2. Clinical and laboratory characteristics of patients

Показатель	СКВ+АФС (n=39)	СКВ (n=30)	Всего (n=69)
Эритема на лице, n (%)	18 (46)	16 (53)	34 (49)
Дискоидная сыпь, n (%)	0	2 (7)	2 (3)
Фотосенсибилизация, n (%)	8 (21)	12 (40)	20 (29)
Язвы ротовой полости, n (%)	6 (15)	8 (27)	14 (20)
Артрит, n (%)	23 (59)	19 (63)	42 (61)
Серозит, n (%)	19 (49)	21 (70)	40 (58)
Поражение почек, n (%)	18 (46)	16 (53)	34 (49)
Неврологические проявления, n (%)	6 (15)	3 (10)	9 (13)
Гематологические нарушения, n (%)	28 (72)	22(73)	50 (73)
Иммунологические нарушения, n (%)	39 (100)	30 (100)	69 (100)
Повышение титров АНФ, n (%)	39 (100)	30 (100)	69 (100)
Анти-дсДНК+, n (%)	38 (97)	25 (83)	63 (91)
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 8]	14 [8; 19]	8 [4; 14]
ИП SLICC/ACR, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [2; 4]	0,5 [0; 1]	1 [0; 3]
Тромбоз в анамнезе, n (%) / число обследованных:			
всего	35 (90)	8 (27)	43 (62)
артериальный	7 (20)/35	3 (38)/8	10 (14)
венозный	15 (43)/35	5 (63)/8	20 (29)
смешанный	13 (37)/35	0	13 (19)
Акушерская патология*, n (%) / число беременностей	12/24	4/9	16 (23)
Акушерская патология, n:			
≥3 выкидыша на сроке <10 нед	2	1	3
выкидыш на сроке >10 нед	4	0	4
преждевременные роды до 34 нед гестации из-за преэклампсии, эклампсии	2	2	4
потеря беременности на ранних и поздних сроках гестации	4	1	5
IgG-аКЛ+, n (%)	26 (67)	3 (10)/30	29 (42)
IgM-аКЛ+, n (%)	6 (15)	1 (3,3)	7 (10)
IgG-анти-β ₂ ГП ₁ +, n (%)	26 (67)	2 (6,6)	28 (41)
IgM-анти-β ₂ ГП ₁ +, n (%)	5 (13)	2 (6,6)	7 (10)
ВА+ в анамнезе, n (%) / число обследованных	23 (62)/37	0	23 (33)
Терапия**, n (%):			
ГК	34 (90)	28 (93)	62 (90)
ГКХ	29 (76)	20 (67)	49 (71)
БПВП,	6 (16)	9 (30)	15 (22)
в том числе:			
ММФ	5	6	11

Показатель	СКВ+АФС (n=39)	СКВ (n=30)	Всего (n=69)
ЦФ	0	2	2
АЗА	1	1	2
ГИБП (РТМ)	11 (29)	2 (7)	13 (23)
таргетный БПВП (барицитиниб)	—	2 (7)	2 (3)
антикоагулянты	28 (74)	8 (27)	36 (52)
антиагреганты	16 (42)	5 (17)	21 (30)
не получали лечение	3 (8)	2 (7)	5 (7)

Примечание. ГК — глюкокортикостероиды; ГКХ — гидроксихлорохин; БПВП — базисные противовоспалительные препараты; ММФ — микофенолат мофетил; ЦФ — циклофосфамид; АЗА — азатиоприн; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; РТМ — ритуксимаб; * — учитывались беременность и акушерская патология за время заболевания; ** — терапия за последние 6 мес до момента забора крови.

Ед/мл [15]. Антиядерные антитела (АНА) определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием клеток Нер2 в качестве субстрата. Диагностическим, согласно рекомендациям производителя реагентов, считался уровень АНА >1/160. Концентрацию С3- и С4-компонентов комплемента оценивали с помощью метода иммунофелометрии на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия) с использованием наборов реагентов Siemens. В соответствии с данными производителя за сниженный уровень С3 принимались значения <0,900 г/л, С4 — значения <0,100 г/л. Исследование волчаночного антикоагулянта (ВА) проводилось у пациентов, не получавших антикоагулянты, на автоматическом коагулометре (Siemens Healthcare, Германия). Уровень CitH3 (нг/мл) определялся в сыворотке крови методом ИФА с набором реагентов производства (BlueGene Biotech, Китай) согласно инструкции фирмы-изготовителя.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics Version 26. Количественные переменные описывались в виде $M \pm \sigma$ и медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные признаки сравнивались с использованием критерия Манна–Уитни. Для корреляционного анализа использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Всего включено 69 пациентов с СКВ (с/без АФС). Уровень CitH3 в сыворотке крови оказался значимо выше у пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми лицами (контроль; рис. 1).

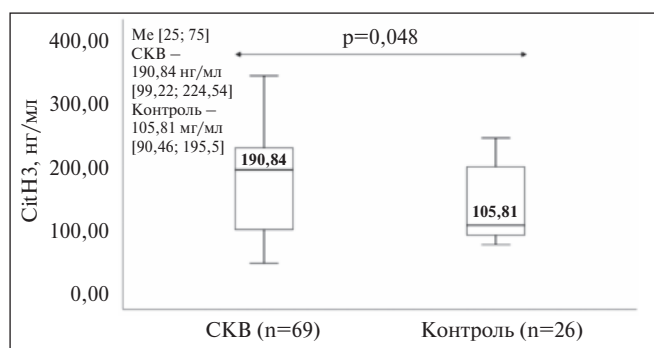


Рис. 1. Уровень CitH3 у пациентов с СКВ и в контрольной группе

Fig. 1. Levels of CitH3 in patients with SLE and healthy controls

Пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошел 41 пациент с умеренной и высокой активностью СКВ

(SLEDAI-2K ≥ 6), во 2-ю — 28 больных с низкой активностью или ремиссией (SLEDAI-2K <6). У пациентов с высокой активностью СКВ уровень CitH3 в сыворотке крови был значимо выше, чем у больных с низкой активностью (рис. 2).

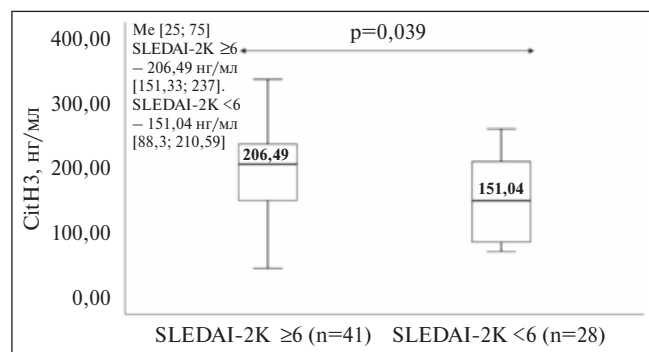


Рис. 2. Уровень CitH3 и активность СКВ
Fig. 2. CitH3 levels and SLE activity

В табл. 3 представлено содержание CitH3 в сыворотке крови у пациентов в соответствии с клиническими критериями признаками СКВ. Высокая концентрация CitH3 в крови у пациентов с СКВ ассоциировалась с фотосенсибилизацией в анамнезе, а низкая — с серозитом в анамнезе.

Была обнаружена обратная корреляция между уровнем CitH3 и абсолютным числом лимфоцитов (рис. 3). Уровень CitH3 не зависел от других лабораторных показателей как иммунологических, так и гематологических.

Концентрация CitH3 в сыворотке крови у пациентов с СКВ и СКВ+АФС не различалась, и ее медиана составляла 169,24 [99,22; 233,98] и 200,58 [114,45; 223,86] нг/мл соответственно ($p=0,39$). При этом SLEDAI-2K у пациентов с СКВ без АФС был значимо выше, чем у больных СКВ+АФС (14 [8; 19] и 4 [2; 8] соответственно; $p<0,0001$), а ИП был выше у пациентов с СКВ+АФС (2 [2; 4] и 0,5 [0; 1] соответственно; $p<0,0001$). Наличие тромбозов и акушерской патологии в анамнезе при АФС не ассоциировалось с повышением уровня CitH3.

У нелеченых пациентов ($n=5$) концентрация CitH3 в крови была несколько выше, чем у тех, кто получал иммуносупрессивную терапию (260,19 [190,84; 272,8] и 181,63 [97,92; 223,17] нг/мл соответственно; $p=0,077$), однако эти различия не достигали статистической значимости. Использование ГК, ГКХ, БПВП, ГИБП, антикоагулянтов и антиагрегантов значимо не влияло на уровень CitH3.

Обсуждение. Накапливается все больше данных об активной роли врожденной иммунной системы в развитии аутоиммунного ответа и повреждения тканей при СКВ [16].

Таблица 3. Уровень CitH3 в зависимости от клинических проявлений СКВ, нг/мл
Table 3. Levels of CitH3 in relation to clinical manifestations of SLE, ng/ml

Критерии СКВ	есть критерий	нет критерия	р
Сыпь на скулах, М±σ	188,26±69,66	163,94±69,02	0,15
Дискоидная сыпь	196,54 [179,4; 213,67]	190,84 [98,57; 228,93]	0,77
Фотосенсибилизация	213,42 [164,48; 243,99]	179,42 [89,74; 219,28]	0,044*
Язвы в полости рта	210,08 [109,14; 237,03]	179,42 [97,3; 221,52]	0,23
Артрит	182,17 [109,14; 233,33]	195,86 [93,47; 223,61]	0,63
Серозит	164,48 [89,38; 221,52]	207,75 [170,06; 234,34]	0,029*
Поражение почек	171,69 [90,2; 222,69]	199,14 [134,24; 233,65]	0,37
Поражение ЦНС	96,68 [75,1; 207,75]	194,4 [113,38; 233,6]	0,109
Гематологические нарушения	197,5 [99,2; 233,9]	178,4 [103,6; 208,4]	0,33

Примечание. Данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе. ЦНС – центральная нервная система; * – $p < 0,05$.

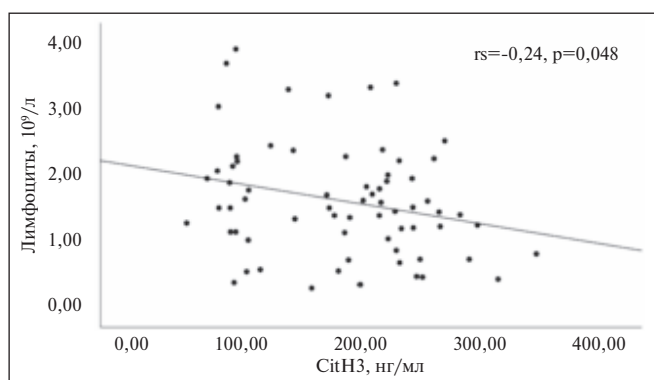


Рис. 3. Корреляция уровня CitH3 с числом лимфоцитов
Fig. 3. Correlation of CitH3 level with lymphocyte count

При изучении патогенеза СКВ особое внимание уделяется нейтрофилам и их способности продуцировать NETs (табл. 4) [17–28].

Хотя CitH3 является специфическим маркером нетоза, мы не встретили в литературе результатов определения его содержания в крови у пациентов с СКВ. Внимание исследователей сосредоточено преимущественно на изучении способности сыворотки крови к разрушению NETs [17, 19], образованию NETs нейтрофилами [18, 22, 24] или на оценке концентрации других маркеров нетоза в крови [21, 23, 25–28]. В нашей работе обнаружено повышение уровня маркера нетоза CitH3 в сыворотке крови у пациентов с СКВ, который был особенно высоким при высокой активности заболевания. CitH3 образуется в процессе посттрансляционной модификации пептидиларгинина в цитруллин под действием фермента PAD4 в ходе нетоза [29]. CitH3 высвобождается в кровоток при формировании NETs, в связи с чем данный показатель служит непрямым маркером нетоза [9]. Повышение уровня CitH3 выявлено у больных РА [30], ювенильным идиопатическим артритом [31], бронхиальной астмой [32], онкологическими заболеваниями [33], коронавирусной инфекцией (COVID-19) [34, 35] и сепсисом [36, 37]. Продемонстрирована роль CitH3 как маркера активности [30, 31] и тяжести ряда

патологий [36], а также как предиктора неблагоприятного исхода заболеваний [36, 37]. При высокой активности ювенильного идиопатического артрита [31] и РА [30] концентрация CitH3 была значимо выше, чем при низкой активности, что позволяет рассматривать его как маркер воспаления. Полученные нами результаты также свидетельствуют о том, что CitH3 является биомаркером активности воспалительного процесса. Мы впервые исследовали уровень CitH3 у больных СКВ. Наши результаты согласуются с данными других авторов, которые также обнаружили повышенный нетоз при СКВ, используя другие методы исследования NETs [17–28]. Имеющиеся на сегодня данные о связи нетоза с клинико-лабораторными проявлениями СКВ остаются противоречивыми.

Среди специфических маркеров нетоза был исследован комплекс МПО-ДНК. Повышение концентрации МПО-ДНК в крови пациентов с СКВ было обнаружено в ряде исследований [25–28]. Так, М. Bruschi и соавт. [25] выявили связь повышения уровня МПО-ДНК с ВН, но не с активностью СКВ. S. Mooge и соавт. [26] подтвердили, что у пациентов с СКВ уровень МПО-ДНК выше, чем у здоровых лиц. В этой работе не обнаружено связи между МПО-ДНК и текущей активностью СКВ, однако отмечено, что у пациентов с исходно высоким уровнем МПО-ДНК в будущем развивалось обострение. Авторы заключили, что NETs могут быть предиктором обострения СКВ. N. Napata и соавт. [27] установили, что больные СКВ с высоким уровнем NETs в сыворотке имели низкую концентрацию анти-дсДНК и высокую воспалительную активность, тогда как у пациентов с низким содержанием NETs выявлены более высокий уровень анти-дсДНК и образование иммунных комплексов. T. Reshetnyak и соавт. [28] наблюдали повышение содержания МПО-ДНК у больных с высокой активностью СКВ, ВН и иммунологическими нарушениями. Кроме того, была обнаружена прямая корреляция концентрации МПО-ДНК с индексом SLEDAI-2K и уровнем анти-дсДНК, а также обратная корреляция содержания МПО-ДНК и компонентов комплемента C3, C4. У 25% больных с АФС имелись положительные значения МПО-ДНК, однако связь между ними и клинико-лабораторными проявлениями АФС не обнаружена.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Нетоз при СКВ
Table 4. NETosis in SLE

Источник	Пациенты	Методы	Результаты
A. Hakkim и соавт., 2010 [17]	61 больной СКВ, 30 больных РА, 54 здоровых донора (контроль)	Инкубация NETs с сывороткой обследованных в течение 6 ч для оценки степени деградации NETs	1. Разрушение NETs было снижено у пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми лицами (контроль) или больными РА. 2. В сыворотке больных СКВ было больше антител к NETs. 3. Нарушение деградации NETs коррелировало с повышением уровня антител к NETs. 4. У пациентов с нарушением деградации NETs был более высокий уровень антител к дсДНК, АНФ и чаще выявлялся ВН
E. Villanueva и соавт., 2011 [18]	10 больных СКВ и контрольная группа	Оценка образования NETs LDGs и гранулоцитами нормальной плотности у больных СКВ и нейтрофилами у лиц контрольной группы	1. NETs значительно больше синтезировались LDGs больных СКВ. Число LDGs не было связано с активностью СКВ. 2. NETs обнаруживались в биоптатах почек у больных ВН и в очагах кожного поражения у больных СКВ. 3. NETs было больше при ВН IV класса по сравнению с III классом
J. Leffler и соавт., 2012 [19]	69 больных СКВ, 77 здоровых доноров	Оценка способности сыворотки больных СКВ к деградации NETs	1. 41% пациентов имели сниженную способность к разрушению NETs. 2. Нарушение деградации NETs ассоциировалось с высокой активностью СКВ и активным нефритом
C. Carmona-Rivera и соавт., 2015 [20]	Больные СКВ, здоровые доноры (контроль)	Исследование NETs у больных СКВ и в контроле	1. Уровень MMP9 был выше в NETs у больных СКВ. 2. NETs оказывали повреждающее действие на сосудистый эндотелий
S. Zhang и соавт., 2014 [21]	54 больных СКВ, 43 здоровых донора (контроль)	1. Определение уровня сцДНК в крови. 2. Определение активности ДНКазы 1	1. Уровень сцДНК был значительно выше у пациентов с СКВ. 2. Уровень сцДНК был значительно выше у пациентов с ВН, особенно при ВН IV класса. 3. У пациентов с СКВ была снижена активность ДНКазы 1 и повышен уровень LDGs. 4. Уровень сцДНК прямо коррелировал с уровнем суточной протеинурии, числом LDGs, абсолютным числом нейтрофилов и обратно — с уровнем альбумина
M. van der Linden и соавт., 2018 [22]	55 больных СКВ, 38 больных СКВ+АФС, 28 больных ПАФС, 27 здоровых доноров (контроль)	Определение образования NETs нейтрофилами здоровых доноров при воздействии плазмы больных	1. Наиболее высокий уровень образования NETs был у пациентов с СКВ±АФС. 2. Высвобождение NETs не коррелировало с активностью СКВ или АФС. 3. Установлена корреляция числа NETs с уровнем АНФ и анти-дсДНК
I. Jeremic и соавт., 2019 [23]	111 больных СКВ, 50 здоровых доноров (контроль)	Оценка уровня сцДНК, активности МПО, нетолитической активности	1. Уровень сцДНК и активность МПО крови были значительно выше у пациентов с СКВ. Нетолитическая активность была ниже у пациентов с СКВ. 2. У нелеченых больных были значительно более высокие уровни сцДНК, активность МПО и ДНКазы 1; уровень анти-дсДНК коррелировал с содержанием сцДНК и активностью МПО
D.H. El-Ghoneimy и соавт., 2019 [24]	50 больных СКВ, 50 здоровых доноров (контроль)	Определение уровня NETs в крови с помощью оценки высвобождения нейтрофильной эластазы	1. Содержание NETs у пациентов с СКВ было выше и положительно коррелировало с уровнем анти-дсДНК, SLEDAI, C3c-компонента комплемента. 2. Содержание NETs значительно не различалось у больных СКВ с ВН и без поражения почек. 3. Содержание NETs было выше у пациентов с активным поражением почек и обратно коррелировало с уровнем суточной протеинурии
M. Bruschi и соавт., 2020 [25]	216 больных СКВ, 50 здоровых доноров (контроль)	Исследование комплекса МПО-ДНК в сыворотке и плазме крови методом ИФА; образования NETs нейтрофилами; активности ДНКазы	1. Уровень МПО-ДНК был повышен в сыворотке крови у пациентов с СКВ по сравнению с контролем. 2. Уровень МПО-ДНК был повышен у пациентов с СКВ и ВН по сравнению с пациентами без поражения почек. 3. Образование NETs нейтрофилами не было увеличено у больных СКВ. 4. Активность ДНКазы была снижена у пациентов с ВН

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Источник	Пациенты	Методы	Результаты
S. Moore и соавт., 2020 [26]	417 больных СКВ, 100 здоровых доноров (контроль)	Исследование комплекса МПО-ДНК методом ИФА	1. У пациентов с СКВ был повышен уровень МПО-ДНК в плазме крови. 2. Уровень NETs был связан с увеличением SLEDAI в течение последующих 3 мес. 3. Уровень МПО-ДНК был повышен у пациентов с ВН, артериальными тромбозами в анамнезе
N. Hanata и соавт., 2022 [27]	33 больных СКВ, 19 здоровых доноров (контроль)	Изучение комплекса МПО-ДНК методом ИФА	1. Уровень МПО-ДНК был повышен у пациентов с СКВ. 2. Уровень МПО-ДНК обратно коррелировал с концентрацией анти-дсДНК, положительно коррелировал с содержанием СРБ. 3. Не выявлено связи комплекса МПО-ДНК с активностью СКВ
T. Reshetnyak и соавт., 2023 [28]	30 больных СКВ, 47 больных СКВ+АФС, 40 больных ПАФС, 20 здоровых доноров (контроль)	Исследование комплекса МПО-ДНК методом ИФА	1. Уровень МПО-ДНК был повышен у пациентов с СКВ. 2. Уровень МПО-ДНК был повышен у пациентов с активной СКВ. 3. Уровень МПО-ДНК был повышен у пациентов с ВН по сравнению с пациентами без поражения почек. 4. Уровень МПО-ДНК положительно коррелировал с SLEDAI-2K, концентрацией анти-дсДНК и обратно — с содержанием С3-, С4-компонентов комплемента

Примечание. РА — ревматоидный артрит; АНФ — антинуклеарный фактор; ВН — волчаночный нефрит; LDGs (low-density granulocytes) — гранулоциты низкой плотности; ММП — матриксная металлопротеиназа; ПАФС — первичный антифосфолипидный синдром.

В нескольких работах было установлено повышение уровня сдДНК — неспецифического маркера нетоза [21, 23]. Так, S. Zhang и соавт. [21] выявили у пациентов с СКВ значимое повышение содержания сдДНК в плазме крови по сравнению со здоровыми донорами (контроль). У пациентов с ВН уровень сдДНК был значимо выше, чем у пациентов без поражения почек. Авторами была отмечена прямая корреляция концентрации сдДНК с уровнем суточной протеинурии, абсолютным числом нейтрофилов и LDGs в крови, но не с иммунологическими маркерами или активностью СКВ. Другие исследователи также обнаружили более высокий уровень сдДНК в сыворотке крови больных СКВ по сравнению со здоровыми, но не отметили связи между сдДНК и клиническими проявлениями СКВ [23].

Более высокий уровень NETs в крови у пациентов с СКВ может быть обусловлен нарушением деградации NETs или повышенным их образованием нейтрофилами. A. Hakikim и соавт. [17] продемонстрировали, что уровень NETs был повышен у пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми донорами за счет снижения деградации NETs в крови больных СКВ. У 36,1% пациентов с СКВ было отмечено нарушение деградации NETs за счет наличия антител к NET или ингибиторов ДНКазы I в сыворотке крови. При этом пациенты с нарушением деградации NETs имели более высокий уровень анти-дсДНК и АНФ, у них чаще выявлялся ВН. В другой работе также было обнаружено, что деградация NETs была снижена у пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми (контроль) [19]. Нарушение элиминации NETs и, соответственно, более высокий их уровень в данной когорте ассоциировался с высокой активностью СКВ, наличием гломерулонефрита, плеврита и иммунологической активностью. При проспективном наблюдении авторы выявили, что при достижении ремиссии СКВ у большинства пациентов восстанавливалась способность к разрушению NETs.

Изучались различные параметры, связанные со способностью нейтрофилов к образованию NETs при СКВ. E. Villanueva и соавт. [18] продемонстрировали, что LDGs — «па-

тологическая» субпопуляция нейтрофилов, обладающих провоспалительным фенотипом, — у пациентов с СКВ спонтанно продуцировали больше NETs, чем нейтрофилы здоровых (контроль) или гранулоциты нормальной плотности больных СКВ. Значимых корреляций между количеством LDGs, подвергшихся нетозу, и активностью СКВ или уровнем/наличием специфических аутоантител не было. D.H. El-Ghoneimy и соавт. [24] также обнаружили значимо более высокое образование NETs нейтрофилами у пациентов с ювенильной СКВ по сравнению со здоровыми донорами (контроль). Авторы отметили, что уровень NETs положительно коррелировал с индексом активности SLEDAI, уровнем анти-дсДНК, суточной протеинурией и обратно коррелировал с содержанием С3с-компонента комплемента, но не зависел от наличия и уровня антител к фосфолипидам (аФЛ). В свою очередь, M. van der Linden и соавт. [22] продемонстрировали, что плазма пациентов с СКВ с/без АФС значимо больше стимулировала образование NETs нейтрофилами, чем плазма здоровых лиц (контроль). Авторы не обнаружили связи между выраженностью нетоза и активностью СКВ или АФС. Более значительное образование NETs наблюдалось у пациентов с повышенным уровнем АНФ и анти-дсДНК. Не выявлено связи между выраженностью нетоза и клиническими проявлениями СКВ и АФС или наличием аФЛ. Наши результаты согласуются с данными M. van der Linden и соавт. [22] об отсутствии значимой разницы между уровнем нетоза (содержанием CitH3) у пациентов с СКВ и СКВ+АФС, а также за зависимости от клинических проявлений АФС.

Лекарственная терапия СКВ может влиять на уровень NETs и была изучена в ряде работ [22, 23]. I. Jeremic и соавт. [23] установили, что уровень сдДНК и активность МПО были значимо выше у нелеченых больных с СКВ (n=35) по сравнению с пациентами, получавшими терапию. Только в группе «без терапии» была выявлена корреляция уровня анти-дсДНК с концентрацией сдДНК и активностью МПО. В нашем исследовании обнаружена тенденция к более высокому уровню CitH3 у пациентов с СКВ, ранее не получавших

лекарственную терапию, однако это различие не достигало статистической значимости, что, вероятно, связано с малым числом больных (n=5). M. van der Linden и соавт. [22] не обнаружили различий в образовании NETs у пациентов, получавших и не получавших ГК и иммуносупрессанты.

Результаты нашей работы согласуются с данными исследований, в которых выявлено повышение нетоза при СКВ. Особенно высокий уровень CitH3 отмечался у пациентов с высокой активностью СКВ. Похожие результаты были получены другими авторами, которые изучали нетоз, используя другие методы [19, 24, 26, 28]. Кроме того, мы выявили обратную корреляцию между CitH3 и общим числом лимфоцитов, что свидетельствует в пользу связи между активностью СКВ и CitH3, поскольку лимфопения является одним из маркеров активности СКВ. В отличие от других авторов, мы не обнаружили зависимости между CitH3 и ВН, что может быть обусловлено активацией PAD4-независимого нетоза, не связанного с цитруллинированием гистонов, при развитии

поражения почек у больных СКВ. Кроме того, возможной причиной является влияние проводимой лекарственной терапии. Существующие противоречивые данные о связи NETs с клинико-лабораторными проявлениями СКВ, вероятно, обусловлены гетерогенностью и малым числом больных и разными методами определения NETs.

Ограничениями нашей работы были небольшая выборка пациентов, в том числе никогда не получавших иммуносупрессивную терапию, разница в активности СКВ у пациентов с СКВ и СКВ+АФС и длительный посттромботический период у больных, перенесших тромбозы.

Заключение. Таким образом, у пациентов с СКВ наблюдалось повышение уровня специфического маркера нетоза — CitH3, которое ассоциировалось с умеренной и высокой активностью заболевания. CitH3 является перспективным биомаркером активности СКВ. Требуется дальнейшие исследования нетоза и его роли в развитии СКВ, а также возможности терапевтического воздействия на данный путь патогенеза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):397-412. (In Russ.)].
- Pan L, Lu MP, Wang JH, et al. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr*. 2020 Feb;16(1):19-30. doi: 10.1007/s12519-019-00229-3.
- Wirestam L, Arve S, Linge P, Bengtsson AA. Neutrophils-Important Communicators in Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Nov 22;10:2734. doi: 10.3389/fimmu.2019.02734.
- Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol*. 2014; 9:181-218. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164023.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004 Mar 5;303(5663):1532-5. doi: 10.1126/science.1092385.
- Foussier E, Toes R, Desai J. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Take the Central Stage in Driving Autoimmune Responses. *Cells*. 2020 Apr 8;9(4):915. doi: 10.3390/cells9040915.
- Salemme R, Peralta LN, Meka SH, et al. The Role of NETosis in Systemic Lupus Erythematosus. *J Cell Immunol*. 2019;1(2):33-42. doi: 10.33696/immunology.1.008.
- Sørensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps — the dark side of neutrophils. *J Clin Invest*. 2016 May 2; 126(5): 1612-20. doi: 10.1172/JCI84538.
- Thalin C, Lundström S, Seignez C, et al. Citrullinated histone H3 as a novel prognostic blood marker in patients with advanced cancer. *PLoS One*. 2018 Jan 11;13(1):e0191231. doi: 10.1371/journal.pone.0191231.
- Paues Göransson S, Thalin C, Lundström A, et al. Circulating H3Cit is elevated in a human model of endotoxemia and can be detected bound to microvesicles. *Sci Rep*. 2018 Aug 23;8(1):12641. doi: 10.1038/s41598-018-31013-4.
- 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.
- 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.
- Touma Z, Urowitz MB, Ibanez D, et al. SLEDAI-2k 10 days versus SLEDAI-2k 30 days in a longitudinal evaluation. *Lupus*. 2011 Jan; 20(1):67-70. doi: 10.1177/0961203310385163.
- Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):373-6.
- Александрова ЕН, Новиков АА, Решетняк ТМ и др. Антитела к 2-гликопротеину I и антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме: анализ чувствительности и специфичности. Клиническая медицина. 2003;(9):25-31. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Reshetnyak TM, et al. Antibodies to 2-glycoprotein I and antibodies to cardiolipin in antiphospholipid syndrome: sensitivity and specificity analysis. *Klinicheskaya meditsina*. 2003;(9): 25-31. (In Russ.)].
- Bolouri N, Akhtari M, Farhadi E, et al. Role of the innate and adaptive immune responses in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Inflamm Res*. 2022 Jun; 71 (5-6):537-554. doi: 10.1007/s00011-022-01554-6.
- Hakim A, Füllrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 May 25; 107(21):9813-8. doi: 10.1073/pnas.0909927107. Epub 2010 May 3.
- Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2011 Jul 1;187(1): 538-52. doi: 10.4049/jimmunol.1100450. Epub 2011 May 25.
- Leffler J, Martin M, Gullstrand B, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol*. 2012 Apr 1;188(7):3522-31. doi: 10.4049/jimmunol.1102404. Epub 2012 Feb 17.
- Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul;74(7):1417-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204837. Epub 2014 Feb 25.
- Zhang S, Lu X, Shu X, et al. Elevated plasma cfDNA may be associated with active lupus nephritis and partially attributed to abnormal regulation of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 2014;53(24): 2763-71. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2570.
- Van der Linden M, van den Hoogen LL, Westerlaken GHA, et al. Neutrophil extracellular trap release is associated with antinuclear

- antibodies in systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jul 1;57(7):1228-1234. doi: 10.1093/rheumatology/key067
23. Jeremic I, Djuric O, Nikolic M, et al. Neutrophil extracellular traps-associated markers are elevated in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2019 Nov; 39(11):1849-1857. doi: 10.1007/s00296-019-04426-1. Epub 2019 Aug 23.
24. El-Ghoneimy DH, Hesham M, Hasan R, et al. The behavior of neutrophil extracellular traps and NADPH oxidative activity in pediatric systemic lupus erythematosus: relation to disease activity and lupus nephritis. *Clin Rheumatol*. 2019 Sep;38(9):2585-2593. doi: 10.1007/s10067-019-04547-9
25. Bruschi M, Bonanni A, Petretto A, et al. Neutrophil Extracellular Traps Profiles in Patients with Incident Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *J Rheumatol*. 2020 Mar;47(3):377-386. doi: 10.3899/jrheum.181232
26. Moore S, Juo HH, Nielsen CT, et al. Role of Neutrophil Extracellular Traps Regarding Patients at Risk of Increased Disease Activity and Cardiovascular Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2020 Nov 1;47(11):1652-1660. doi: 10.3899/jrheum.190875. Epub 2019 Dec 15.
27. Hanata N, Ota M, Tsuchida Y, et al. Serum extracellular traps associate with the activation of myeloid cells in SLE patients with the low level of anti-DNA antibodies. *Sci Rep*. 2022 Nov 1;12(1):18397. doi: 10.1038/s41598-022-23076-1.
28. Reshetnyak T, Nurbaeva K, Ptashnik I, Kudriaeva A, Belogurov A, Lila A, Nasonov E. Markers of NETosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Anti-phospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023 May 24;24(11):9210. doi: 10.3390/ijms24119210.
29. Mutua V, Gershwin LJ. A Review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Disease: Potential Anti-NETs Therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Oct;61(2):194-211. doi: 10.1007/s12016-020-08804-7.
30. Peng W, Wu S, Wang W. Correlation of serum citrullinated histone H3 levels with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Feb 23. doi: 10.55563/clinexp/rheumatol/i3bcss. Online ahead of print.
31. Parackova Z, Zentsova I, Malcova H, et al. Increased histone citrullination in juvenile idiopathic arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 19;9:971121. doi: 10.3389/fmed.2022.971121.
32. Kuczia P, Zuk J, Iwaniec T, et al. Citrullinated histone H3, a marker of extracellular trap formation, is increased in blood of stable asthma patients. *Clin Transl Allergy*. 2020 Jul 13;10:31. doi: 10.1186/s13601-020-00337-8.
33. Ronchetti L, Terrenato I, Ferretti M, et al. Circulating cell free DNA and citrullinated histone H3 as useful biomarkers of NETosis in endometrial cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022 Apr 21;41(1):151. doi: 10.1186/s13046-022-02359-5
34. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020 Jun 4;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.
35. Ng H, Havervall S, Rosell A, et al. Circulating Markers of Neutrophil Extracellular Traps Are of Prognostic Value in Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Feb;41(2):988-994. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315267.
36. Tian Y, Russo RM, Li Y, et al. Serum citrullinated histone H3 concentrations differentiate patients with septic versus non-septic shock and correlate with disease severity. *Infection*. 2021 Feb;49(1):83-93. doi: 10.1007/s15010-020-01528-y.
37. Pan B, Li Y, Liu Y, et al. Circulating CitH3 Is a Reliable Diagnostic and Prognostic Biomarker of Septic Patients in Acute Pancreatitis. *Front Immunol*. 2021 Nov 17;12:766391. doi: 10.3389/fimmu.2021.766391.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.05.2023/16.07.2023/19.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 122040400024-7.

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 has been conducted within basic scientific topic № 122040400024-7.

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.

Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>
Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>
Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Оценка влияния полиморфизмов генов-транспортеров (*RFC1*, *MDR1*) и *GGH* на эффективность метотрексата при ревматоидном артрите

Девальд И.В.^{1,2}, Ходус Е.А.², Нохрин Д.Ю.², Хромова Е.Б.², Игнатова Г.Л.¹,
Сташкевич Д.С.², Лиля А.М.^{3,4}, Бурмистрова А.Л.²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск;

²ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

⁴кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64; ²Россия, 454001, Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129;

³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1

Эффективность метотрексата (МТ) у больных ревматоидным артритом (РА) может определяться генетическими факторами. **Цель** исследования — оценить изолированное и совместное влияние однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов мембранных белков-транспортеров (*RFC1* 80G>A и *MDR1* 3435C>T) и гена фермента гамма-глутамилгидролазы *GGH* -401C>T на эффективность МТ у больных РА.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 85 больных с достоверным диагнозом РА, которым проводилась терапия МТ начиная с 10 мг/нед с повышением дозы максимально до 25 мг/нед. Эффективность оценивалась после 6 мес лечения по динамике индекса DAS28, были определены пациенты, отвечающие и не отвечающие на терапию МТ.

Генотипирование полиморфизмов генов *RFC1*, *MDR1* и *GGH* выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для анализа результатов использовались три различных подхода: 1) анализ по каждому из генов; 2) логистическая регрессия и 3) многофакторное снижение размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR).

Результаты и обсуждение. С помощью анализа по отдельным генам идентифицированы наиболее вероятные предикторы отсутствия ответа на терапию: 1) для *GGH* -401C>T — генотип ТТ (отношение шансов, ОШ 5,09; 95% доверительный интервал, ДИ 1,11–23,3); 2) для *MDR1* 3435C>T — генотип ТТ (ОШ 2,38; 95% ДИ 0,89–6,37); 3) для *RFC1* 80G>A — генотип не АА (ОШ 1,87; 95% ДИ 0,93–3,76).

Модель логистической регрессии свидетельствует о значимом влиянии на эффективность МТ носительства гомозиготного генотипа *GGH* -401ТТ при низкой чувствительности метода. Результаты многофакторного снижения размерности демонстрируют значимое синергичное влияние генов транспорта МТ (*MDR1*, *RFC1*) и фермента *GGH*, кодирующего конверсию МТ в форму для элиминации.

Заключение. С помощью разных статистических методов получены следующие результаты: анализ по отдельным генам выявил наиболее вероятные предикторы отсутствия ответа на терапию МТ: *GGH* -401C>T — генотип ТТ, *MDR1* 3435C>T — генотип ТТ, *RFC1* 80G>A — генотип не АА; метод множественной логистической регрессии позволил определить значимое влияние генотипа *GGH* -401ТТ на эффект препарата при низкой чувствительности метода; изолированное влияние полиморфизмов, вероятно, менее выражено, чем их совместное воздействие на эффективность МТ. Синергизм SNP вносит большой вклад в формирование резистентности к терапии. MDR — перспективный метод, который может быть использован в дальнейшем для оценки влияния SNP.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; эффективность; белки-транспортеры; гамма-глутамилгидролаза.

Контакты: Инесса Валерьевна Девальд; inessa.devald@gmail.com

Для ссылки: Девальд ИВ, Ходус ЕА, Нохрин ДЮ, Хромова ЕБ, Игнатова ГЛ, Сташкевич ДС, Лиля АМ, Бурмистрова АЛ. Оценка влияния полиморфизмов генов-транспортеров (*RFC1*, *MDR1*) и *GGH* на эффективность метотрексата при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2023;17(4):28–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-28-34

*Evaluation of the influence of polymorphisms of the transporter genes (*RFC1*, *MDR1*) and *GGH* on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis*

Devald I.V.^{1,2}, Hodus E.A.², Nokhrin D.Yu.², Khromova E.B.², Ignatova G.L.¹,
Stashkevich D.S.², Lila A.M.^{3,4}, Burmistrova A.L.²

¹South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Chelyabinsk; ²Chelyabinsk State University, Chelyabinsk; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ⁴Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk 454092, Russia; ²129, Bratiev Kashirinikh Street, Chelyabinsk 454001, Russia; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The efficacy of methotrexate (MT) in patients with rheumatoid arthritis (RA) may be determined by genetic factors.

Objective: to evaluate the isolated and combined effects of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of membrane transporter proteins (RFC1 80G>A and MDR1 3435C>T) and the GGH -401C>T gamma-glutamyl hydrolase enzyme genes on the efficacy of MT in patients with RA.

Material and methods. The study group consisted of 85 patients with a confirmed diagnosis of RA, who received therapy with MT starting at 10 mg/week and increasing in dose to a maximum of 25 mg/week. Efficacy was assessed after six months of treatment using the dynamics of the DAS28 index, identifying patients who responded and those who did not respond to MT therapy.

Genotyping of RFC1, MDR1 and GGH gene polymorphisms was performed by real-time polymerase chain reaction. Three different approaches were used to analyze the results: 1) analysis for each of the genes; 2) logistic regression; and 3) multifactor dimensionality reduction (MDR).

Results and discussion. Single gene analysis was used to determine the most likely predictors of non-response to therapy: 1) for GGH-401C>T, TT genotype (odds ratio, OR 5.09; 95% confidence interval, CI 1.11–23.3); 2) for MDR1 3435C>T, the TT genotype (OR 2.38; 95% CI 0.89–6.37); 3) for RFC1 80G>A, not – AA genotype (OR 1.87; 95% CI 0.93–3.76).

The logistic regression model showed a significant effect of homozygous genotype GGH -401TT on the efficacy of MT with low sensitivity of the method. The multifactorial dimensionality reduction results show a significant synergistic effect of the MT transport genes (MDR1, RFC1) and the GGH enzyme encoding the conversion of MT to the elimination form.

Conclusion. Using various statistical methods, the following results were obtained: Single gene analysis revealed the most likely predictors of non-response to MT therapy: GGH -401C>T – TT genotype, MDR1 3435C>T – TT genotype, RFC1 80G>A – not-AA genotype; the method of multiple logistic regression allowed to determine the significant effect of GGH -401TT genotype on the effect of the drug with a low sensitivity of the method; the isolated effect of polymorphisms is probably less pronounced than their combined effect on the effectiveness of MT. SNP synergism is a major contributor to the development of treatment resistance. MDR is a promising method that can be used in the future to assess the impact of SNPs.

Key words: rheumatoid arthritis; methotrexate; efficacy; transporter proteins; gamma-glutamyl hydrolase.

Contact: Inessa Valerievna Devald; inessa.devald@gmail.com

For reference: Devald IV, Hodus EA, Nokhrin DY, Khromova EB, Ignatova GL, Stashkevich DS, Lila AM, Burmistrova AL. Evaluation of the influence of polymorphisms of the transporter genes (RFC1, MDR1) and GGH on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):28–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-28-34

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением суставов и внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущим к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1]. По данным ВОЗ, распространенность РА в мировой популяции составляет около 1%. В Российской Федерации РА страдает 0,61–1% населения [2]. Согласно рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г., базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) первой линии при РА является метотрексат (MT) – эффективный и экономически выгодный компонент стратегии «Лечения до достижения цели» (Treat to target), направленной на достижение ремиссии или низкой активности заболевания [3]. Считается, что различия в эффективности и переносимости лекарственной терапии являются отражением межиндивидуального генетического разнообразия [4]. Изучение однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNP) генов фолатного цикла может иметь важное значение для выявления предикторов эффективности MT при РА. Механизм действия MT определяется его антифолатными свойствами, опосредованными ингибцией ряда ферментов, необходимых для синтеза ДНК и клеточной репликации

(TS, DHFR, MTHFR), а также противовоспалительными свойствами, реализуемыми блокировкой АТЭС, и внутриклеточной аккумуляцией аденозина (рис. 1).

Несмотря на изучение различных полиморфизмов генов фолатного цикла, ни один из них не был признан ведущим в предсказании эффективности терапии MT. Работы, основанные на проведении многофакторного снижения размерности, позволяют предположить некоторые взаимодействия разных SNP [6], но также пока не дают однозначного ответа на вопрос о возможности прогнозирования эффективности MT.

В основу исследования легло предположение о превашировании синергичного действия генов белков-транспортеров RFC1 и MDR1 и гена гамма-глутамилгидролазы GGH на внутриклеточную концентрацию MT и его метаболитов над изолированным эффектом каждого из этих факторов.

Цель исследования – оценить изолированное и совместное влияние SNP генов-транспортеров (RFC1 80G>A и MDR1 3435C>T) и GGH -401C>T на эффективность MT у больных РА.

Материал и методы. В исследование включено 85 больных РА, находившихся на лечении в дневном стационаре ревматологического профиля ГАУЗ «Городская клиническая больница №1» Челябинска в 2013–2015 гг. Все исследования проведены с учетом требований Хельсинской декларации

Всемирной ассоциации врачей «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденных приказом №226 от 19.06 2003 г. Минздрава России.

Больных набирали в исследование независимо от пола и возраста, рентгенологической стадии РА и активности болезни по индексу DAS28. После установления диагноза РА всем больным назначался МТ 10 мг/нед с повышением дозы до эффективной (максимум до 25 мг/нед). Эффективность лечения оценивалась по DAS28 минимум после 6 мес приема МТ. На основании результатов данной оценки выделены группы пациентов, ответивших и не ответивших на терапию МТ.

Работа проведена в два этапа. На первом этапе, соответствовавшем дизайну проспективного исследования, определялась эффективность МТ у больных РА в ходе 6-месячной терапии. Второй этап исследования соответствовал дизайну «случай-контроль» и включал в себя оценку особенностей распределения аллелей и генотипов *RFC1*, *MDR1*, *GGH* у больных РА с разным терапевтическим ответом на МТ. Применялись клинические, гематологические, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Статистический анализ. В ходе статистического анализа использовали методы описательной статистики, выборочных сравнений, анализа зависимостей, а также многомерные методы эксплораторного анализа, многофакторное снижение размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR). Для двух групп пациентов рассчитывали абсолютные и относительные частоты [7]. Для оценки величины эффекта вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Сравнение групп по возрасту проводили с помощью критерия Манна–Уитни, а по всем качественным признакам — с помощью критерия χ^2 Пирсона. В последнем случае для слабонасыщенных таблиц сопряженности (имелись ячейки с частотами <5) для выявления ячеек таблицы, давших неслучайный вклад в статистику критерия, рассчитывали отклонения Фримана–Тьюки (FTd) [8].

Для определения связи генотипов, пола и возраста с отсутствием эффекта терапии применяли анализ соответствий

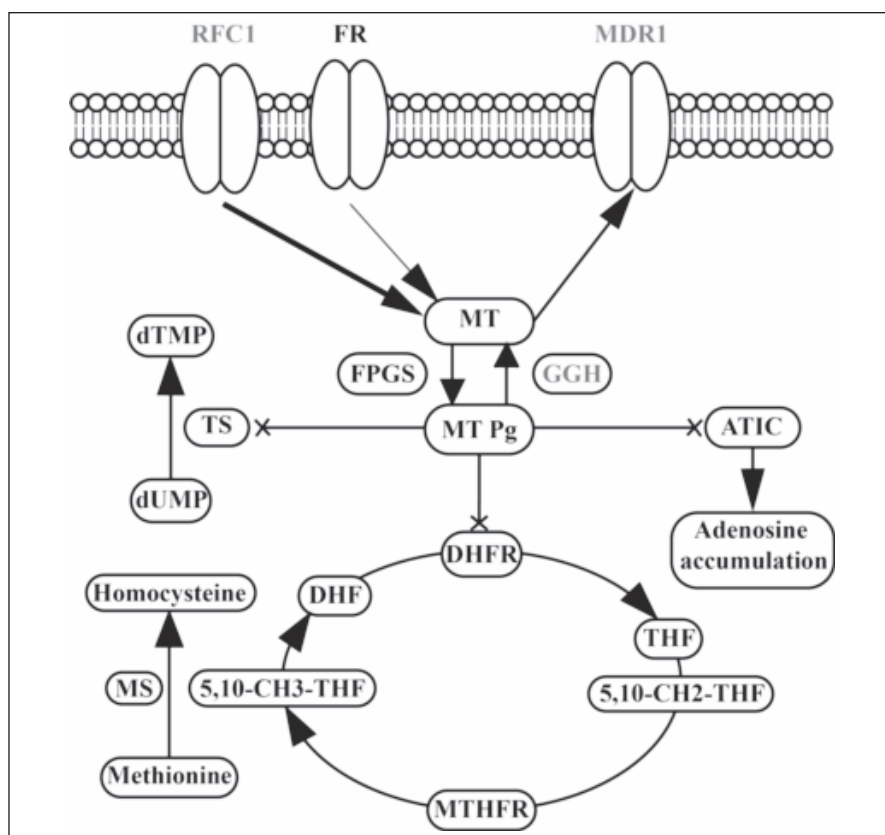


Рис. 1. Транспорт МТ, его метаболизм и взаимодействие с процессами клеточного синтеза. Внутриклеточный транспорт МТ: *RFC1* (reduced folate carrier) — редуцированный носитель фолатов; *FR* (folate receptors) — фолатные рецепторы. Внеклеточный транспорт МТ: *MDR1* (multidrug resistance gene) — белок множественной лекарственной резистентности; *FPGS* (folylpolyglutamate synthase) — фоллиполиглютаматсинтаза; *GGH* (gamma-glutamyl hydrolase) — гамма-глутамилгидролаза; *MTpg* — полглютамированные формы МТ; *TS* (thymidylate synthase) — тимидилатсинтаза; *ATIC* (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase) — 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотидтрансформилаза; *DHFR* (dihydrofolate reductase) — дегидрофолатредуктаза; *THF* (tetrahydrofolate) — тетрагидрофолат; *MTHFR* (methylene tetrahydrofolate reductase) — 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза; *dTMP* (deoxythymidine monophosphate) — дезокси тимидинмонофосфат; *dUMP* (deoxyuridine monophosphate) — дезоксиуридинмонофосфат; *MS* (methionine synthase) — метионинсинтаза (адаптировано с изменениям из [5]). Жирным шрифтом выделены ферменты, полиморфизмы генов которых изучали в исследовании

Fig. 1. Transport of MT, its metabolism and interaction with the processes of cellular synthesis. Intracellular MT transport: *RFC1* — reduced folate carrier; *FR* — folate receptors. Extracellular MT transport: *MDR1* (multidrug resistance gene) — multidrug resistance protein; *FPGS* — folylpolyglutamate synthase; *GGH* — gamma-glutamyl hydrolase; *MTpg* — semi-glutamic forms of MT; *TS* — thymidylate synthase; *ATIC* — 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase; *DHFR* — dehydrofolate reductase; *THF* — tetrahydrofolate; *MTHFR* — 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase; *dTMP* — deoxythymidine monophosphate; *dUMP* — deoxyuridine monophosphate; *MS* — methionine synthase (adapted with changes from [5]). Enzymes whose gene polymorphisms were investigated in the study are highlighted in bold font

и его канонический вариант. Анализ зависимости ответа на терапию проводили путем построения модели множественной логистической регрессии. Расчеты выполнены в пакетах Epi-tools [9], PAST (v. 4.01; [10]) и MedCalc (v. 13.0; MedCalc Software). Статистически значимыми признавали эффекты при $p < 0,05$, в промежуточных случаях обсуждали тенденции к проявлению эффектов.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов в группах пациентов (n=85)
Table 1. Frequencies of alleles and genotypes in patient groups (n=85)

Генотип/аллель	Пациенты, не ответившие на терапию	Пациенты, ответившие на терапию	p	ОШ (95% ДИ)
GGH rs3758149				
Генотип:	n=24	n=61		
CC	10 (41,7)	32 (52,5)	0,370	0,65 (0,25–1,68)
CT	9 (37,5)	26 (42,6)	0,852	0,81 (0,31–2,13)
TT	5 (20,8)	3 (4,9)	0,037*	5,09 (1,11–23,3)
Аллель:	2n=48	2n=122		
C	29 (60,4)	90 (73,8)	0,087**	0,54 (0,27–1,01)
T	19 (39,6)	32 (26,2)		
MDR1 rs1045642				
Генотип:	n=24	n=61		
CC	4 (16,7)	8 (13,1)	0,733	1,33 (0,36–4,89)
CT	9 (37,5)	37 (60,7)	0,092**	0,4 (0,14–1,03)
TT	11 (45,8)	16 (26,2)	0,081**	2,38 (0,89–6,37)
Аллель:	2n=48	2n=122		
C	17 (35,4)	53 (43,4)	0,339	0,71 (0,36–1,43)
T	31 (64,6)	69 (56,6)		
RFC1 rs1051266				
Генотип:	n=24	n=61		
GG	9 (37,5)	16 (26,2)	0,446	1,69 (0,62–4,61)
GA	14 (58,3)	31 (50,8)	0,532	1,36 (0,52–3,52)
AA	1 (4,2)	14 (23,0)	0,057**	0,15 (0,02–1,18)
Аллель:	2n=48	2n=122		
G	32 (66,7)	63 (51,6)	0,076**	1,87 (0,93–3,76)
A	16 (33,3)	59 (48,4)		

*Различия статистически значимы – $p < 0,05$; **различия на уровне тенденции – $0,05 < p \leq 0,1$.

Таблица 2. Параметры и характеристика модели логистической регрессии для прогноза резистентности к терапии (n=85)
Table 2. Parameters and characteristics of the logistic regression model for predicting therapy resistance (n=85)

Показатель	Коэффициент регрессии $\pm \sigma$	ОШ (95% ДИ)	p
GGH_TT=1	1,69841 $\pm$ 0,84736	5,47 (1,04–28,77)	0,045
MDR1_CT=1	-0,96887 $\pm$ 0,52498	0,38 (0,14–1,06)	0,065
RFC1_AA=1	-1,82791 $\pm$ 1,08515	0,16 (0,02–1,35)	0,092

Константа: -0,4447

Модель полностью: $\chi^2_{(3)} = 12,54$; $p = 0,006$

Чувствительность: $5/24 = 0,208$, или 20,8% (95% ДИ 8,4–39,8)

Специфичность: $59/61 = 0,967$, или 96,7% (95% ДИ 89,9–99,3)

Диагностическая эффективность: 58,8%

Результаты. Возраст пациентов варьировался от 25 до 77 лет (в среднем – 54,6 года). В выборке было 67 (78,8%) женщин и 18 (21,2%) мужчин. Ответил на терапию МТ 61 пациент, а не ответили 24. Больные, ответившие и не ответившие на терапию МТ, не различались значимо по возрасту и полу.

Для выявления предикторов эффективности МТ использовали три различных подхода: 1) анализ по каждому из генов; 2) логистическую регрессию; 3) MDR-анализ.

Анализ по отдельным генам проводился по таблицам сопряженности. Его результаты представлены в табл. 1.

В ходе расчетов по всем трем генам в ряде случаев отмечались тенденции к различиям между группами по риску

отсутствия ответа на терапию МТ, однако они не были статистически значимыми, лишь генотип *GGH* -401ТТ у больных с неэффективностью лечения встречался значимо чаще. Тем не менее отсутствие значимых различий не позволяет однозначно отказаться от признания вклада рассматриваемых генов в состояние резистентности к терапии МТ, что противоречило бы и данным литературы. Можно предположить, что наблюдаемая картина является результатом сочетания слабости эффекта с малым размером выборок. В пользу значимости эффекта генотипов свидетельствуют показатели отклонений Фримана–Тьюки, которые для отдельных ячеек были высокосignификантными. Так, для гена *GGH* -401С>Т наблюдаемая тенденция к различиям ($p = 0,085$) проявилась преимущественно за счет неслучайных отклонений от ожидаемых частот двух ячеек: в группе ответивших на терапию частота варианта ТТ была неслучайно ниже (отрицательное значение F_{T_d} ; $p = 0,044$), а в группе с отсутствием ответа – неслучайно выше (положительное значение F_{T_d} ; $p = 0,009$).

В целом представленные в табл. 1 результаты позволяют определить наиболее вероятные предикторы резистентности к терапии: 1) для *GGH* -401С>Т – генотип ТТ (ОШ 5,09; 95% ДИ 1,11–23,3); 2) для *MDR1* 3435С>Т – генотип ТТ (ОШ 2,38; 95% ДИ 0,89–6,37); 3) для *RFC1* 80G>А – генотип не АА (ОШ 1,87; 95% ДИ 0,93–3,76).

Модель развития «резистентности». Приведенный выше анализ по отдельным генам позволил выявить тенденции к различиям в частотах определенных аллелей и генотипов у пациентов, ответивших и не ответивших на терапию МТ. Таким образом, из двух поставленных вопросов о выявлении предикторов эффективности МТ важнейшим, очевидно, является

обнаружение признаков резистентности к препарату. В случае выделения пациентов этой группы можно до назначения терапии думать о переключении их на другие БПВП, что позволяет максимально использовать «окно возможности». Поэтому на следующем этапе была принята попытка построения модели резистентности к терапии с помощью метода логистической регрессии [11]. Ввиду большого числа дихотомических предикторов (генотипы были представлены фиктивными бинарными переменными: 0 – отсутствие, 1 – наличие) при относительно небольшом числе наблюдений нами была использована прямая (Forward) техника отбора в модель наиболее сильных предикторов. Результаты анализа представлены в табл. 2.

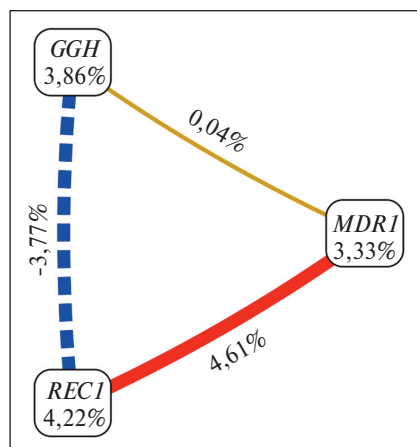


Рис. 2. Граф энтропии: вклад генов и их взаимодействий в риск резистентности к терапии. Сплошная линия — синергизм, пунктирная — антагонизм
Fig. 2. Entropy graph: the contribution of genes and their interactions to the risk of resistance to therapy. The solid line is synergism, the dotted line is antagonism

Полученная модель свидетельствует о том, что значимое влияние на развитие резистентности к МТ оказывает носительство гомозиготного генотипа *GGH* -401ТТ. Учитывая, что в предыдущем анализе по отдельным генам вариант ТТ был установлен как вероятный (тенденция к проявлению эффекта) предиктор неэффективности терапии, этот результат является ожидаемым. Более того, поскольку в множественной логистической регрессии оценки предикторов получают взаимосогласованными (adjusted) и, таким образом, свободными от искажений, привносимых влиянием других факторов, данная оценка заслуживает большего доверия. Несмотря на низкую чувствительность, диагностическая эффективность модели составила 58,8%.

MDR-анализ. Следующим этапом была попытка обнаружить совместное влияние мутаций в генах *MDR1*, *RFC1*, *GGH* на эффективность МТ. Для проверки этой гипотезы использовалось MDR — непараметрическая техника обучения с учителем из области машинного обучения, применяемая для классификации объектов по набору дискретных атрибутов. С использованием алгоритма последовательного покрытия MDR-анализ вырабатывает решающие правила вида «если, то» (if-then rules), позволяющие на каждом шаге классифицировать часть объектов обучающей выборки. После покрытия всего множества объектов размерность исходного многомерного пространства к независимым переменным (атрибутов) и обычно бинарной зависимой переменной (отклика) снижается до двумерного пространства правил с комбинациями атрибутов и отклика. Поскольку такие правила включают различные неаддитивные взаимодействия атрибутов, в последние годы MDR-анализ стал особенно популярным в генетических исследованиях для выявления генных и ген-средовых взаимодействий при реализации ассоциированных с заболеваниями фенотипов [12]. Этот метод свободен от каких-либо предположений, поэтому представляет альтернативу другим методам.

На рис. 2 представлен граф вклада трех генов в развитие резистентности к терапии. Из него видно, что эпистатическое

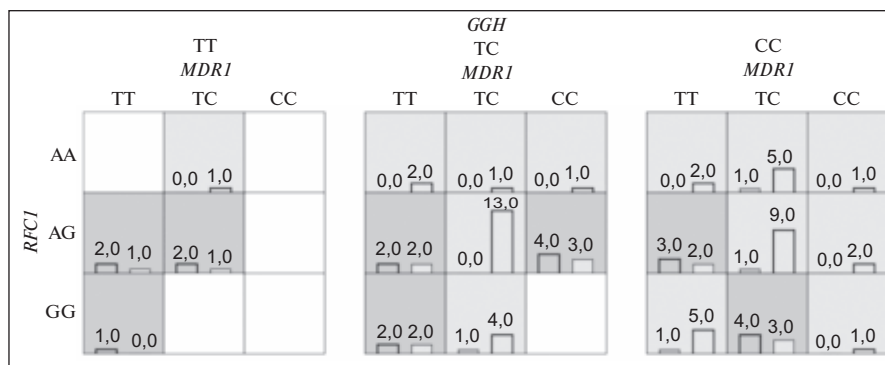


Рис. 3. Столбчатые диаграммы — число пациентов, в ячейках — сочетания генотипов. Столбцы слева — число не ответивших на терапию, столбцы справа — число ответивших на терапию; темно-серые ячейки — комбинации повышенного риска, светло-серые — пониженного риска, белые — сочетания комбинаций генотипов отсутствуют
Fig. 3. Histograms — the number of patients, in the cells — combinations of genotypes. Columns on the left — the number of non-responders to therapy, columns on the right — the number of those who responded to therapy; dark gray cells — high-risk combinations, light gray — low-risk combinations, white — no combinations of genotype

взаимодействие генов по силе вклада мало уступало действию отдельных генов: суммарно 8,42% против 11,41%. Поэтому построение модели, учитывающей такое взаимодействие, было оправданным.

С использованием алгоритма всестороннего поиска были получены три модели с разной сложностью и прогностической ценностью. Модель с взаимодействием двух генов-транспортеров (*MDR1* и *RFC1*) уже была статистически высокозначимой и обладала максимальной чувствительностью (83,3%). Добавление третьего гена (*GGH*) немного увеличивало диагностическую эффективность за счет большей специфичности и существенно повышало статистическую значимость модели ($p=3,1 \times 10^{-7}$).

Следует отметить, что данная самая точная модель по результатам 10-блочной перекрестной проверки оказалась столь же устойчивой, как и более простые варианты, поэтому в итоге для прогноза была выбрана именно она. Деление пациентов, согласно этой модели взаимодействия генов, показано на рис. 3. Ввиду малой выборки больных с неэффективностью терапии рис. 3 лучше демонстрирует не комбинации, обеспечивающие риск резистентности, а, напротив, комбинации с протективным действием. Так, по высоким вторым столбцам, соответствующим пациентам с ответом на терапию, видно, что наиболее часто он отмечался у носителей аллеля С гена *GGH* (ТC и СC), особенно в сочетании с аллелем А гена *RFC1* (АА и АG).

В целом диагностическая чувствительность и специфичность метода являются достаточно высокими, поэтому он может быть использован в качестве скринингового для оценки предполагаемой эффективности препарата.

Обсуждение. Таким образом, анализ по отдельным генам выявил наиболее вероятные предикторы резистентности к терапии МТ у носителей следующих генотипов: *GGH* -401С>Т — генотип ТТ, *MDR1* 3435С>Т — генотип ТТ, *RFC1* 80G>А — генотип не АА. Метод множественной логистической регрессии позволил определить значимое влияние генотипа *GGH* -401ТТ на возникновение резистентности при низкой чувствитель-

ности метода. Результаты многофакторного снижения размерности демонстрируют значимое синергичное влияние генов транспорта МТ (*MDR1*, *RFC1*) и фермента *GGH*, кодирующего конверсию МТ в форму для элиминации.

Данные о влиянии SNP генов-транспортеров *RFC1* 80G>A и *MDR1* C3435T на эффективность МТ при РА широко представлены в литературе последнего десятилетия. Тем не менее они не позволяют сделать однозначного вывода об ассоциации эффективности терапии с «мономутацией». Одной из причин этого, вероятно, служат и популяционные различия. Так, в индийской, иранской и алжирской популяциях не обнаружено взаимосвязи мутаций *RFC1* 80G>A и *MDR1* C3435T с эффективностью МТ, но получены данные о роли генотипов *RFC1* 80GG и *MDR1* 3435CT в развитии неблагоприятных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [13–16]. J. Swierkot и соавт. [17], исследовавшие европейскую популяцию, не нашли корреляции ответа на терапию МТ с SNP *RFC1* 80G>A, при этом обсуждается превалирование токсичности у гомозигот *RFC1* 80AA. Высокую вероятность ремиссии при носительстве генотипа *RFC1* 80AA отмечают M. Drozdziak и соавт. [18], а A. Pawlik и соавт. [19], изучавшие SNP *MDR1*, показали, что ответ на МТ был более благоприятным в группе носителей генотипа *MDR1* 3435TT по сравнению с пациентами, имевшими генотипы 3435CC и 3435CT. Противоположные данные получены в японской популяции, в которой полиморфизму *MDR1* 3435TT отводится роль в развитии резистентности [20]. Исследования, проведенные в египетской популяции, не выявили статистически значимой связи эффекта МТ с носительством аллелей C3435T гена *MDR1*, однако в группе с неэффективностью терапии аллель C выявлялся в 1,65 раза чаще, чем аллель T [21].

Работы, посвященные изучению SNP *GGH* -401C>T, немногочисленны, но вероятная корреляция резистентности к МТ с носительством гомозиготного генотипа *GGH* -401TT

согласуется с результатами исследований T. Dervieux и соавт. [22] и P. Rangannathan и H. McLeod [23], а выводы о возможной взаимосвязи эффективности терапии с аллелем *GGH* -401C нашли подтверждение в исследовании A. Lima и соавт. [24].

Наше исследование носило пилотный характер, и его целью являлась демонстрация возможностей разных статистических методов для оценки изолированного и сочетанного влияния полиморфизмов нескольких генов, вносящих вклад в метаболизм лекарственного препарата, на эффективность лечения. Проведен анализ SNP, кодирующих транспортные белки и фермент, катализирующий преобразование моноглютамирированных форм МТ. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки, их одновременное использование расширяет информацию о влиянии полиморфизмов. Ограничениями работы служат небольшое общее число пациентов и немногочисленная группа больных, не ответивших на терапию, что может быть скомпенсировано в будущих исследованиях.

Заключение. Таким образом, разными статистическими методами получены следующие результаты. Анализ по отдельным генам выявил наиболее вероятные предикторы резистентности к терапии МТ: *GGH* -401C>T – генотип TT, *MDR1* 3435C>T – генотип TT, *RFC1* 80G>A – генотип не AA. Метод множественной логистической регрессии позволил определить значимое влияние генотипа *GGH* -401TT на состояние резистентности при низкой чувствительности метода.

Изолированное влияние полиморфизмов на эффективность МТ, вероятно, менее выражено, чем их совместное воздействие. Синергизм SNP вносит большой вклад в состояние резистентности.

MDR-анализ – перспективный метод, который может быть использован в дальнейшем для оценки влияния SNP.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277–294. [Nasonov EL. Problems of immunopathology of rheumatoid arthritis: the evolution of the disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(3):277–294. (In Russ.)].
2. Фоломеева ОМ, Насонов ЕЛ, Андрианова ИА и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). Научно-практическая ревматология. 2010;48(1):50–60. [Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA, et al. Rheumatoid arthritis in rheumatology practice in Russia: the severity of the disease in the Russian patient population. Single-stage (cross-sectional) epidemiological study (RAISER). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;48(1):50–60. (In Russ.)].
3. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
4. Сычев ДА, Муслимова ОВ, Гаврисюк ЕВ и др. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. *Terra medica*. 2011;(1):4–9. [Sychev DA, Muslimova OV, Gavrisyuk EV, et al. Pharmacogenetic technologies of personalized medicine: optimization of the use of medicines. *Terra medica*. 2011;(1):4–9. (In Russ.)].
5. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019 May;86(3):301–307. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.07.004. Epub 2018 Aug 3.
6. Dervieux T, Wessels JAM, van der Straaten T, et al. Gene-gene interactions in folate and adenosine biosynthesis pathways affect methotrexate efficacy and tolerability in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Dec;19(12):935–44. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833315d1.
7. Brown LD, Cai TT, Das Gupta A. Interval Estimation for a proportion. *Statistical Science*. 2001;16(2):101–133.
8. Sokal RR, Rohlf FJ. Biometry: the principles and practice of statistics in biological research. New York: Freeman & Co; 1995. 850 p.
9. Sergeant ESG. Epitools epidemiological calculators. <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=CIPproportion>
10. Hammer O, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Electronica*. 2001;(1):1–9.
11. Григорьев СГ, Лобзин ЮВ, Скрипченко НВ. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. Журнал инфектологии. 2016;8(4):36–45. [Grigor'ev SG, Lobzin YuV, Skripchenko NV. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic problems. *Zhurnal infektologii*. 2016;8(4):36–45. (In Russ.)].

12. Пономаренко ИВ. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019; 5(1):4-21.
- [Ponomarenko IV. The use of the Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) method and its modifications for the analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic and epidemiological studies (review). *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy*. 2019;5(1):4-21. (In Russ.)].
13. Samara S, Irshaid Y, Mustafa K. Association of MDR1 3435C>T and RFC1 G80A polymorphisms with methotrexate toxicity and response in Jordanian rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014 Sep; 52(9):746-55. doi: 10.5414/CP202098.
14. Muralidharan N, Mariaselvam CM, Mithun CB, Negi VS. Reduced folate carrier-1 80G>A gene polymorphism is not associated with methotrexate treatment response in South Indian Tamils with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016 Apr;35(4):879-85. doi: 10.1007/s10067-015-2917-y. Epub 2015 Mar 15.
15. Muralidharan N, Antony PT, Jain VK, et al. Multidrug resistance 1 (MDR1) 3435C>T gene polymorphism influences the clinical phenotype and methotrexate-induced adverse events in South Indian Tamil rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Aug;71(8): 959-65. doi: 10.1007/s00228-015-1885-0. Epub 2015 Jun 14.
16. Boughrara W, Benzaoui A, Aberkane M, et al. No correlation between MTHFR c.677 C>T, MTHFR c.1298 A>C, and ABCB1 c.3435 C>T polymorphisms and methotrexate therapeutic outcome of rheumatoid arthritis in West Algerian population. *Inflamm Res*. 2017 Jun;66(6):505-513. doi: 10.1007/s00011-017-1034-6. Epub 2017 Mar 15.
17. Swierkot J, Slezak R, Karpinski P, et al. Associations between single-nucleotide polymorphisms of RFC-1, GGH, MTHFR, TYMS, and TCII genes and the efficacy and toxicity of methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(3):152-61. doi: 10.20452/pamw.2707. Epub 2015 Jan 19.
18. Drozdziak M, Rudas T, Pawlik A, et al. Reduced folate carrier-1 80G>A polymorphism affects methotrexate treatment outcome in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J*. 2007 Dec;7(6):404-7. doi: 10.1038/sj.tpj.6500438. Epub 2007 Feb 27.
19. Pawlik A, Wrzesniewska J, Fiedorowicz-Fabrycy I, et al. The MDR1 3435 polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 Sep;42(9): 496-503. doi: 10.5414/cpp42496.
20. Takatori R, Takahashi KA, Tokunaga D, et al. ABCB1 C3435T polymorphism influences methotrexate sensitivity in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5):546-54.
21. El Fedawy SF, Shehab A, Rania A, et al. The Influence of the MDR1 3435C>T Polymorphism on Methotrexate Responsiveness in Rheumatoid Arthritis Patients. *Egypt J Hosp Med*. 2020;80(2):857-864. doi: 10.12816/EJHM.2020.98917.
22. Dervieux T, Kremer J, Lein DO, et al. Contribution of common polymorphisms in reduced folate carrier and gamma-glutamyl-hydrolase to methotrexate polyglutamate levels in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenetics*. 2004 Nov;14(11):733-9. doi: 10.1097/00008571-200411000-00004.
23. Rangannathan P, McLeod H. Methotrexate pharmacogenetics. The first step toward individualized therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1366-77. doi: 10.1002/art.21762.
24. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, et al. Moving toward personalized medicine in rheumatoid arthritis: SNPs in methotrexate intracellular pathways are associated with methotrexate therapeutic outcome. *Pharmacogenomics*. 2016 Oct;17(15):1649-1674. doi: 10.2217/pgs-2016-0067. Epub 2016 Sep 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.04.2023/24.06.2023/27.06.2023

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.

Девальд И.В. <https://orcid.org/0000-0001-8657-7035>

Ходус Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-5520-9635>

Нохрин Д.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4920-2338>

Хромова Е.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5415-545X>

Игнатова Г.Л. <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>

Сташкевич Д.С. <https://orcid.org/0000-0001-7235-9459>

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

Бурмистрова А.Л. <https://orcid.org/0000-0001-6462-9500>

Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α в лечении различных иммуновоспалительных заболеваний: фокус на иммуногенность

Нуриахметова Т.Ю.¹, Валеева И.Х.¹, Шевнина Я.О.², Петров А.В.³, Черемина Н.А.⁴, Сухорукова Е.В.⁴, Васильев А.Г.⁵, Абдулганиева Д.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²ГБУЗ Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь;

³ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь;

⁴ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань;

⁵ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²295017, Республика Крым, Симферополь, ул. Киевская, 69;

³295007, Республика Крым, Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4; ⁴Россия, 420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, 138; ⁵Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54

В клинической практике отмечены различия в эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) при разных нозологиях. Цель исследования — оценить эффективность иФНО α у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями и ее связь с иммуногенностью этих препаратов.

Материал и методы. В исследование включено 70 пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) и 53 с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), получавших инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб или цертолизумаб пэгол (ЦЗП). Проводились оценка активности заболевания и ответа на терапию, а также измерение минимальной остаточной концентрации иФНО α и уровня антител к ним.

Результаты и обсуждение. У 60 (85,7%) пациентов с РЗ и у 35 (66,0%) с ВЗК сохранялась эффективность терапии (отношение шансов, ОШ 1,3; $p=0,01$). При РЗ бессобытийная выживаемость терапии наблюдалась чаще и была более продолжительной, чем при ВЗК ($p<0,01$). Частота случаев неэффективности при ВЗК оказалась в 3,13 раза выше, чем при РЗ ($p<0,01$). В отличие от ВЗК, при РЗ низкая концентрация иФНО α у не ответивших на терапию пациентов встречалась чаще, чем у ответивших на лечение (соответственно в 80 и 40% случаев; ОШ 6,0; $p<0,05$). У 75% пациентов с неэффективностью терапии ИНФ и ЦЗП в группе РЗ и у 14,3% в группе ВЗК обнаружены антитела к иФНО α (ОШ 0,06; $p<0,05$).

Заключение. У пациентов с РЗ эффект иФНО α сохранялся чаще и дольше, чем у больных с ВЗК. При анкилозирующем спондилите и ревматоидном артрите неэффективность иФНО α была связана в большинстве случаев с формированием антител к этим препаратам или с их низкой концентрацией, в то время как при ВЗК — лишь в половине случаев.

Ключевые слова: эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α ; воспалительные заболевания кишечника; ревматические заболевания; иммуногенность.

Контакты: Татьяна Юрьевна Нуриахметова; tatiananuriakhmetova@gmail.com

Для ссылки: Нуриахметова ТЮ, Валеева ИХ, Шевнина ЯО, Петров АВ, Черемина НА, Сухорукова ЕВ, Васильев АГ, Абдулганиева ДИ. Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α в лечении различных иммуновоспалительных заболеваний: фокус на иммуногенность. Современная ревматология. 2023;17(4):35–41. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-35-41

Efficacy of tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of various immunoinflammatory diseases: focus on immunogenicity

Nuriahmetova T.Yu.¹, Valeeva I.Kh.¹, Shevnina Y.O.², Petrov A.V.³, Cheremina N.A.⁴, Sukhorukova E.V.⁴, Vasiliev A.G.⁵, Abdulganieva D.I.¹

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol; ³V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; ⁴Republican Clinical Hospital Ministry of Health of Tatarstan, Kazan; ⁵City Clinical Hospital №7, Kazan

¹49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ²69, Kievskaya Street, Simferopol 295017, Republic of Crimea;

³4, Akademik Vernadsky Prospect, Simferopol 295007, Republic of Crimea; ⁴138, Orenburgsky Trakt Street, Kazan 420064, Russia; ⁵54, Marshal Chuikov Street, Kazan 420103, Russia

In clinical practice, differences in the efficacy of tumor necrosis factor- α inhibitors (iTNF- α) have been observed in different diseases.

Objective: to evaluate the efficacy of iTNF- α in patients with immune-mediated diseases and its relation to the immunogenicity of these drugs.

Material and methods. The study included 70 patients with rheumatic diseases (RD) and 53 with inflammatory bowel disease (IBD) treated with infliximab (INF), adalimumab, or certolizumab pegol (CZP). Disease activity and response to therapy were evaluated, as well as measurement of the minimal residual concentration of iTNF- α and the level of anti-drug antibodies.

Results and discussion. Therapy efficacy was maintained in 60 (85.7%) patients with RD and 35 (66.0%) with IBD (odds ratio, OR 1.3; $p=0.01$). Event-free survival of therapy was observed more frequently in RD and was longer than in IBD ($p<0.01$). The incidence of treatment failure was 3.13 times higher in IBD than in RD ($p<0.01$). In contrast to IBD, low TNF- α levels were more common in RD patients who did not respond to treatment than in those who did (80% and 40%, respectively; OR 6.0; $p<0.05$). Anti-TNF- α antibodies were detected in 75% of patients with ineffective treatment with INF and CZP in the RD group and in 14.3% in the IBD group (OR 0.06; $p<0.05$).

Conclusion. In patients with RD, the effect of iTNF- α lasted more frequently and longer than in patients with IBD. In ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis, the ineffectiveness of iTNF- α was associated with the formation of anti-drug antibodies or their low concentration in most cases, but in IBD only in half of the cases.

Keywords: efficacy of tumor necrosis factor- α inhibitors; inflammatory bowel disease; rheumatic diseases; immunogenicity.

Contact: Tatyana Yurievna Nuriahmetova; tatiananuriakhmetova@gmail.com

For reference: Nuriahmetova TYu, Valeeva IKh, Shevnina YO, Petrov AV, Cheremina NA, Sukhorukova EV, Vasiliev AG, Abdulganieva DI. Efficacy of tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of various immunoinflammatory diseases: focus on immunogenicity. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):35–41. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-35-41

Понятие «иммуновоспалительные заболевания» (ИВЗ), появившееся сравнительно недавно, объединяет предположительно не связанные патологические состояния, имеющие общие воспалительные механизмы развития, которые активируются в результате дисрегуляции нормального иммунного ответа и нарушения иммунологической толерантности к собственным тканям организма, что приводит к развитию воспаления и необратимым органным повреждениям [1]. ИВЗ, распространенность которых составляет 3–5%, являются одной из наиболее сложных и актуальных проблем внутренних болезней, особенно в связи с возможным ростом заболеваемости в период пандемии COVID-19 [2].

Такие разнообразные, отличающиеся друг от друга ИВЗ, как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и воспалительные артриты, объединяет длительное хроническое течение, часто с началом в раннем возрасте, существенное прогрессирование в течение жизни и нарушение функции пораженных органов, а также необходимость тщательного подбора препаратов для купирования обострения и поддержания ремиссии. Несмотря на различия в патогенезе и клинической картине, при этих ИВЗ большую роль играют генетическая предрасположенность в сочетании с триггерами окружающей среды, а также ключевой цитокин – фактор некроза опухоли α (ФНО α) [3]. Поэтому обе группы ИВЗ отвечают на терапию ингибиторами ФНО α (иФНО α). Эти препараты, включая инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), цертолизумаба пэгол (ЦЗП), голимумаб, этанерцепт (ЭТЦ), являются препаратами первой линии терапии и воспалительных артритов, и ВЗК, при которых их эффективность достигает 70–80% [4, 5]. Выживаемость терапии иФНО α к концу первого года лечения у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) и ВЗК составляет 70–75% и 65–70% соответственно и снижается по мере продолжения лечения [6, 7]. Среди причин неэффективности рассматривают преобладание других воспалительных цитокинов в патогенезе заболевания, особенности фармакокинетики, различия в механизме действия или проникновении в ткани иФНО α , а также особенности течения заболевания, недостаточное количество активного препарата и иммуногенность, т. е. способность этих препаратов вызывать формирование антител (АТ), ко-

торые связываются с активным центром моноклональных АТ и снижают их эффективность [8].

Хотя ФНО α – один из наиболее важных общих цитокинов в патогенезе ИВЗ, специфические сигнальные пути, а соответственно, и ответ на иФНО α при отдельных ИВЗ различаются, что отмечено в клинической практике. Изучение этих особенностей позволит улучшить тактику ведения пациентов с ВЗК и воспалительными артритами.

Цель исследования – оценить эффективность иФНО α у пациентов с ИВЗ и ее связь с иммуногенностью и концентрацией иФНО α .

Материал и методы. В исследование включены пациенты с верифицированными диагнозами анкилозирующего спондилита – АС (в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г.), ревматоидного артрита – РА (в соответствии с классификационными критериями РА (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology, ACR/EULAR 2010 г.), болезни Крона (БК) или язвенного колита (ЯК; в соответствии с действующими клиническими рекомендациями), которые получали в двух медицинских центрах терапию одним из трех иФНО α : ИНФ, АДА либо ЦЗП. Пациентам с РЗ ($n=11$) и ВЗК ($n=14$) при включении в исследование проводилась терапия иФНО α менее 3 мес (в среднем $2,05\pm 0,21$ и $1,79\pm 0,21$ мес соответственно). Медиана длительности терапии у остальных пациентов ($n=96$) составила 10 [8; 51] мес в группе РЗ и 9,5 [5; 25] мес в группе ВЗК.

В группу ВЗК вошли 53, в группу РЗ – 70 пациентов, сопоставимых по клиническим характеристикам, в том числе по активности заболевания (табл. 1). Медиана полного периода наблюдения составила 23 [8; 24] мес после включения в исследование.

У всех пациентов при включении в исследование и регулярно в день введения препарата оценивали активность заболевания и ответ на терапию. Для определения активности заболевания использовали следующие индексы: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) при АС, DAS28 при РА, CDAI (Clinical Disease Activity Index) при БК, клинические критерии Truelove-Witts и ча-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of the patients

Показатель	АС (n=50)	РА (n=20)	БК (n=38)	ЯК (n=15)	p (сравнение между РЗ и ВЗК)
Пол, n (%): мужчины женщины	34 (68) 16 (32)	4 (20) 16 (80)	21 (55,3) 17 (44,7)	7 (46,7) 8 (53,3)	
Возраст, годы, М±σ	37,78±1,66	45,00±3,09	33,08±1,84	38,13±2,66	0,02
Терапия, n (%): ИНФ АДА ЦЗП	10 (20) 26 (52) 14 (28)	3 (15) 10 (50) 7 (35)	12 (31) 9 (24) 17 (45)	11 (73) 4 (27) —	
Возраст на начало терапии иФНОα, годы, М±σ	36,4±1,7	44,5±3,2	32,2±1,8	37,3±2,8	0,03
Продолжительность симптомов, годы, М±σ	13,9±1,3	10,2±2,0	6,1±0,8	10,1±1,6	0,001
Длительность терапии при включении в исследование, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [6; 50]	7 [6; 10]	10 [4; 22]	5 [5; 27]	
Высокая активность заболевания, n (%)	6 (12)	1 (5)	2 (5)	2 (13)	
ИМТ, кг/м ² , М±σ	24,6±1,1	26,7±2,1	22,9±0,8	22,7±0,9	
Коморбидность, n (%)	22 (44)	11 (55)	19 (50)	9 (60)	
Неэффективность других иФНОα в анамнезе, n (%)	7 (14)	—	5 (12,8)	—	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

стичный индекс Мейо при ЯК. Для оценки ответа на терапию иФНОα применяли критерии ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) при АС, критерии EULAR при РА, учитывали снижение CDAI на ≥ 100 баллов при БК и снижение частичного индекса Мейо без эндоскопической оценки на $\geq 30\%$ при ЯК. Кроме того, у всех пациентов методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли минимальную остаточную концентрацию соответствующего иФНОα (непосредственно перед плановым введением препарата) и уровень АТ к нему с применением готовых коммерческих наборов SHIKARI Q-INFLIXI, Q-ADA, Q-CERT, Q-ATI, Q-ATA (Matriks Biotek, Турция), Anti-Certolizumab regol ELISA (IBL-America, США). За пороговые значения терапевтической концентрации иФНОα при ВЗК были приняты показатели, рекомендованные Американской ассоциацией гастроэнтерологов (5 мкг/мл для ИНФ, 5 мкг/мл для АДА, 20 мкг/мл для ЦЗП) [9], при РЗ — значения, определенные в ранее проведенных исследованиях (1 мкг/мл для ИНФ, 5 мкг/мл для АДА, 20 мкг/мл для ЦЗП) [10–12]. Уровень АТ считали положительным при достижении определенного значения, оцениваемого индивидуально по оптической плотности контрольных образцов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22. Нормальность распределения подтверждали с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных признаков использовался t-критерий Стьюдента для независимых групп и U-критерий Манна–Уитни, для сравнения качественных переменных — критерий χ^2 либо точный критерий Фишера, а также отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Риск развития неэффективности терапии оценивался с по-

мощью показателя incidence rate (IR, плотность инцидентности) — интенсивность наступления событий за определенный стандартизированный промежуток времени (количество случаев неэффективности за 100 пациенто-лет). При сравнении двух групп вычислялось отношение двух плотностей инцидентностей — incidence rate ratio (IRR). Оценивался двусторонний уровень значимости, $p < 0,05$. Для однофакторного анализа выживаемости терапии применялся логарифмический ранговый критерий для категориальных переменных с построением по его результатам модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Результаты представлены в виде отношения рисков (ОР; отношение моментных рисков) и вероятности в процентах. Для визуализации модели использованы кривые выживаемости Каплана–Майера.

Результаты. Всего в исследование включено 123 пациента, из них у 60 (85,7%) с РЗ и у 35 (66,0%) с ВЗК эффективность терапии сохранялась на всем протяжении наблюдения, при этом в группе РЗ частота эффективности иФНОα оказалась значимо в 1,3 раза выше, чем в группе ВЗК (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,05–1,61; $p = 0,01$; рис. 1). Такие же различия в частоте эффективности были выявлены между пациентами с АС и БК (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,013–1,687; $p < 0,05$). Различия между другими нозологиями оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$).

У пациентов с РЗ средняя длительность терапии на момент развития вторичной неэффективности составила $28,00 \pm 8,08$ мес ($34,0 \pm 10,9$ мес при АС и $14,0 \pm 3,6$ мес при РА). При ВЗК неэффективность иФНОα возникала раньше, в среднем через $21,1 \pm 2,63$ мес после начала лечения (через $22,4 \pm 2,96$ мес при БК и через 10 [10,0; 19,0] мес при ЯК), но без статистически значимых различий.

Эффективность отдельных препаратов при всех изучаемых ИВЗ оказалась сопоставимой, статистически значимые различия в частоте эффективности между разными препаратами не выявлены. Однако при сравнении групп заболеваний ЦЗП был эффективным почти у всех пациентов с РЗ (95,2%); в группе ВЗК у 6 пациентов с БК (35,3%) наблюдалось ускользание эффекта (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,02–2,12; $p < 0,05$; рис. 2). Остальные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) были одинаково эффективны при РЗ и ВЗК.

Анализ связи эффективности терапии иФНОα с клиническими особенностями пациентов показал, что при наличии внескелетных/внекишечных проявлений при ВЗК чаще, чем при РЗ, отмечалась неэффективность лечения (соответственно в 36 и 11,5% случаев; ОШ 4,31; 95% ДИ 1,01–18,46; $p < 0,05$). Такая же тенденция прослеживалась и у пациентов, получавших сопутствующую терапию иммуносупрессорами, которые были неэффективны соответственно в 35,9 и 12,8% случаев (ОШ 3,83; 95% ДИ 1,30–11,25; $p < 0,05$). Кроме того, развитие неэффективности иФНОα в течение первого

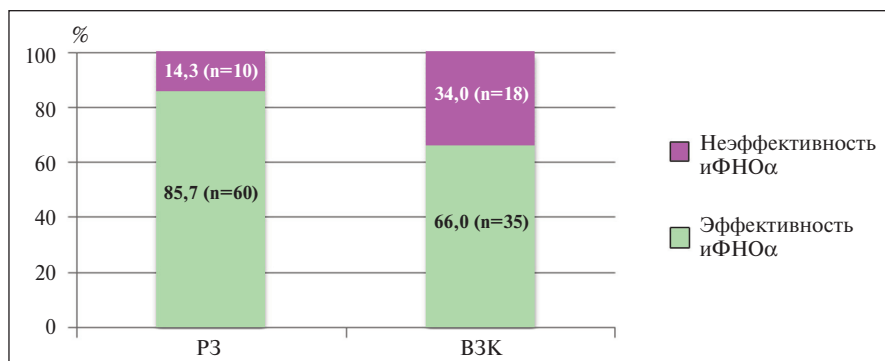


Рис. 1. Эффективность иФНОα при РЗ и ВЗК

Fig. 1. Efficacy of iTNF-α in RD and IBD

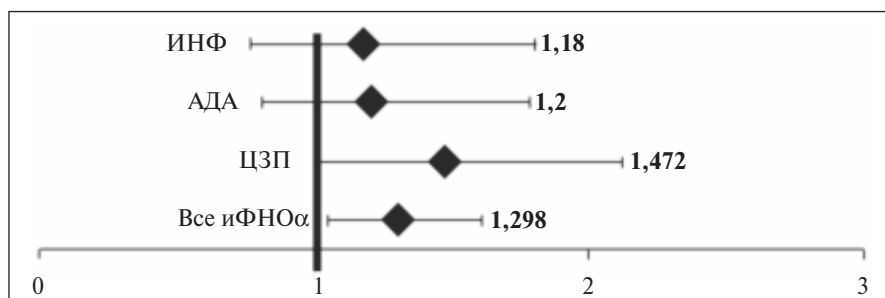


Рис. 2. ОШ развития неэффективности различных иФНОα у пациентов с РЗ и ВЗК

Fig. 2. OR of the development of inefficiency of different iTNF-α in patients with RD and IBD

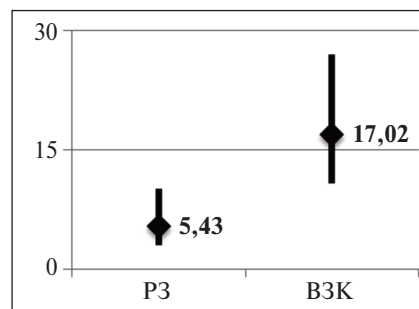


Рис. 3. IR неэффективности иФНОα на 100 пациенто-лет у пациентов с РЗ и ВЗК

Fig. 3. IR of iTNF-α failure per 100 patient-years in patients with RD and IBD

года лечения при ВЗК встречалось чаще, чем при РЗ (соответственно в 25,7 и 6,3% случаев; ОШ 5,19; 95% ДИ 1,29–20,91; $p < 0,05$).

У пациентов с РЗ частота возникновения новых случаев неэффективности иФНОα за стандартизованный период времени (IR) составила 5,43 (95% ДИ 2,92–10,1) на 100 пациенто-лет, у пациентов с ВЗК она была втрое выше – 17,02 (95% ДИ 10,72–27,01) на 100 пациенто-лет (IRR 3,13; 95% ДИ 1,37–7,59; $p < 0,01$; рис. 3). При анализе отдельных нозологий аналогичные различия наблюдались между АС и БК (соответственно 5,29; 95% ДИ 2,52–11,1 и 16,92;

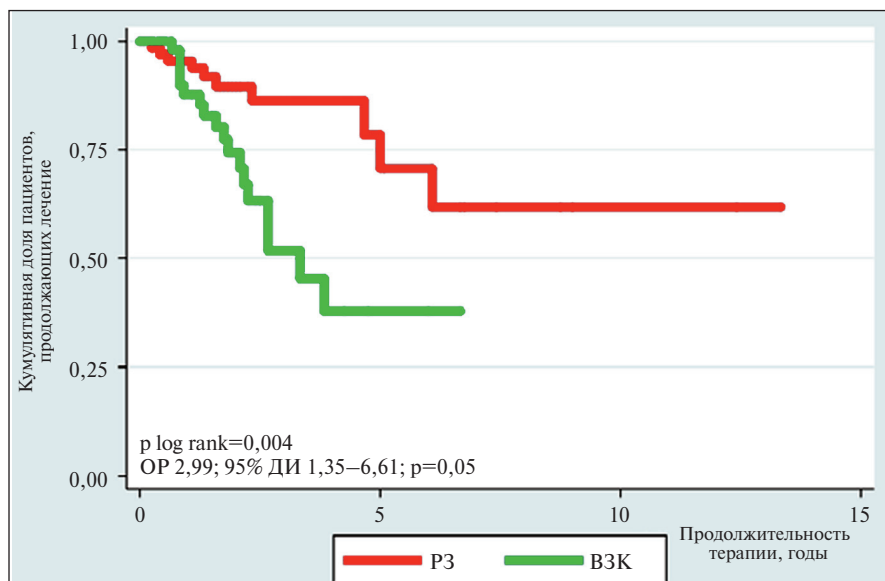


Рис. 4. Кривые выживаемости терапии Каплана–Майера при РЗ и ВЗК

Fig. 4. Kaplan-Meier treatment survival curves in RD and IBD

95% ДИ 9,82–29,14; IRR 3,19; 95% ДИ 1,19–9,46; $p < 0,05$).

Кривые Каплана–Майера, характеризующие сохранение эффективности иФНОα на протяжении всего периода наблюдения пациентов с РЗ и ВЗК, демонстрируют, что бессобытийная выживаемость терапии при РЗ отмечалась значительно чаще и была более продолжительной, чем в группе ВЗК

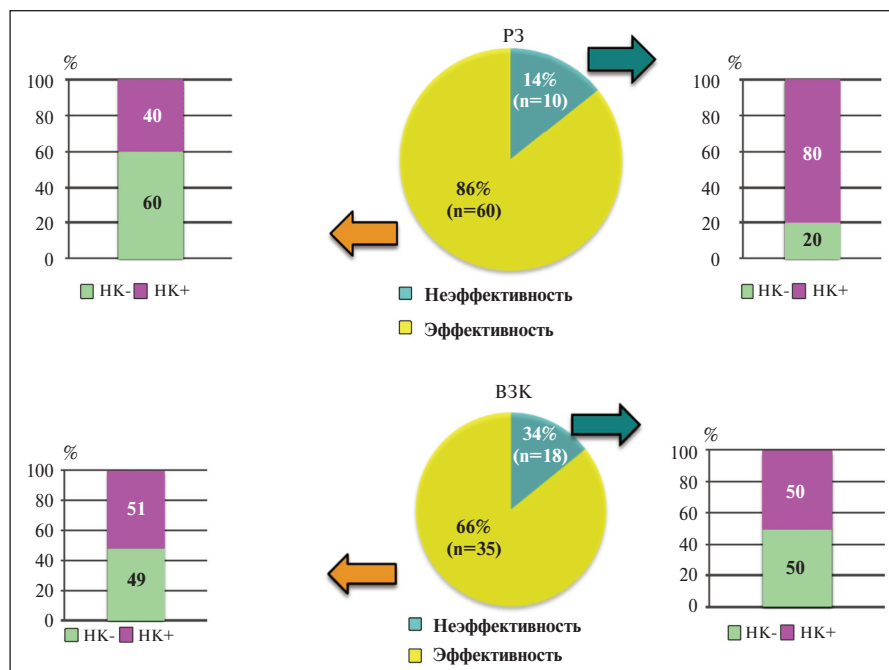


Рис. 5. Концентрация иФНОα у пациентов с эффективностью и неэффективностью лечения. НК — низкая концентрация

Fig. 5. TNF-α concentration in patients with treatment efficacy and treatment failure. НК — low concentration

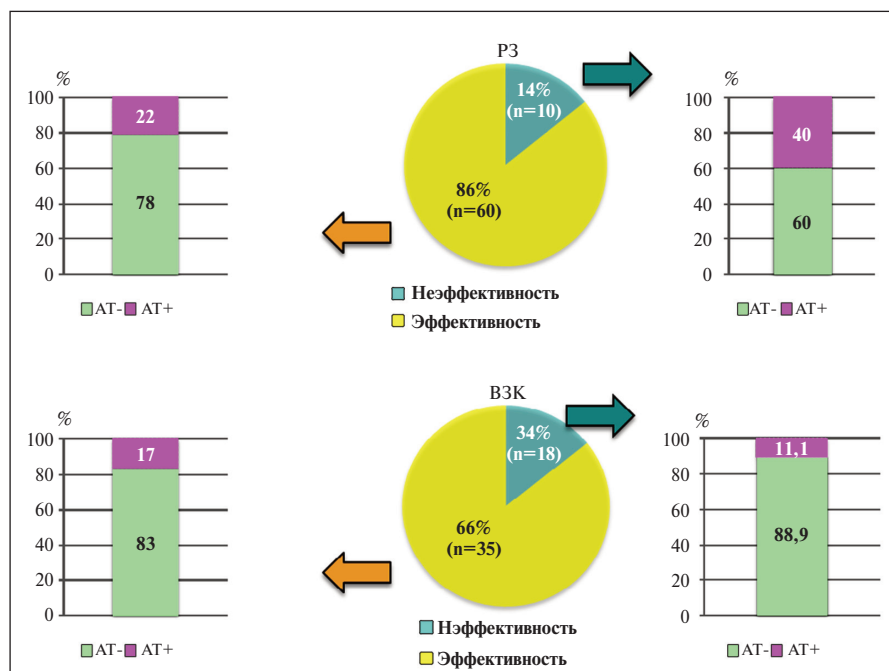


Рис. 6. АТ к иФНОα у пациентов с эффективностью и неэффективностью лечения

Fig. 6. Anti-TNF-α antibodies in patients with treatment efficacy and treatment failure

($p < 0,01$; рис. 4). ОР развития неэффективности иФНОα в этих группах, определенное с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, составило 2,99 (95% ДИ 1,35–6,61; $p < 0,01$). Это означает, что у пациентов с ВЗК имела 74,9% вероятность более раннего появления неэффективности, чем у пациентов с РЗ.

При ИФА образцов сыворотки в группе РЗ субтерапевтическая концентрация иФНОα выявлена у 32 (45,7%) пациентов, а АТ к ним — у 17 (24,3%). В группе ВЗК концентрация ГИБП оказалась ниже рекомендованной целевой у 27 (50,9%) больных, в то время как АТ обнаружены у 8 (15,1%). Частота формирования АТ оказалась сопоставимой для разных нозологий и препаратов. Субтерапевтическая концентрация иФНОα наиболее часто определялась в группе ЯК ($n=12$, 80%).

Далее была проанализирована эффективность иФНОα в зависимости от их концентрации (рис. 5) и формирования АТ к ним (рис. 6). У не ответивших на терапию пациентов с РЗ низкая концентрация иФНОα встречалась значительно чаще, чем у пациентов с сохраняющейся эффективностью терапии (соответственно 80 и 40% случаев; ОШ 6,0; 95% ДИ 1,17–30,73; $p < 0,05$; см. рис. 5). В группе ВЗК, напротив, количество случаев низкой концентрации было сопоставимо у пациентов, ответивших на терапию, и у пациентов с ускользанием ответа (соответственно 51,4 и 50%; $p > 0,05$). Среди иФНОα выделялся ИНФ (доза рассчитывается в соответствии с массой тела), неэффективность которого при обеих группах заболеваний во всех случаях была связана с его субтерапевтической концентрацией. При отдельном анализе пациентов, получавших АДА и ЦЗП, их неэффективность в группе РЗ оказалась ассоциированной с низкой концентрацией в 71,4% случаев, что в 7 раз чаще, чем в группе ВЗК (10%; ОШ 7,0; $p < 0,05$).

У пациентов с ускользанием ответа на лечение АТ определялись в 4 (40%) случаях в группе РЗ и в 2 (11,1%) случаях в группе ВЗК (см. рис. 6). Данные различия были статистически не значимы. Однако после исключения пациентов, получавших АДА, который является полностью гуманизированным и, соответственно, наименее иммуногенным моноклональным АТ, было выявлено, что у пациентов с РЗ, не ответивших на лечение ИНФ и ЦЗП, АТ формировались в 75% случаев ($n=3$), в то время как у пациентов с ВЗК — лишь в 14,3% ($n=2$; ОШ 0,06; 95% ДИ

0,004–0,84; $p < 0,05$).

Обсуждение. Для ВЗК и воспалительных артритов характерны многие общие признаки, например комбинация генетической предрасположенности и триггеров окружающей среды в патогенезе, системный воспалительный характер, развитие осложнений. Кроме того, у пациентов с воспали-

тельными артритом и ВЗК часто развиваются перекрестные симптомы — внескелетные и внекишечные проявления, обусловленные вовлечением одних и тех же цитокинов, в частности ФНО α .

Известно, что ответ на терапию может различаться при разных ИВЗ. Даже наличие общего ключевого цитокина в патогенезе этих заболеваний не гарантирует одинаково хороший результат лечения. Так, при ВЗК эффективны большинство иФНО α , однако ЭТЦ, единственный из пяти зарегистрированных препаратов этой группы, не только неэффективен, но и может вызвать обострение.

Ранее было показано, что ответ на иФНО α наблюдается у 60–90% пациентов с РЗ [13, 14] и у 60–80% пациентов с ВЗК [15, 16]. В нашем исследовании проведено сравнение эффективности этих препаратов при разных ИВЗ. У всех пациентов с РА и ЯК, а также у 98% пациентов с АС и 97% с БК зафиксирован первичный клинический ответ на иФНО α . При длительном наблюдении (Ме 23 [8; 24] мес) в связи с ускользанием эффективности в группе РЗ она снизилась до 85,7%, а в группе ВЗК — до 66,04%, т. е. была в 1,3 раза ниже ($p < 0,05$). Эффективность отдельных иФНО α при разных заболеваниях была одинаковой, кроме ЦЗП, позитивное действие которого проявлялось почти исключительно у пациентов с ВЗК (ОШ 10,909; $p < 0,05$). IR также оказалась в 3 раза выше у пациентов с ВЗК (IRR 3,13; $p < 0,05$).

Как было показано ранее, эффективность иФНО α может быть ассоциирована с клиническими и лабораторными особенностями заболевания. В нашем исследовании у пациентов с внекишечными проявлениями ВЗК неэффективность иФНО α наблюдалась чаще, чем при РЗ с внескелетными проявлениями (соответственно в 36 и 11,5% случаев; ОШ 4,313; $p = 0,04$). Развитие неэффективности, несмотря на лечение иммуносупрессорами, при ВЗК также отмечалось чаще, чем при РЗ (соответственно в 35,9 и 12,8%; ОШ 3,83; $p = 0,011$). Это позволяет предположить, что в патогенезе ВЗК задействованы механизмы, не являющиеся мишенями иФНО α и синтетических базисных противовоспалительных препаратов.

В нашем исследовании впервые проанализирована динамика эффективности терапии на протяжении всего периода наблюдения пациентов с РЗ и ВЗК. В группе РЗ значимо чаще и дольше сохранялась эффективность терапии ГИБП ($p < 0,01$), а в группе ВЗК с 75% вероятностью раньше развивалось ускользание ответа.

Известно, что причиной неэффективности терапии может быть субтерапевтическая концентрация иФНО α . У не ответивших на лечение пациентов с РЗ низкая концентрация иФНО α встречалась значимо чаще, чем у пациентов с сохраняющейся эффективностью терапии (соответственно в 80 и 40%; ОШ 6,0; $p = 0,036$). В группе ВЗК половину случаев неэффективности невозможно было объяснить низкой концентрацией ГИБП, несмотря на самую высокую частоту ее выявления у пациентов с ЯК (80%; ОШ 5,6;

$p = 0,006$). Эти различия оказались даже более выраженными при исключении ИНФ, дозируемого, в отличие от остальных препаратов, в зависимости от массы тела. Доля пациентов с РЗ, не ответивших на терапию и имевших низкую концентрацию иФНО α , была в 7 раз выше, чем доля таких пациентов с ВЗК (соответственно 71,4 и 10%; $p = 0,035$).

На сегодняшний день вопрос о влиянии низкой концентрации препарата на эффективность лечения при ВЗК остается спорным [8]. Имеются данные о положительном действии высокой концентрации иФНО α на заживление слизистой оболочки [17], однако некоторые исследования опровергают связь между ускользанием ответа на терапию и низкой концентрацией ГИБП [18].

Иммуногенность рассматривается как одна из основных причин развития ускользания ответа, поскольку АТ могут связываться с активным центром либо с другими участками ГИБП, негативно влияя на эффективность [19]. Необходимо, однако, учитывать, что данные, касающиеся ВЗК, в этих публикациях довольно противоречивы. Так, в исследовании E. Pallagi-Kunstar и соавт. [20], несмотря на высокую частоту выявления АТ к ИНФ, их наличие не влияло на исход лечения. По данным метаанализа J.R. Mameño и соавт. [17], связь позитивности по АТ с недостаточным ответом на терапию иФНО α наблюдалась у больных РА, но не спондилоартритами или ВЗК. В нашем исследовании при сопоставимой частоте формирования АТ прослежена интересная тенденция: отсутствие ответа при РЗ в 6 раз чаще, чем при ВЗК, было связано с иммуногенностью (соответственно в 66,7 и 11,1%; ОШ 6,0; 95% ДИ 1,3–27,8; $p = 0,08$). Однако при лечении ИНФ и ЦЗП, которые, в отличие от АДА, являются не целовещескими, а соответственно химерным и пэгилированным моноклональными АТ, у пациентов с РЗ неэффективность в абсолютном большинстве случаев (75%) оказалась связана с формированием АТ. При ВЗК лишь у 14,3% пациентов, не ответивших на лечение, были выявлены АТ к ИНФ или АДА (ОШ 0,056; $p = 0,044$).

Заключение. Таким образом, в настоящем исследовании продолжительное наблюдение продемонстрировало более длительное и частое сохранение эффекта иФНО α при РЗ, чем при ВЗК, а также различия его связи с иммуногенностью и концентрацией иФНО α при разных нозологиях. У пациентов с АС и РА неэффективность иФНО α в большинстве случаев была обусловлена формированием АТ к этим препаратам или их низкой концентрацией. Вероятно, у пациентов этой группы лекарственный мониторинг, регулирование дозирования препарата и интервалов между введениями могут предотвратить ускользание ответа на лечение. В группе ВЗК неэффективность иФНО α лишь в половине случаев была связана с их низкой концентрацией или формированием АТ к ним. Это может быть обусловлено участием в патогенезе ВЗК других механизмов, изучение которых представляет практический интерес для улучшения тактики ведения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Авдеева АС Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):452–461.
[Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflam-

matory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(4):452–461. (In Russ.).
2. Hsu TYT, d'Silva KM, Patel NJ, et al. Incident systemic rheumatic disease following

COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jun; 3(6):e402–e404. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00106-5.
3. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs.

- N Engl J Med.* 2021 Aug 12;385(7):628-639. doi: 10.1056/NEJMra1909094.
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-571. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: russian and international guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016;54(5):557-571. (In Russ.)].
 5. Alipour O, Gualti A, Shao L, et al. Systematic review and meta-analysis: real-world data rates of deep remission with anti-TNF α in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2021 Aug 3;21(1):312. doi: 10.1186/s12876-021-01883-6.
 6. Vander Cruyssen B, Durez P, Westhovens R, de Keyser F. Seven-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with severe long-standing refractory disease: attrition rate and evolution of disease activity. *Arthritis Res. Ther.* 2010;12(3):R77. doi: 10.1186/ar2997.
 7. Baer PA, Aumais G, Ewara EM, et al. Patterns and predictors of long-term retention of inflammatory bowel or rheumatoid disease patients on innovator infliximab: an analysis of a Canadian prescriptions claims database. *Patient Prefer Adherence.* 2018 Sep 18;12:1805-1814. doi: 10.2147/PPA.S171363.
 8. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Mar;54(3):711-5. doi: 10.1002/art.21671.
 9. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American gastroenterological association institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2017 Sep;153(3):827-834. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.032.
 10. Van den Bemt BJ, den Broeder AA, Wolbink GJ, et al. Anti-infliximab antibodies are already detectable in most patients with rheumatoid arthritis halfway through an infusion cycle: an open-label pharmacokinetic cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Jan 13;12:12. doi: 10.1186/1471-2474-12-12.
 11. Gehin JE, Goll GL, Warren DJ, et al. Associations between certolizumab pegol serum levels, anti-drug antibodies and treatment response in patients with inflammatory joint diseases: data from the NOR-DMARD study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Nov 29;21(1):256. doi: 10.1186/s13075-019-2009-5.
 12. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):921-6. doi: 10.1136/ard.2006.065615.
 13. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):582-91. doi: 10.1002/art.20852.
 14. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):35-45. doi: 10.1002/art.10697.
 15. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002 May 4;359(9317):1541-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4.
 16. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Dec 1;380(9857):1909-15.
 17. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013 Aug 12;173(15):1416-28.
 18. Barnes EL, Allegretti JR. Are anti-tumor necrosis factor trough levels predictive of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2020 Sep 7;14(8):1057-1065. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijaa029.
 19. Shah R, Hoffman GR, El-Dallal M, et al. Is therapeutic drug monitoring for anti-tumor necrosis factor agents in adults with inflammatory bowel disease ready for standard of care? A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2020 Sep 7;14(8):1057-1065. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijaa029.
 20. Pallagi-Kunstar E, Farkas K, Szepes Z, et al. Utility of serum TNF- α , infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014 May 7;20(17):5031-5035.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.04.2023/14.06.2023/17.06.2023

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.

Нурияхметова Т.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-1902-4964>

Валеева И.Х. <https://orcid.org/0000-0003-3707-6511>

Шевнина Я.О. <https://orcid.org/0000-0003-0497-4630>

Петров А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>

Черемина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5856-5050>

Сухорукова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6274-4636>

Васильев А.Г. <https://orcid.org/0000-0002-8686-6184>

Абдулганиева Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Дистрофическая кальцифилаксия при панникулите: особенности клинической картины и диагностики

Егорова О.Н.¹, Дацина А.В.², Северинова М.В.¹

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

Клиническая картина лобулярного панникулита (Пн), ассоциированного с кальцифилаксией (КФ, кальциноз), может широко варьироваться, сопровождаясь поражением суставов и внутренних органов, что затрудняет диагностику заболевания.

Цель исследования — на основании многолетнего проспективного наблюдения оценить частоту развития и значение КФ у пациентов с Пн. **Материал и методы.** С 2018 по 2023 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» обследовано 217 пациентов с направленными диагнозами «узловатая эритема» или «панникулит». В 19,3% случаев (9 мужчин и 33 женщины в возрасте 37–72 лет) подтверждена КФ со средней длительностью заболевания 56,3±11,2 мес. Клиническое обследование больных проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России. Для подтверждения диагноза системной красной волчанки (СКВ), идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ), системного склероза (СС) и липодерматосклероза (ЛДС) использовали международные критерии. У 12 больных с уплотнениями осуществлялось патоморфологическое исследование биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки из области уплотнения, позволившее верифицировать диагноз идиопатического лобулярного Пн (ИЛПн) в 3 случаях.

Выделены четыре степени кальциноза в зависимости от размера и глубины расположения кальцинозов. Кроме того, с учетом характера рентгенологических изменений и клинических проявлений определено четыре подтипа КФ: муссовый, каменный, сетчатый и пластинчатый.

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе соотношение женщин и мужчин составило 3,6:1, средний возраст — 43,8±7,6 года. При клиническом обследовании в 60% случаев определялась КФ преимущественно каменного подтипа (71,4%) I-й степени (47,6%), которая значимо чаще локализовалась на верхних и/или нижних конечностях и/или туловище (57,1%; $p=0,05$). Клинические и лабораторно-инструментальные данные позволили подтвердить развитие КФ при ИЛПн ($n=3$), СКВ ($n=3$), ЛДС ($n=21$), ИВМ ($n=5$), СС ($n=1$), а также идиопатическую КФ ($n=9$) со средней длительностью заболеваний 8,7±2,4 года.

Повышение СОЭ и уровня СРБ встречалось при разных нозологиях, в то время как мочевого синдрома ассоциировался с СКВ (66,6%), а увеличение уровня креатининфосфокиназы — с ИВМ. Пониженный уровень кальция и 25-гидроксивитамина D, а также повышенное содержание фосфора и паратиреоидного гормона выявлены у многих обследованных.

Заключение. Учитывая отсутствие четких диагностических критериев КФ у больных Пн, ранняя диагностика имеет решающее значение для разработки эффективного плана мультидисциплинарного лечения.

Ключевые слова: лобулярный панникулит; кальцифилаксия; кальциноз мягких тканей; диагностика.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Дацина АВ, Северинова МВ. Дистрофическая кальцифилаксия при панникулите: особенности клинической картины и диагностики. Современная ревматология. 2023;17(4):42–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-42-49

Dystrophic calciphylaxis in panniculitis: features of the clinical picture and diagnosis

Egorova O.N.¹, Datsina A.V.², Severinova M.V.¹

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

The clinical presentation of lobular panniculitis (PN) associated with calciphylaxis (CP, calcification) can vary widely and may be associated with joint and internal organs involvement, making the diagnosis of the disease difficult.

Objective: to evaluate the frequency and significance of CP in patients with PN using long-term prospective follow-up.

Material and methods. From 2018 to 2023, at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 217 patients with referral diagnosis "erythema nodosum" or "panniculitis" were examined. In 19.3% of cases (9 men and 33 women aged 37 to 72 years) CP was confirmed with an average disease duration of 56.3±11.2 months. Clinical examination of patients was performed according to the standards recommended by the Russian Association of Rheumatologists. International criteria were used to confirm the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE), idiopathic inflammatory myopathies (IIM), systemic sclerosis (SS), and lipodermatosclerosis (LDS). In 12 patients with indurations, pathological examination of biopsy specimens of skin and subcutaneous fatty tissue from the area of induration was performed, which allowed confirming the diagnosis of idiopathic lobular PN (ILPN) in 3 cases.

Four grades of calcification were distinguished according to the size and depth of the calcifications. In addition, considering the type of radiological changes and clinical manifestations, four subtypes of CP were identified: mousse-like, stone-like, mesh-like and lamellar-like.

Results and discussion. In the study group, the ratio of women to men was 3.6:1, and the mean age was 43.8 ± 7.6 years. On clinical examination we determined, in 60% of cases CP predominantly stone-like subtype (71.4%) of first grade (47.6%), which was significantly more frequently located on the upper and/or lower extremities and/or trunk (57.1%; $p=0.05$). Using clinical, laboratory and instrumental data, we confirmed the development of CP in ILPN ($n=3$), SLE ($n=3$), LDS ($n=21$), IIM ($n=5$), SS ($n=1$), and idiopathic CP ($n=9$) with a mean disease duration of 8.7 ± 2.4 years.

An increase in ESR and CRP levels occurred in different diseases, while urinary syndrome was associated with SLE (66.6%) and an increase in creatinine phosphokinase with IIM. Decreased calcium and 25-hydroxyvitamin D levels and increased phosphorus and parathyroid hormone levels were found in many patients studied.

Conclusion. In the absence of clear diagnostic criteria for CP in patients with PN, early diagnosis is critical for the development of an effective multidisciplinary treatment plan.

Keywords: lobular panniculitis; calciphylaxis; soft tissue calcification; diagnosis.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Datsina AV, Severinova MV. Dystrophic calciphylaxis in panniculitis: features of the clinical picture and diagnosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):42–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-42-49

Многие заболевания, ассоциированные с панникулитом (Пн), вызывают большой интерес у отечественных и зарубежных ревматологов. Некоторые авторы предлагают группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преимущественным развитием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках (лобулах) выделяют в основном септальный и лобулярный панникулит (ЛПн) [1, 2]. Ярким представителем ЛПн является кальцифилаксия (КФ, или кальциноз) — редкий синдром, который относится к «болезням накопления», аномального отложения нерастворимых кальцинированных солей (аморфного фосфата кальция и карбоната кальция) в коже, подкожной жировой клетчатке (ПЖК) и органах, возникающий в результате различных причин: системных ревматических заболеваний (РЗ), травм, варикозного расширения вен, саркоидоза, злокачественных новообразований, инфекций, гиперфосфатемии и гиперкальциемии и др. [3–5]. Впервые кальциноз описали J. Bryant и W. White в 1898 г. [6], позже, в 1962 г., H. Selye и соавт. [7] был предложен термин «кальцифилаксия».

Наиболее часто КФ возникает у женщин, особенно старшего возраста, принадлежащих к кавказской этнической группе, страдающих сахарным диабетом, ожирением, нарушением обмена кальция и фосфора, гипоальбуминемией, а также у пациентов, длительно находящихся на диализе [8, 9]. Выделяют физиологическую (процесс локализуется в костной ткани) и эктопическую формы КФ. В свою очередь, эктопическую (внескелетную) форму подразделяют на кальцификацию мягких тканей и сердечно-сосудистую, а последнюю — на клапанную и сосудистую, которую классифицируют на интимальную, медиальную и адвентициальную КФ артерий [3–5, 8, 9].

Наибольшее внимание ревматологов привлекает кальциноз мягких тканей, который в зависимости от этиологии, уровня кальция и фосфора в сыворотке крови может быть представлен семью типами: дистрофическим, метастатическим, идиопатическим, ятрогенным, уремическим, опухолевым, а также более редким, ассоциированным с трансплантатом (табл. 1) [10]. Наиболее часто встречается дистрофический кальциноз, который связан с РЗ (см. табл. 1) [11]. При системном склерозе (СС) распространенность данного типа составляет 18–49% [12], при дерматомиозите

(ДМ) у взрослых — 30%, а при ювенильном ДМ (ЮДМ) — 20–40% [4, 5, 13].

В зависимости от распространенности выделяют ограниченную и генерализованную формы кальциноза, последняя отличается поражением не только кожи и ПЖК, но и мышц и сухожилий [5].

Патогенез КФ остается неясным и рассматривается как сложная закономерная динамическая совокупность нескольких возможных механизмов развития: хронического воспаления, сосудистой гипоксии, антиангиогенных факторов и аномалий в белках костного матрикса [3–5, 7, 8].

Клиническая картина кальциноза при РЗ характеризуется плотными белесоватыми и/или гиперемизированными уплотнениями кожи и ПЖК, мышцы или сухожилия [9]. Чаше кальциноз локализуется на кистях (65–83%) [14], плечах (27%), голених (10–22%) и бедрах (6,7%), реже — на туловище и ягодицах [15]. Размеры уплотнений колеблются от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Они могут оставаться бессимптомными или сопровождаться выраженной болью, отеком мягких тканей, инфицированными язвами или деформацией мягких тканей и суставов, компрессионной невропатией в виде моторной и/или сенсорной полиневропатии, что приводит к функциональной недостаточности и утрате трудоспособности [16, 17]. Интересно, что при СС факторами риска развития кальциноза являются длительность заболевания [18], мужской пол [19], язвы пальцев, остеопороз и поражение внутренних органов, в частности ЛПн [20].

Кальциноз можно наблюдать и пальпировать при физикальном осмотре, однако только инструментальная визуализация позволяет подтвердить диагноз. При подозрении на КФ показано проведение стандартного лабораторного исследования крови (общий анализ, определение уровня азота мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы, трансаминаз, альбумина, фосфора и кальция, паратиреоидного гормона, витамина D) и мочи (общий анализ и определение скорости клубочковой фильтрации), а также коагулограммы, изучение уровня антитромбина III, антифосфолипидных антител, СРБ. Необходимо также выявление аутоиммунных заболеваний [21, 22], злокачественных новообразований [9] и т. д. Предикторами низкого риска развития кальциноза являются антитела к антиполимеразе III [23] и TIF1γ [24].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Классификация КФ [10]
Table 1. CP classification [10]

Тип КФ	Этиология и патогенез	Повышенный уровень кальция и/или фосфора в сыворотке крови	Заболевание	Клинические признаки
Дистрофический	Вторичный по отношению к повреждению ткани	Нет	СС, ДМ, смешанное заболевание соединительной ткани, ЛПн, реже СКВ	Формирование узелков, бляшек, обширных мелких кожных или крупных подкожных отложений, некротизирующие язвы на коже
Метастатический	Накопление кальция в коже и ПЖК	Да	Хроническая почечная недостаточность, гиперпаратиреоз, гипервитаминоз D, саркоидоз	Иногда твердые узелки в ПЖК, расположенные в основном вблизи крупных суставов
Идиопатический	Неизвестны. Нет предшествующего повреждения тканей или нарушения обмена веществ	Нет	Опухолевый кальциноз, кальцинированные субэпидермальные узелки (узловой кальциноз Вайнера), кальциноз мошонки	Множественные бессимптомные узелки, которые появляются в детстве или юности
Ятрогенный	Побочный эффект лечения	Нет	Изменения в области венопункции и как побочный эффект внутривенного введения растворов, содержащих кальций	Узелки в местах инъекций
Уремический	Кальцинирование стенок сосудов малого размера кожи и ПЖК с последующей ишемией	Нет/Да	Хроническая почечная недостаточность, другие неуретические причины	Подкожные инфарктные узелки и некротизирующие язвы на коже
Опухолевый (туморальный)	Часто наследственный характер	Повышение уровня фосфора в сыворотке, но нормальный уровень кальция		Большие подкожные отложения кальция вблизи суставов (на разгибательных поверхностях) и зон давления
Ассоциированный с трансплантатом		Нет	Трансплантация почки	Распространенный кальциноз

Первой линией инструментальной диагностики КФ является выполнение рентгенографии и УЗИ, чувствительность которого достигает 89% [25]. К новым перспективным методам относятся мультidetекторная компьютерная томография (КТ), двухэнергетическая КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) [9]. F. Bartoli и соавт. [26] предложили классифицировать КФ в соответствии с характером рентгенологических изменений и клинических проявлений, выделяя четыре ее подтипа: муссовый (белый мягкий, кремоподобный субстрат), каменный (один мелкий твердый камень или скопление множества камней), сетчатый (плотная диффузная тонкая каменная сетка) и пластинчатый (крупный однородный плоский агломерат).

Гистологические проявления КФ включают микрососудистое или внесосудистое обызвествление кожи, тромбоз и фиброз интимы на фоне хронического воспаления с многочисленными пенстыми макрофагами и гигантскими многоядерными клетками [27]. Для верификации диагноза биопсия кожи и ПЖК выполняется редко, в связи с развитием многих осложнений (инфицирование раны и др.).

В настоящее время терапия заболевания представляет определенные трудности, так как отсутствует единый протокол ведения пациентов и лечение проводится большей частью эмпирически, с учетом активности и тяжести проявлений КФ. Некоторые авторы предлагают применять противовос-

палительные средства, тиосульфат натрия и бисфосфонаты [28], другие отдают предпочтение витамину К, дилтиазему, колхицину, варфарину [29]. Обсуждается возможность назначения генно-инженерных биологических препаратов — деносумаба [30], ритуксимаба [31], тофацитиниба [32], ингибитора интерлейкина (ИЛ) 1 β канакинумаба [33, 34], а также проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [35] и т. д.

Учитывая, что на сегодняшний день в литературе содержатся противоречивые данные о КФ, **цель** исследования — на основании многолетнего проспективного наблюдения оценить частоту развития и значение этого заболевания у пациентов с Пн.

Материал и методы. С 2018 по 2023 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) обследовано 217 пациентов с установленными диагнозами «узловатая эритема» или «панникулит». В 19,3% случаев (9 мужчин и 33 женщины в возрасте 37–72 лет) подтверждено наличие КФ (табл. 2). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой в 2013 г. У всех участников исследования получено информированное согласие.

Для характеристики поражения кожи и ПЖК оценивали распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность боли при пальпации, которую определяли по ви-

Таблица 2. Клиническая и лабораторная характеристика пациентов с КФ (n=42)
Table 2. Clinical and laboratory characteristics of patients with CP (n=42)

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
мужчины	9 (21,4)
женщины	33 (78,5)
Основное заболевание, n (%):	
ИЛПн	3 (7,1)
ЛДС	21 (50)
СКВ	3 (7,1)
ИВМ	5 (12)
СС	1 (2,3)
ИКФ	9 (21,4)
Форма КФ, n (%):	
ограниченная	38 (90,4)
генерализованная	3 (7,1)
Степень КФ, n (%):	
1-я	20 (47,6)
2-я	10 (24)
3-я	6 (14,2)
4-я	6 (14,2)
Подтип КФ, n (%):	
муссовый	2 (4,7)
каменный	30 (71,4)
сетчатый	4 (9,5)
пластинчатый	6 (14,2)
Локализация КФ, n (%):	
верхние или нижние конечности	24 (57,1)
либо туловище	
верхние и нижние конечности	5 (12)
верхние и нижние конечности, туловище	11 (26,1)
Боль уплотнения по ВАШ, мм, M±σ	63,6±11,2
Язвы кожи и ПЖК, n (%)	13 (31)
Лихорадка >37 С°, n (%)	10 (23,8)
Температура тела, С°, M±σ	37,6±0,7
Суставной синдром, n (%)	21 (50)
Миастения, n (%)	2 (4,7)
Повышение СОЭ >30 мм/ч, n (%)	16 (38)
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч, M±σ	37,4±12,7
СРБ >5,0 мг/л, n (%)	13 (30,9)
СРБ, мг/л, M±σ	16,2±3,4
Мочевой синдром, n (%)	2 (4,7)

Примечание. ИКФ — идиопатическая кальцификация.

зуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Мануальное мышечное тестирование проводилось согласно рекомендациям IMACS (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group) [36]. Определяли объем движений в горизонтальной и вертикальной плоскостях.

Выделяли четыре степени кальциноза в зависимости от размера и глубины расположения кальцинатов: 1-я степень — кальцинаты не пальпируются, но диагностируются при УЗИ и/или рентгенографии; 2-я степень — имеются множественные небольшие пальпируемые участки; 3-я степень — выявляются более крупные и многочисленные пальпируемые участки; 4-я степень — обнаруживаются обширные участки с крупными отложениями с изъязвлениями или без них [37]. Идентификация кальцификатов проводилась в соответствии с моделью, разработанной F. Bartoli и соавт. [26], по форме и консистенции кальцификатов при пальпации с использованием инструментальных методов исследования (УЗИ и КТ/МРТ мягких тканей).

Диагноз системной красной волчанки (СКВ) верифицирован согласно диагностическим критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) и ACR (American College of Rheumatology) 2012 г. [38], идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ) — по классификационным критериям рабочей группы International Myositis Classification Criteria Project/ ACR и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. [39], СС — на основании критериев ACR/ EULAR 2013 г. [40], липодерматосклероза (ЛДС) — в соответствии с международной классификацией хронической венозной недостаточности (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology, CEAP, 2022) [41].

Лабораторные и инструментальные исследования проводили по единому алгоритму, включавшему стандартные клинические методы, а также определение биохимических (сывороточной концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы, креатинфосфокиназы — КФК, — креатинина, мочевины, общего белка с фракциями, фосфора и кальция, паратиреоидного гормона — ПТГ, — витамина D) и иммунологических (СРБ, ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, Scl70, центромерам, Jo1, белковым компонентам малого ядерного нуклеотида — U-1-РНК, — антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к кардиолипинам IgM/IgG, β₂-гликопротеину, IgM, IgA, IgG) показателей; исследовали D-димер, коагулограмму, выполняли КТ органов грудной клетки. По данным игольчатой электромиографии оценивали наличие воспалительной активности мышц. У 12 больных с уплотнениями осуществляли патоморфологическое исследование биоптатов кожи и ПЖК из области уплотнения, что позволило в 3 случаях подтвердить диагноз идиопатического лобулярного панникулита (ИЛПн).

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывали с помощью медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]), минимума и максимума (min-max) выявленных значений; качественные переменные — с указанием абсолютного количества и доли объектов в выборке, имеющих изучаемый признак. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исследуемой группе соотношение женщин и мужчин составляло 3,6:1, средний возраст — $43,8 \pm 7,6$ года. При клиническом обследовании в 60% случаев определялась КФ, преимущественно каменного подтипа (71,4%) 1-й степени (47,6%), которая значимо чаще наблюдалась на верхних и/или нижних конечностях и/или на туловище (57,1%; $p = 0,05$; см. табл. 2). Интересно, что сетчатый кальциноз выявлялся на нижних конечностях, а пластинчатый — на бедрах (рис. 1, а) и туловище, реже — на плечах. У всех пациентов отмечалась болезненность разной интенсивности при пальпации в области кальцинатов. При муссовом и пластинчатом подтипах и 4-й степени кальциноза она носила умеренный характер — в среднем $39 \pm 7,2$ мм по ВАШ, тогда как при каменном и сетчатом, а также при 2–3-й степени кальциноза достигала в среднем $81 \pm 8,4$ мм. В 31% случаев выявлен язвенный дефект кожи, который встречался при всех подтипах, но преимущественно при 3-й и 4-й степени кальциноза ($p < 0,04$). Повышение температуры тела зафиксировано в 23,8% случаев. У 21 (50%) больного выявлен

суставной синдром ($p < 0,001$), характеризовавшийся у 17 пациентов полиартралгиями. У 23% больных имелся полиили олигоартрит с поражением коленных и/или лучезапястных суставов. Мышечная слабость обнаружена в 2 случаях. При физикальном осмотре у 19 пациентов наблюдались сетчатое ливедо (100%), синдром Рейно (31,5%), эритема на лице (10,5%) и туловище и эритема Готтрона, параорбитальный гелиотропный отек, энантема, амимичность лица, симптом «кисетного рта» (по 5,2%).

При лабораторном обследовании у 16 пациентов выявлено увеличение СОЭ в среднем до $37,4 \pm 12,7$ мм/ч и у 13 — повышение уровня СРБ в среднем до $16,2 \pm 3,4$ мг/л (см. табл. 2), которые значимо ассоциировались с субфебрильной температурой тела ($p < 0,05$), суставным синдромом ($p < 0,03$), каменным подтипом ($p < 0,05$) и язвенными дефектами кожи ($p < 0,02$). У 3 пациентов зафиксировано повышение концентрации КФК в среднем до $614,2 \pm 126,4$ Ед/л, другие биохимические показатели были в пределах нормы. У большинства пациентов (78,5%) имелся нормальный уровень кальция и фосфора в сыворотке крови, у 12% — пониженный уровень кальция, у 7,1% — повышенный уровень фосфора. У 11 пациентов зафиксировано увеличение концентрации ПТГ и у 12 — снижение уровня 25-гидроксивитамина D. В 4,7% случаев установлено поражение почек, которое сопровождалось мочевым синдромом. Наличие кальциноза у всех больных подтверждено при УЗИ (рис. 1, б) и КТ мягких тканей (рис. 2, а). Результаты комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования подтвердили развитие КФ у 3 пациентов с ИЛПн, у 3 с СКВ, у 21 с ЛДС, у 1 с СС, у 5 с ИВМ (у 4 с ДМ, в том числе у 3 с амиопатическим вариантом, и у 1 с ЮДМ), ИКФ выявлена в 9 случаях (см. табл. 2). Длительность заболеваний составляла в среднем $8,7 \pm 2,4$ года. Кальциноз развивался в среднем через $5,6 \pm 0,7$ года после дебюта основного заболевания, причем при ЛДС, ИЛПн, СКВ и ИКФ он впервые диагностирован во время проведения данного исследования.

Анализ КФ в зависимости от нозологической принадлежности выявил ряд интересных особенностей. Так, у мужчин она встречалась только при ЛДС (38%) и ИКФ (11,1%), $p < 0,05$. Генерализованная форма, 3–4-я степень кальциноза, сетчатый и пластинчатый подтипы ассоциировались с ИВМ (рис. 2, б), тогда как с другими заболеваниями были связаны ограниченная форма и 1–2-я степень кальциноза ($p < 0,002$). При ИВМ и ИКФ отмечалось некоторое сходство клинической картины КФ, которая проявлялась 2–4-й степенью кальциноза, но с разнообразными подтипами ($p < 0,04$).

При оценке данных клинического исследования и КТ мягких тканей было показано, что для СС был характерен муссовый подтип КФ, для ИЛП и ЛДС — каменный, а для СКВ — каменный и сетчатый. Локализация процесса при РЗ и ИКФ существенно не различалась, кроме ЛДС, для которого типично поражение голени ($p < 0,001$). Язвенные дефекты отмечались у пациента с СС, у 4 (44,4%) больных с ИКФ (см. рис. 1, а), у 7 (33,3%) с ЛДС и у 1 (33,3%) с СКВ. Они ассоциировались с выраженной болезненностью при пальпации ($69,4 \pm 12,1$ мм по ВАШ). Повышение температуры тела зафиксировано у всех пациентов с ИЛПн и СКВ, у 2 (40%) с ИВМ и у 2 (22,2%) с ИКФ. Суставной синдром встречался при всех нозологиях, кроме СС, а мышечная слабость — только при ИВМ. Повышение СОЭ и уровня СРБ отмечались при разных заболеваниях. Мочевой синдром ассоциировался

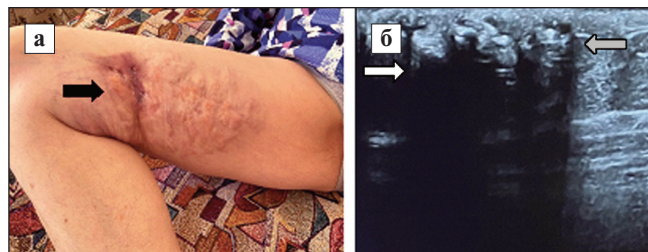


Рис. 1. Пациентка М., ИКФ: а — пластинчатый подтип, 4-я степень, язвенный дефект на медиальной поверхности бедер (стрелка); б — УЗИ данного участка с кальцинатами (серая стрелка) и затухание под ними УЗИ-луча (белая стрелка)

Fig. 1. Patient M., idiopathic calcinophylaxis: a — lamellar subtype, grade 4, ulcerative defect on the medial surface of the thighs (arrow); b — ultrasound of this area with calcifications (grey arrow) and attenuation of the ultrasound beam below (white arrow)

с СКВ (66,6%), а повышение уровня КФК — с ИВМ. Пониженный уровень кальция и 25-гидроксивитамина D, а также повышенное содержание фосфора и ПТГ встречалось при всех изучаемых нозологиях. Для уточнения влияния этих параметров на развитие кальциноза необходима более представительная выборка пациентов.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК проведено у 12 пациентов (у 3 с ИЛПн, у 4 с ЛДС, у 1 с СКВ, у 4 с ИКФ). При этом выявлялись фокусы липонекроза с наличием (при СКВ) или отсутствием (при ИЛПн) деструктивного васкулита, склерозом артериол (при ЛДС) и образованием микротромбозов (при ИКФ), приводящих к хронической ишемии тканей. Кальцинаты состояли в основном из фосфорнокислого и углекислого кальция и при окраске гематоксилином и эозином отчетливо определялись в виде зерен и скоплений между пучками соединительной ткани кожи и ПЖК. Между отложениями нередко встречались эпителиоидные клетки и гранулематозные изменения.

На момент включения в исследование 42,8% больных с ИЛПн, СКВ, ИВМ, СС и единичные пациенты с ЛДС ($n=4$) и ИКФ ($n=2$) принимали глюкокортикоиды в средней дозе $17,4 \pm 1,2$ мг/сут в течение $6,7 \pm 1,8$ года. Иммунодепрессанты получали 12 (28,5%) пациентов с ИЛПн, СКВ, ИВМ и СС, гидроксихлорохин — 18 (43%; 12 с ЛДС и 6 с ИКФ), нестероидные противовоспалительные препараты — 24 (57,1%; 18 с ЛДС и 6 с ИКФ), антибактериальные средства — 7 (16,6%; 3 с ЛДС и 4 с ИКФ), колекальциферол — 24 (57,1%; 5 с РЗ; 13 с ЛДС и 6 с ИКФ). Предшествующая терапия КФ была эффективна у 7 (16,6%) больных (6 с ЛДС и 1 с ИКФ), у 24 пациентов эффект отсутствовал. В 11 (29,1%) случаях наблюдалось ухудшение, проявлявшееся увеличением числа кальцинатов и/или площади поражения при ИКФ ($n=4$), ЛДС ($n=4$), ИВМ ($n=2$), ИЛПн ($n=1$).

Обсуждение. Наличие кальцинатов значительно влияет на качество жизни пациентов с РЗ, в то же время клинические исследования, посвященные изучению таких изменений у пациентов с Пн, не проводились. Нередко в клинической практике подкожные отложения кальция случайно выявляются при инструментальном обследовании по другому поводу. Насколько нам известно, настоящая работа — первое исследование, в котором у пациентов с Пн всесторонне изучалось клиническое значение КФ, подтвержденной только в 19,3% наблюдений, тогда как ее распространенность при ДМ и СС достигает 40–49% соответственно [5, 11, 12]. Среди больных

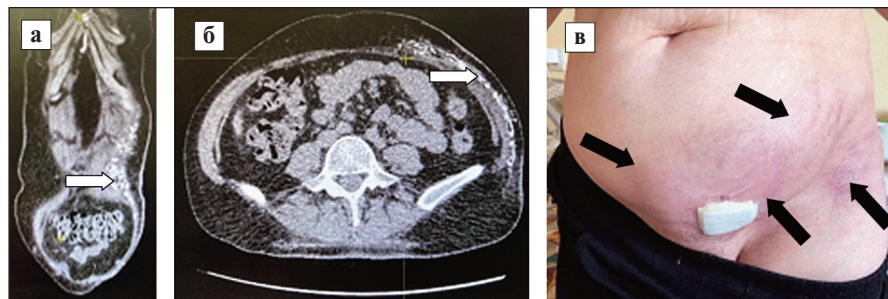


Рис. 2. Пациентка С., амиопатический вариант ДМ, с последующим развитием кальциноза: а, б — КТ брюшной полости. Сетчатый подтип, 3-я степень (стрелка); в — диффузное плотное резко болезненное уплотнение в левом мезогастринии и гипогастрии (стрелки)

Fig. 2. Patient S., amyopathic variant of dermatomyositis, with subsequent development of calcifications: a, b — abdomen CT scan. Reticulated subtype, 3rd degree (arrow); c — diffuse, dense, sharply painful induration in the left mesogastrium and hypogastrium (arrows)

преобладали женщины ($p < 0,03$), у которых значимо чаще встречался ограниченный ($p < 0,002$) каменный ($p < 0,002$) дистрофический кальциноз 1-й степени ($p < 0,05$) с локализацией на плечах и нижних конечностях ($p = 0,05$). Аналогичный результат получен F. Bartoli и соавт. [26], которые у 52 (среди них 50 женщин) из 112 пациентов с СС выявили кальциноз с преобладанием ограниченного (88,4%) каменного подтипа (91,4%) на кистях (64,9%). КФ локализуется преимущественно на верхних и нижних конечностях, что продемонстрировано не только в нашем исследовании, но в других работах [3–5, 8–13, 19, 21, 23, 26, 29]. Вероятно, это обусловлено микро-травматизацией или сдавлением, которые способствуют развитию пролиферативной облитерирующей васкулопатии [14]. Кальциноз может быть безболезненным, но при наличии воспаления, инфекции, изъязвления или сдавления нерва сопровождается значительной болезненностью [42], что было показано и в нашей работе.

У 45,2% пациентов мы наблюдали сетчатое ливедо, которое преимущественно проявлялось на ранних стадиях КФ и было обусловлено изменением кровоснабжения кожи [43]. Каждая кожная артериола, берущая начало глубоко в дерме, образует в коже конус на поверхности с круглым основанием от 1 до 3 см и вершиной в глубине. На границах каждого конуса находятся области «водораздела» с относительно сниженным кровотоком, которые уязвимы для ишемии. При окклюзии подкожных и кожных артериол ишемия развивается преимущественно в областях «водораздела», не затрагивая центральные участки, что приводит к изменению цвета кожи [44, 45].

Одним из важных результатов данной работы является диагностика основного заболевания, на фоне которого была выявлена КФ, — это ИЛПн, СКВ, ИВМ, СС, ЛДС и ИКФ. Интересно, что кальциноз при этих заболеваниях развивался в среднем через $5,6 \pm 0,7$ года после появления первых признаков болезни. Следует отметить, что поражение почек в

виде мочевого синдрома наблюдалось только у 2 (4,7%) больных СКВ, что ставит под сомнение теорию развития КФ у больных с патологией почек [46]. К другим провоцирующим факторам появления кальциноза относят нарушение гомеостаза кальция и фосфата, включающее гиперфосфатемию, гиперкальцемию, гипер- и гипопаратиреоз [47]. Кроме того, дефицит витамина К значительно увеличивает риск развития этой патологии [48]. Наконец, ожирение и сахарный диабет являются предикторами возникновения кальциноза [49]. В настоящем исследовании мы не можем подтвердить эти выводы, что требует дальнейшего изучения клинического материала.

По-видимому, на развитие КФ при Пн может влиять повышение уровня ИЛ1, ИЛ6, ИЛ1 β и фактора некроза опухоли α , высвобождаемых моноцитами или макрофагами, которые препятствуют остеогенной дифференцировке клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС) и способствуют остеогенной транскрипции [50]. Помимо этого, зрелые адипоциты, подвергшиеся воздействию высокой концентрации фосфата, могут индуцировать фенотипическую трансформацию КГМС путем высвобождения сосудистого эндотелиального фактора роста А, лептина или секретируемого карбоксилированного матриксного белка Gla (MGP), тем самым приводя к кальцификации [51]. Состояние гиперкоагуляции, вероятно, создает благоприятные условия для КФ [52]. Однако некоторые ученые считают, что стеноза просвета и низкого давления в сосудистой системе кожи при КФ достаточно для развития тромбоза, при котором с большей вероятностью блокируются крупные сосуды; следовательно, само состояние гиперкоагуляции вряд ли вызовет повреждение кожи, связанное с КФ [53]. Эндотелиальные клетки могут способствовать развитию КФ сосудов посредством остеондральной трансдифференцировки, апоптоза и усиления связи с клетками сосудистой стенки [54]. Возможно, в будущем исследователи смогут использовать новую трех-клеточную двумерную модель для дальнейшего изучения взаимодействия между различными типами клеток в процессе развития КФ [55].

Заключение. В настоящее время нет единого мнения относительно факторов риска развития, патогенеза и диагностики КФ при Пн и других РЗ. Она может имитировать различные заболевания соединительной ткани, и ее диагностика бывает затруднена, особенно у пациентов без уремии. Данные литературы и настоящего исследования могут способствовать лучшему пониманию механизмов развития кальцинозов и определению подходов к лечению данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Llamas-Velasco M, Fraga J, Sanchez-Schmidt JM, et al. Neutrophilic Infiltrates in Panniculitis: Comprehensive Review and Diagnostic Algorithm Proposal. *Am J Dermatopathol*. 2020 Oct;42(10):717-730. doi: 10.1097/DAD.0000000000001597.
2. Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Раденска-Лоповок СГ. Панникулит в современной ревматологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):33-38. [Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Panniculitis in modern
3. Zoller ES, Rizzo M, Harris A. Understanding calcinosis cutis. *JAAPA*. 2020 Nov;33(11):25-28. doi: 10.1097/01.JAA.0000718276.11292.e2.

rheumatology. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020; 92(5):33-38. (In Russ.).

3. Zoller ES, Rizzo M, Harris A. Understanding calcinosis cutis. *JAAPA*. 2020 Nov;33(11):25-28. doi: 10.1097/01.JAA.0000718276.11292.e2.

4. Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):317-325. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.006.
5. Le C, Bedocs PM. Calcinosis Cutis. StatPearls Publishing; 2023.
6. Bryant J, White W. A case of calcification of the arteries and obliterative endarteritis, associated with hydronephrosis, in a child aged six months. *Guys Hosp Rep*. 1898;55:17-20.
7. Selye H, Gabbiani G, Strebel R. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology*. 1962 Oct;71:554-8. doi: 10.1210/endo-71-4-554.
8. Sowers K, Hayden M. Calcific uremic arteriopathy: Pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev*. 2010 Mar-Apr;3(2):109-21. doi: 10.4161/oxim.3.2.11354.
9. Baby D, Upadhyay M, Joseph MD, et al. Calciphylaxis and its diagnosis: a review. *J Family Med Prim Care*. 2019 Sep 30;8(9):2763-2767. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc58819.
10. Elahmar H, Feldman BM, Johnson SR. Management of Calcinosis Cutis in Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. 2022 Sep;49(9):980-989. doi: 10.3899/jrheum.211393. Epub 2022 May 15.
11. Gutierrez A Jr, Wetter DA. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. *Dermatol Ther*. 2012 Mar-Apr;25(2):195-206. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01492.x.
12. Davuluri S, Lood C, Chung L. Calcinosis in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Nov 1;34(6):319-327. doi: 10.1097/BOR.0000000000000896. Epub 2022 Aug 19.
13. Антелава ОА, Егорова ОН, Белов БС и др. Панникулит при дерматомиозите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):227-232.
14. [Antelava OA, Egorova ON, Belov BS, et al. Panniculitis in dermatomyositis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(2):227-232. (In Russ.)].
15. Gauhar R, Wilkinson J, Harris J, et al. Calcinosis preferentially affects the thumb compared to other fingers in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2016 Jul;45(4):317-20. doi: 10.3109/03009742.2015.1127412. Epub 2016 Jan 26.
16. Cruz-Dominguez MP, Garcia-Collinot G, Saavedra MA, et al. Clinical, biochemical, and radiological characterization of the calcinosis in a cohort of Mexican patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2017 Jan;36(1):111-117. doi: 10.1007/s10067-016-3412-9. Epub 2016 Oct 7.
17. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Jun;34(6):805-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.01.016.
18. Al Mehmadi BA, To FZ, Anderson MA, Johnson SR. Epidemiology and treatment of peripheral neuropathy in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2021 Dec;48(12):1839-1849. doi: 10.3899/jrheum.201299. Epub 2021 Jul 1.
19. Pai S, Hsu V. Are there risk factors for scleroderma-related calcinosis? *Mod Rheumatol*. 2018 May;28(3):518-522. doi: 10.1080/14397595.2017.1349594. Epub 2017 Jul 19.
20. Ferri C, Valentini G, Cozzi F et al; Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Mar;81(2):139-53. doi: 10.1097/00005792-200203000-00004.
21. Avouac J, Mogavero G, Guerin H, et al. Predictive factors of hand radiographic lesions in systemic sclerosis: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):630-3. doi: 10.1136/ard.2010.134304. Epub 2010 Dec 3.
22. Mierau R, Moinszadeh P, Riemekasten G, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Sclerosis: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R172. doi: 10.1186/ar3495. Epub 2011 Oct 21.
23. Steen VD, Ziegler GL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1984 Feb;27(2):125-31. doi: 10.1002/art.1780270202.
24. Baron M, Pope J, Robinson D, et al. Calcinosis is associated with digital ischaemia in systemic sclerosis longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec;55(12):2148-2155. doi: 10.1093/rheumatology/kew313. Epub 2016 Sep 4.
25. Chung MP, Richardson C, Kirakossian D, et al; International Myositis Assessment; Clinical Studies Group (IMACS) Calcinosis Scientific Interest Group. Calcinosis biomarkers in adult and juvenile dermatomyositis. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102533. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102533. Epub 2020 Mar 28.
26. Freire V, Bazeli R, Elhai M, et al. Hand and wrist involvement in systemic sclerosis: US features. *Radiology*. 2013 Dec;269(3):824-30. doi: 10.1148/radiol.13121994. Epub 2013 Oct 28.
27. Bartoli F, Fiori G, Braschi F, et al. Calcinosis in systemic sclerosis: subsets, distribution and complications. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1610-4. doi: 10.1093/rheumatology/kew193. Epub 2016 May 30.
28. Kodumudi V, Jeha GM, Mydlo N, Kaye AD. Management of cutaneous calciphylaxis. *Adv Ther*. 2020 Dec;37(12):4797-4807. doi: 10.1007/s12325-020-01504-w
29. Chang JJ. Calciphylaxis: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Adv Skin Wound Care*. 2019 May;32(5):205-215. doi: 10.1097/01.ASW.0000554443.14002.13.
30. Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, Davis MD. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009. *Arch Dermatol*. 2012 Apr;148(4):455-62. doi: 10.1001/archdermatol.2011.2052. Epub 2011 Dec 19.
31. Cucchiari D, Torregrosa JV. Calciphylaxis in patients with chronic kidney disease: a disease which is still bewildering and potentially fatal. *Nefrologia*. 2018 Nov-Dec;38(6):579-86. doi:10.1016/j.nefro.2018.09.001
32. Aggarwal R, Loganathan P, Koontz D, et al. Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Feb;56(2):247-254. doi: 10.1093/rheumatology/kew396. Epub 2016 Nov 11.
33. Wendel S, Venhoff N, Frye BC, et al. Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-kinase inhibitor tofacitinib — a report of two cases. *J Autoimmun*. 2019 Jun;100:131-136. doi: 10.1016/j.jaut.2019.03.003. Epub 2019 Mar 9.
34. Петухова ВВ, Идрисова РВ, Снегирева ЛС и др. Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз — редкое заболевание в практике ревматолога и ортопеда: опыт применения ингибитора интерлейкина-1 в сочетании с хирургической коррекцией. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2019;7(3):85-92.
35. [Petukhova VV, Idrisova RV, Snegireva LS, et al. Primary tumor (tumoral) calcification is a rare disease in the practice of a rheumatologist and orthopedist: experience with the use of an interleukin-1 inhibitor in combination with surgical correction. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2019;7(3):85-92. (In Russ.)].
36. Dauchez A, Souffir C, Quartier P, et al. Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis with galnt3 mutation: transient response to anti-interleukin-1 treatments. *JBM R Plus*. 2019 Mar 6;3(7):e10185. doi: 10.1002/jbm4.10185
37. Mandelbrot DA, Santos PW, Burt RK, et al. Resolution of SLE-related soft-tissue calcification following haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transpl*. 2008 Aug; 23(8):2679- 2684. doi: 10.1093/ndt/gfn036.
38. Антелава ОА, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности и повреждения при идиопатических воспалительных миопатиях. Научно-практическая ревматология. 2007;(1):59-62.
39. [Antelava OA, Nasonov EL. Modern methods for assessing activity and damage in idiopathic inflammatory myopathies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007;(1):59-62. (In Russ.)].
40. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, et al. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med*. 1987 Jul;83(1):72-6. doi: 10.1016/0002-9343(87)90499-2.
41. Petri M, Orbai AM, Alarcon 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.
39. Aggarwal R, Rider L, Ruperto N, et al. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017 May;76(5):792-801. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211400.
40. 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. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
41. Maeseneer M, Stavros K, Kakkos SK, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Feb;63(2):184-267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024.
42. Bodoki L, Nagy-Vincze M, Griger Z, et al. Four dermatomyositis-specific autoantibodies-anti-TIF1gamma, anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5-in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort. *Autoimmun Rev.* 2014 Dec;13(12):1211-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.011.
43. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018 Jul 26;379(4):399-400. doi: 10.1056/NEJMc1807324.
44. Champion RH. Livedo reticularis. A review. *Br J Dermatol.* 1965 Apr;77:167-79. doi: 10.1111/j.1365-2133.1965.tb14627.x.
45. Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM. Livedo reticularis: a review of the literature. *Indian Dermatol Online J.* 2015 Sep-Oct;6(5):315-21. doi: 10.4103/2229-5178.164493.
46. Chiriac A, Grosu OM, Terinte C, Perlea M. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) calls into question the validity of guidelines of diagnosis and treatment. *J Dermatolog Treat.* 2020 Aug;31(5):545-548. doi: 10.1080/09546634.2019.1618435.
47. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, et al. A nationally representative study of calcific uremic arteriopathy risk factors. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Nov;27(11):3421-3429. doi: 10.1681/ASN.2015091065. Epub 2016 Apr 14.
48. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, et al. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla protein influences the risk of calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun;28(6):1717-22. doi: 10.1681/ASN.2016060651.
49. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Apr;56(4):569-79. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.065. Epub 2006 Dec 1.
50. Tintut Y, Patel J, Territo M, et al. Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro. *Circulation.* 2002 Feb 5;105(5):650-655. doi: 10.1161/hc0502.102969.
51. Chen NX, O'Neill K, Akl NK, Moe SM. Adipocyte induced arterial calcification is prevented with sodium thiosulfate. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Jun 20;449(1):151-156. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.05.005.
52. El-Azhary RA, Patzelt MT, McBane RD, et al. Calciphylaxis: a disease of pannicular thrombosis. *Mayo Clin Proc.* 2016 Oct;91(10):1395-1402. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.026.
53. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Mar;58(3):458-471. doi: 10.1016/j.jaad.2007.12.006.
54. Zhang YX, Tang RN, Wang LT, Liu BC. Role of crosstalk between endothelial cells and smooth muscle cells in vascular calcification in chronic kidney disease. *Cell Prolif.* 2021 Mar;54(3):e12980. doi: 10.1111/cpr.12980.
55. Noonan J, Grassia G, MacRitchie N, et al. A novel triple-cell two-dimensional model to study immune-vascular interplay in atherosclerosis. *Front Immunol.* 2019 Apr 24;10:849. doi: 10.3389/fimmu.2019.00849. eCollection 2019.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.04.2023/19.06.2023/23.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственных заданий 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 has been conducted within scientific topic № 1021051402790-6 as a part of the government task.

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>

Северинова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3444-7682>

Клинико-иммунологические особенности фенотипа системной красной волчанки в сочетании с синдромом Шегрена

Соловьев С.К.¹, Асеева Е.А.¹, Баранов А.А.², Ли́ла А.М.^{1,3}, Никишина Н.Ю.¹, Глухова С.И.¹

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

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;

³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5;

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

Проблема клинико-иммунологической гетерогенности системной красной волчанки (СКВ) представляется весьма актуальной, в частности сочетание СКВ и синдрома Шегрена (СШ) предопределяет более благоприятный прогноз и особенности терапии.

Цель исследования — охарактеризовать клинико-иммунологические особенности сочетания СКВ и СШ.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включено 44 больных СКВ с СШ и 356 пациентов с СКВ без СШ, госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2013 по 2021 г. Две группы пациентов сравнивали по продолжительности жизни, клиническим проявлениям, лабораторным показателям и терапии.

Результаты и обсуждение. Определены следующие фенотипические особенности клинико-иммунологического варианта СКВ с СШ: значимо большая продолжительность СКВ ($p < 0,01$); более высокая частота полиартрита ($p = 0,01$) и синдрома Рейно ($p < 0,003$) в дебюте заболевания. При СКВ с СШ за время болезни чаще, чем при СКВ без СШ, выявлялись подострая кожная красная волчанка, синдром Рейно, поражение периферической нервной системы (сенсорная полиневропатия и дистальная сенсорно-моторная полиневропатия), $p < 0,0001$. Среди лабораторных нарушений у больных СКВ с СШ в большем числе случаев наблюдались лейкопения ($p < 0,0001$), антитела к SSA/Ro, SSB/La и ревматоидный фактор ($p < 0,0001$). В группе СКВ с СШ преобладал хронический вариант течения СКВ по классификации В.А. Насоновой и отмечалась более низкая активность, не требующие проведения терапии высокими дозами глюкокортикоидов; в этой группе значимо чаще применялись ритуксимаб ($p < 0,01$), циклофосфан и метотрексат.

Заключение. Таким образом, установлены значимые клинико-лабораторные различия между СКВ с СШ и без СШ, наличие которых определяет прогноз, подходы к патогенетической терапии и мониторингу.

Ключевые слова: сочетание системной красной волчанки с синдромом Шегрена; клинико-иммунологические особенности.

Контакты: Сергей Константинович Соловьев; sksoloviev@mail.ru

Для ссылки: Соловьев СК, Асеева ЕА, Баранов АА, Ли́ла АМ, Никишина НЮ, Глухова СИ. Клинико-иммунологические особенности фенотипа системной красной волчанки в сочетании с синдромом Шегрена. Современная ревматология. 2023;17(4):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-50-56

Clinical and immunologic features of the phenotype of systemic lupus erythematosus combined with Sjögren's syndrome

Solovyev S.K.¹, Aseeva E.A.¹, Baranov A.A.², Lila A.M.^{1,3}, Nikishina N.Yu.¹, Glukhova S.I.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²5, Revolytziionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia;

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

The problem of clinical and immunological heterogeneity of systemic lupus erythematosus (SLE) is of great interest, especially the combination of SLE and Sjögren's syndrome (SjS) determines a more favorable prognosis and specifics of therapy.

Objective: to characterize the clinical and immunological features of SLE combined with SjS.

Material and methods. The retrospective study included 44 patients with SLE combined with SjS and 356 patients with SLE without SjS, hospitalized at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology between 2013 and 2021. The two groups of patients were compared in terms of life expectancy, clinical manifestations, laboratory parameters and therapy.

Results and discussion. The following phenotypic features of the clinical and immunological variant of SLE combined with SjS were found: significantly longer duration of SLE ($p<0.01$); higher incidence of polyarthritides ($p=0.01$) and Raynaud's syndrome ($p<0.003$) at disease onset. Subacute cutaneous lupus erythematosus, Raynaud's syndrome, peripheral nervous system involvement (sensory polyneuropathy and distal sensory-motor polyneuropathy) were found more frequently in SLE combined with SjS than in SLE without SjS, $p<0.0001$. Among laboratory abnormalities in SLE patients with SjS, leukopenia ($p<0.0001$), antibodies to SSA/Ro, SSB/La, and rheumatoid factor ($p<0.0001$) were observed in a greater number of cases. In the group of SLE combined with SjS, the chronic variant of SLE course according to the classification of V.A. Nasonova, and lower activity were observed, which didn't not require therapy with high doses of glucocorticoids; in this group, rituximab ($p<0.01$), cyclophosphamide and methotrexate were used significantly more often.

Conclusion. Thus, significant clinical and laboratory differences were found between SLE with SjS and without SjS. They determine prognosis, approaches to pathogenetic therapy and monitoring.

Keywords: combination of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome; clinical and immunological features

Contact: Sergei Konstantinovich Solovyov; sksoloviev@mail.ru

For reference: Solovyev SK, Aseeva EA, Baranov AA, Lila AM, Nikishina NYu, Glukhova SI. Clinical and immunologic features of the phenotype of systemic lupus erythematosus combined with Sjögren's syndrome. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4): 50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-50-56

Синдром Шегрена (СШ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией и дисфункцией экзокринных желез, что приводит к развитию сухости полости рта, глаз, в ряде случаев половых органов и кожных покровов. Выделяют первичный (ПСШ) и вторичный (ВСШ) СШ, развивающийся в рамках других аутоиммунных ревматических заболеваний — ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии [1–3]. Первая публикация о развитии СШ при СКВ принадлежит J.M. Heaton [4], автор предположил, что сопутствующий СШ способствует более благоприятному, хроническому течению СКВ. В ряде последующих исследований было подтверждено наличие особого клинического фенотипа СКВ с ВСШ с преобладанием в клинической картине поражения кожи и суставов и невысокой частотой поражения внутренних органов [5, 6]. Эпидемиологические аспекты СКВ и ПСШ имеют как некоторое сходство, так и различия. Так, соотношение женщин и мужчин при ПСШ составляет 20:1, в то время как при СКВ — в среднем 10:1, пик заболеваемости при ПСШ приходится на 40–60 лет, при СКВ — на 17–35 лет, распространенность ПСШ выше у представителей белой расы, а ВСШ — у афроамериканцев [7]. В клинической картине СКВ с СШ и ПСШ обнаруживается много сходных симптомов, однако есть и существенные несоответствия: так, полисерозит, гломерулонефрит и поражение центральной нервной системы (ЦНС) с развитием судорог и психоза при СКВ в сочетании с СШ наблюдаются значительно чаще, чем при ПСШ [8–9]. Хотя синдром «сухого глаза» является практически неотъемлемой частью клинических проявлений СШ, поражение различных структур глаза наблюдается приблизительно у 30% больных СКВ без ВСШ [10–12]. В то же время частота выявления ксеростомии у пациентов с ВСШ при СКВ значительно выше, чем при СКВ без СШ [13–16]. Существенные различия между ПСШ и ВСШ при СКВ были установлены в двух больших клинико-иммунологических исследованиях [17, 18]. Так, по данным Q. Yao и соавт. [17], при СКВ с СШ по сравнению с изолированной СКВ отмечалась более высокая частота развития язвенного стоматита, наличия антител к SSA/Ro- и к SSB/La-антигенам; частота выявления антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) была сопоставимой в обеих группах, а антитела к Sm-антигену и антикардиолипиновые антитела чаще обнаруживались у пациентов с СКВ без СШ. Важное значение

для клинической практики имеет то, что у больных СКВ с СШ было более длительное течение болезни, а дебют наблюдался в более старшем возрасте [18, 19]. По некоторым данным, развитие СШ в большей степени ассоциируется с подострой кожной красной волчанкой, чем с наличием дискоидного поражения кожи, более характерного для СКВ [20], а частота коморбидных заболеваний, в том числе инфекций, при ПСШ значительно ниже, чем при СКВ. В то же время присоединение СШ к СКВ существенно повышает риск развития лимфомы [18, 21]. Определенное сходство и различия наблюдаются и в ключевых звеньях патогенеза ПСШ и ВСШ при СКВ. Так, пролиферация активированных В-лимфоцитов играет ключевую роль в развитии как СКВ, так и ПСШ. Известно также, что в сыворотке крови и тканях больных СКВ и ПСШ обнаруживаются высокие концентрации интерферона (ИФН) I типа, что указывает на активацию регуляторных факторов (например, IRF8 и IRF9) и клеток врожденного иммунного ответа [3, 22–25].

Материал и методы. В исследование включено 400 пациентов с СКВ, соответствовавших критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [26], госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 2013 по 2021 г. Всем пациентам проводилось стандартное обследование с оценкой активности заболевания по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K) [27], иммунологических показателей, клинического и биохимического анализов крови, анализов мочи по унифицированным методикам. Для изучения необратимых повреждений органов использовался индекс повреждения (ИП) SLICC/ACR (American College of Rheumatology), который учитывает изменения в 12 органах и системах, возникшие после начала заболевания и сохраняющиеся более 6 мес [28]. Особенности дебюта болезни описывали в соответствии с классификацией В.А. Насоновой 1972 г., в которой начало СКВ характеризуется как острое, подострое или хроническое [29]. Для определения дальнейшего течения СКВ применялась классификация S.G. Baгг — M. Petri 1999 г., согласно которой выделяют рецидивирующе-ремиттирующее, хронически активное течение и медикаментозную ремиссию [27]. Стоματοлогический осмотр с проведением сиалометрии и сиалографии околоушных слюнных желез осуществлялся в консультативно-диагностическом центре НИИР им. В.А. Насо-

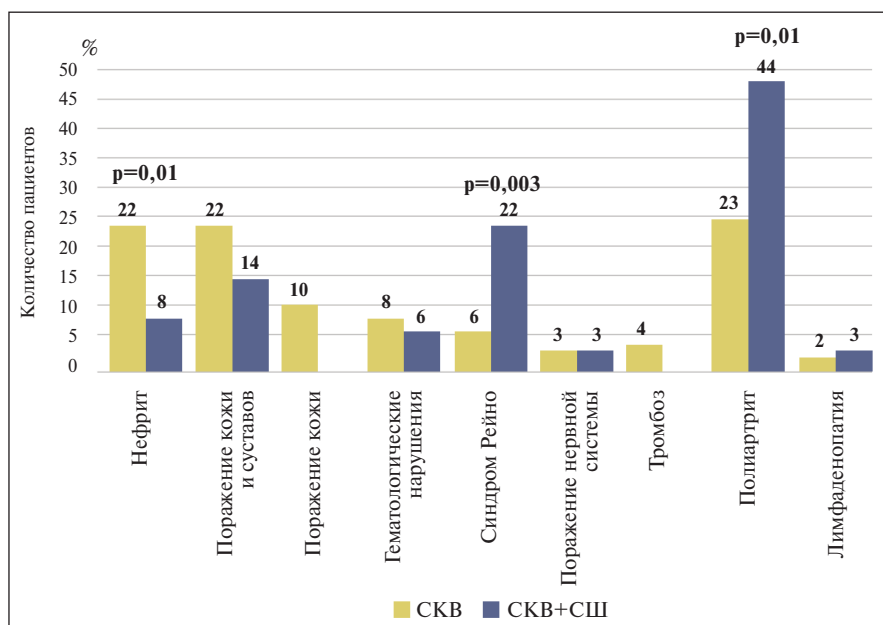
новой. По данным сиалометрии ксеростомия регистрировалась при уменьшении саливации до <2,5 мл в течение 5 мин после стимуляции раствором аскорбиновой кислоты. Для подтверждения паренхиматозного паротита у пациентов с ксеростомией выполнялась биопсия малой слюнной железы. Офтальмологическое обследование включало проведение стимулированного теста Ширмера для определения выраженности гипоплакимии, пробы Норна для оценки устойчивости прекорнеального слоя по скорости образования сухих пятен слезной пленки на роговице, окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым и флюоресцеином для выявления сухого кератоконъюнктивита. Уменьшение результата стимулированного теста Ширмера до <10 мм подтверждало наличие гипоплакимии.

Статистический анализ осуществлялся с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определяли среднее (М) и стандартное отклонение (σ), при распределении, отличном от нормального, — медиану и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона) применялись в тех случаях, когда распределение величин отличалось от нормального. При сравнении количественных показателей использовался критерий Пирсона χ^2 и двусторонний Z-критерий, для сравнения процентов — t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, а также критерий Краскела–Уоллиса. Значимость отношения шансов (ОШ) определялась в зависимости от значений 95% доверительного интервала (ДИ); статистическая значимость — при наличии обеих границ ДИ >1 или <1. Если ДИ включал 1, делали вывод об отсутствии статистической значимости. Для определения степени выраженности взаимосвязи показателей использовался корреляционный и факторный анализ.

Результаты. СШ был выявлен у 44 (11%) пациентов с СКВ на основании отечественных критериев [31]. При подозрении на СШ основанием для обследования служили следующие показания: жалобы на сухость во рту и/или в глазах, гипоплакимию и/или рецидивирующий паротит в анамнезе; и/или наличие антинуклеарного фактора (АНФ), ревматоидного фактора (РФ), и/или антител к Ro/SSA и/или La/SSB. Все 44 пациента прошли обязательное офтальмологическое и стоматологическое дообследование для подтверждения диагноза СШ. На основании результатов проведенных исследований хронический паренхиматозный паротит был диагностирован у 40 (90%), сухой к-

Таблица 1. Характеристика больных двух групп
Table 1. Characteristics of the patients in two groups

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=356)	p
Женщины/мужчины, n (%)	42 (95)/2 (5)	321 (90)/35 (10)	—
Возраст, годы, М±σ	39,75±13,04	34,73±11,66	—
Длительность болезни годы, М±σ	8,00±6,90	4,75±1,89	0,01
SLEDAI-2K, баллы, М±σ	9,16±6,88	9,83±8,24	—
ИП SLICC, баллы, М±σ	1,6±1,2	1,9±1,5	—



Симптоматика дебюта при СКВ с СШ и СКВ без СШ
Symptoms in debut of SLE combined with SjS and SLE without SjS

ратоконъюнктивит — у 24 (55%) больных СКВ с подозрением на сопутствующий СШ. Сочетание поражения слюнных желез и глаз наблюдалось у 20 (45%) больных, изолированное поражение слюнных желез — у 20 (45%), изолированное поражение глаз — у 4 (10%). Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 44 больных СКВ с СШ, во 2-ю — 356 пациентов с СКВ без СШ. В табл. 1 приводится сравнительная характеристика двух групп больных. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, активности СКВ по SLEDAI-2K, ИП SLICC. На момент госпитализации в клинику SLEDAI-2K в 1-й и 2-й группах составлял в среднем 9,16±6,88 и 9,83±8,24 балла, ИП SLICC — 1,6±1,2 и 1,9±1,5 балла соответственно. Длительность СКВ была статистически значимо больше в группе с СШ (p=0,01).

Частота событий, предшествовавших дебюту заболевания, у пациентов обеих групп существенно не различалась. Среди событий, способных спровоцировать развитие болезни, у пациентов с СКВ и СШ были беременность (n=8, 18%), а также инфекционные заболевания (острая респираторная вирусная инфекция) и инсоляция (n=6, 14%). Прием гормональных пероральных контрацептивов, переохлаждение и вакцинация наблюдались соответственно в 3 (7%), 3 (7%)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

и 2 (4%) случаях. Вместе с тем первыми признаками заболевания в 1-й группе (СКВ с СШ) чаще, чем во 2-й группе, были полиартрит ($n=19$, 44%; $p=0,01$) и синдром Рейно ($n=10$, 22%; $p=0,003$). Ни у одного пациента 1-й группы в дебюте заболевания не наблюдалось изолированных кожных проявлений и тромбозов (см. рисунок).

Сочетание поражения кожи и полиартрита в дебюте выявлено у 6 (14%) больных СКВ с СШ.

Среди клинических проявлений у пациентов с СКВ с СШ за время болезни чаще выявлялись подострая кожная красная волчанка (18%), синдром Рейно (40%), поражение периферической нервной системы (сенсорная полиневропатия и дистальная сенсорно-моторная полиневропатия — 20%, в отличие от пациентов без СШ, у которых эти признаки встречались в 1, 14 и 3% случаев соответственно ($p<0,0001$; табл. 2). Поражение ЦНС при СКВ с СШ проявлялось мигреноподобной головной болью и встречалось реже, чем у пациентов 2-й группы ($p=0,05$).

Поражение легких с развитием интерстициального пневмонита при СКВ с СШ отмечалось статистически значимо чаще, чем в группе СКВ без СШ (соответственно в 13 и 5% случаев; $p=0,03$).

Среди лабораторных нарушений при СКВ с СШ в большем числе случаев, чем при отсутствии СШ, наблюдались лейкопения ($p<0,0001$), позитивность по антителам к SSA/Ro, SSB/La и РФ ($p<0,0001$; табл. 3).

В обеих группах преобладало рецидивирующе-ремиттирующее течение заболевания, которое встречалось у 76 и 86% пациентов соответственно, при этом частота медикаментозных ремиссий и хронически активного течения значимо не различалась. В дебюте в группе с СШ превалировал хронический вариант течения СКВ по классификации В.А. Насоновой (72%), выявлявшийся чаще, чем при СКВ без СШ (49%), $p=0,01$. Острое и подострое течение СКВ в 1-й группе отмечалось реже.

При анализе терапии, применяемой в реальной клинической практике (табл. 4), у пациентов обеих групп также были выявлены различия. Так, в дебюте СКВ с СШ назначались более низкие дозы ГК (в среднем $24,52\pm 21,35$ мг/сут; $p=0,01$) и реже проводилась пульс-терапия ГК (у 29% пациентов; $p<0,0001$). Среди цитостатических препаратов при СКВ с СШ значимо чаще, чем при СКВ без СШ, использовались ЦФ и МТ — в 63 и 36% случаев против 43 и 11% случаев ($p=0,01$ и $p<0,0001$) соответственно. РТМ назначался половине больных СКВ с СШ, что было значимо чаще, чем во 2-й группе ($p=0,01$).

Таблица 2. Частота клинических проявлений у пациентов двух групп, n (%)
Table 2. Frequency of clinical manifestations in patients in the two groups, n (%)

Признак	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=356)	p
Подострая кожная красная волчанка	8 (18)	4 (1)	0,0001
Алопеция	3 (6)	47 (13)	—
Синдром Рейно	18 (40)	48 (14)	0,0001
Васкулит	6 (14)	67 (19)	—
Полиартрит	42 (95)	310 (87)	—
Поражение легких	6 (13)	17 (5)	0,03
Поражение ЦНС	3 (6)	62 (17)	—
Поражение периферической нервной системы	9 (20)	10 (3)	0,0001
Поражение почек	5 (11)	187 (52)	0,0001
Сухой кератоконъюнктивит	24 (55)	0 (0)	0,0001
Хронический паренхиматозный паротит	40 (90)	0 (0)	0,0001

Таблица 3. Частота лабораторных нарушений у пациентов двух групп, n (%)
Table 3. Frequency of laboratory abnormalities in patients of two groups, n (%)

Признак	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=356)	p
Анемия	18 (43)	177 (49)	—
Лейкопения	31 (70)	144 (40)	0,0001
Тромбоцитопения	8 (18)	106 (29)	—
Антитела к SSA/Ro	41 (93)	13 (4)	0,0001
Антитела к SSB/La	15 (35)	11 (3)	0,0001
РФ	12 (27)	7 (2)	0,0001
Антитела к дсДНК	15 (34)	291 (82)	0,0001
Антитела к Sm-антигену	20 (45)	17 (5)	0,0001

Таким образом, в результате исследования были выявлены следующие фенотипические особенности клинико-иммунологического варианта СКВ с СШ: значимо большая продолжительность СКВ ($p<0,01$); более частое возникновение полиартрита ($p=0,01$) и синдрома Рейно ($p<0,003$) в дебюте; большая частота подострой кожной красной волчанки, синдрома Рейно, поражения периферической нервной системы (сенсорная полиневропатия и дистальная сенсорно-моторная полиневропатия) на протяжении болезни, в отличие от пациентов с СКВ без СШ ($p<0,0001$). Хронический паренхиматозный паротит имелся у 90%, а сухой кератоконъюнктивит — у 55% больных СКВ с СШ. В группе СКВ с СШ преобладал хронический вариант дебюта СКВ по классификации В.А. Насоновой и наблюдалась более низкая активность, не требующие проведения терапии высокими дозами ГК; в этой группе значимо чаще применялись РТМ, ЦФ и МТ ($p<0,01$).

Таблица 4. Фармакотерапия (за весь период болезни) у пациентов двух групп
Table 4. Pharmacotherapy (throughout entire disease duration) in patients from two groups

Признак	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=356)	p
ГК при верификации диагноза, мг, М±σ	24,52±21,35	33,34±22,02	0,01
Пульс-терапия ГК	12 (29)	213 (60)	< 0,0001
ЦФ	28 (63)	156 (43)	0,01
АЗА	7 (16)	74 (21)	—
ММФ	5 (11)	79 (22)	—
МТ	16 (36)	10 (11)	< 0,0001
ГКХ	29 (67)	237 (66)	—
РТМ	22 (50)	114 (32)	0,01

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. ГК — глюкокортикоиды; ЦФ — циклофосфан; АЗА — азатиоприн; ММФ — микофенолата мофетил; МТ — метотрексат; ГКХ — гидроксихлорохин; РТМ — ритуксимаб.

выше, чем при СКВ и РА, т. е. развитие лимфомы ассоциируется с неблагоприятным жизненным прогнозом. Предикторами развития лимфомы при ПСШ являются антитела к Ro/SSA, La/SSB, гипергаммаглобулинемия, криоглобулинемия, низкий уровень С4 и С3, а также лейкопения [31–33].

Остановимся на некоторых особенностях патогенеза СКВ и ПСШ. В ранних работах, посвященных изучению своеобразия патогенеза СКВ с СШ или без СШ, наряду с клиническими различиями между этими группами были выявлены и различия в частоте иммунологических маркеров. Так, A.N. Baeg и соавт. [34] на фоне более частого выявления повышенного уровня антител к ДНК при СКВ без СШ по сравнению с СКВ с СШ (соответственно 59,1 и 45,4%; $p < 0,001$) в последней группе

значимо чаще обнаруживали антитела к Ro и La, изолировано или в сочетании друг с другом.

Касаясь возможного участия аутоантител к РНК-связывающему белку Ro60/SSA в патогенезе СКВ и СШ, следует отметить, что последовательность Ro60 273–289 (Ro274) является В-клеточным эпитопом Ro60, а антитела к нему имелись у части пациентов с ПСШ [35, 36]. Среди различных механизмов иммунопатогенеза СКВ и СШ центральное место занимают нарушения регуляции синтеза ИФН I типа [37–40]. Известно, что ПСШ связан с полиморфизмами и профилями экспрессии мРНК, которые указывают на усиленный врожденный иммунный ответ и иммунный ответ на ИФН I типа [37, 38]. Этот ответ коррелировал с сигнатурой ИФН I типа. В целом результаты систематического анализа свидетельствуют о наличии существенной активации пути ИФН I типа преимущественно (57–100%) при СКВ и в меньшей степени (51–70%) при ПСШ [41]. Полагают, что при СКВ в развернутой стадии заболевания большое значение имеет не ИФН I типа, а другие провоспалительные цитокины [42]. Оценивая участие воспалительного паттерна в развитии СКВ с СШ и без него, G. Ruacho и соавт. [43] установили, что средние значения фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкина (ИЛ) 6, MCP4, MIP1 β , ИЛ12/ИЛ23p40 и IP10 были выше в группе СКВ с СШ. Полагают, что при СКВ как в сочетании с СШ, так и без него, а также при ПСШ наряду с общими клиническими проявлениями имеет место генетический фон со сходными HLA-ассоциациями, действуют патогенные механизмы активации ИФН I типа и В-клеток, развивается дисрегуляция (нетоз) нейтрофилов [44]. Y. Wang и соавт. [45] выявили сходные профили транскрипции и общие сигнатуры экспрессии генов, связанные со сборкой нуклеосом и гемостазом при СКВ и ПСШ. J. Imgenberg-Kreuz и соавт. [44] при исследовании метилирования ДНК по всему геному у пациентов с СКВ и ПСШ установили широко распространенную общую эпигенетическую архитектуру. Несмотря на разные клинические проявления и прогноз, пациенты с ПСШ и больные СКВ имели схожую иммунологическую архитектуру, стратификация комбинированных первичных когорт пациентов с ПСШ, СКВ и СКВ с СШ с помощью

Обсуждение. Клинико-иммунологический фенотип СКВ с СШ был выявлен у 44 (11%) из 400 пациентов с СКВ, что соответствует данным ранее проведенных исследований, в которых частота СШ при СКВ варьировалась от 8 до 19% [1–3]. Группы больных СКВ с СШ и СКВ без СШ были полностью сопоставимы по полу, возрасту, активности СКВ, наличию повреждений. Длительность СКВ была значимо больше в группе с СШ ($p = 0,01$). Значимые различия между группами были установлены при анализе дебюта СКВ. Так, в дебюте при СКВ с СШ по сравнению с СКВ без СШ значимо чаще встречались полиартрит и синдром Рейно, но существенно реже — поражение почек, и полностью отсутствовали такие клинические проявления, как изолированное поражение кожи и тромбозы. Среди клинических проявлений при СКВ с СШ значимо чаще, чем при СКВ без СШ, выявлялись подострая кожная красная волчанка, синдром Рейно, поражение периферической нервной системы (сенсорная полиневропатия и дистальная сенсорно-моторная полиневропатия; $p < 0,0001$). Отметим также, что при СКВ с СШ намного чаще, чем при СКВ без СШ, наблюдались поражения легких по типу интерстициального пневмонита (соответственно в 13 и 5% случаев; $p = 0,03$), а также поражение глаз и слюнных желез. Аналогичные клинические особенности СКВ с СШ описаны в ряде зарубежных и отечественных исследований [5, 6]. Среди гематологических нарушений при СКВ с СШ чаще, чем при СКВ без СШ, отмечалась лейкопения (в 70 и 40% случаев соответственно; $p < 0,0001$). Патогномоничной для СКВ с СШ была высокая частота выявления антител к Ro/SSA и La/SSB и РФ ($p < 0,0001$). По сравнению с СКВ без СШ при СКВ с СШ значимо реже обнаруживались антитела к ДНК и Sm-антигену. У пациентов с СШ острый вариант дебюта СКВ встречался практически в 2 раза реже, чем при СКВ без СШ, и, напротив, преобладало хроническое течение СКВ по классификации В.А. Насоновой. Более доброкачественный характер течения СКВ с СШ и спектр выявленных лабораторных показателей в нашем исследовании практически полностью соответствуют данным зарубежных авторов [3, 4]. У 44 обследованных нами больных СКВ с СШ не выявлено ни одного случая развития лимфомы. По данным ряда работ, частота развития лимфом при ПСШ значительно

кластерного анализа К-средних выявила два эндотипа, а динамика показателей повреждения и активности заболевания за 5 лет различалась между двумя эндотипами. Эти результаты могут быть полезны для высокоточной дифференциации иммунологических профилей пациентов с ПСШ и больных СКВ при определении целевых терапевтических подходов [46]. Авторы предлагают новую классификацию (реклассификацию) пациентов с ПСШ, СКВ и СКВ с СШ, основанную на уникальных иммунных сигнатурах периферической крови, которые предсказывают отчетливую долгосрочную активность заболевания и траектории повреждения у пациентов с низкой активностью болезни или без

нее. Две группы пациентов (эндотипы), соответствующие описанным здесь диагностическим границам, являются надежными, поскольку они были получены в результате комплексного анализа с несколькими этапами перекрестной проверки. При этом использование машинного отбора и проверки пациентов может оказаться подходящей стратегией для определения терапевтических подходов.

Заключение. В нашем исследовании продемонстрированы существенные клиничко-лабораторные различия между больными СКВ с СШ и без СШ. Эти различия имеют большое значение для оценки прогноза, течения, мониторинга и выбора метода патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Anaya JM, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, et al. Polyautoimmunity in Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Aug;42(3): 457-72. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.005.
2. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 May; 2(5):252-61. doi: 10.1038/ncprheum0165.
3. Psianou K, Panagoulas I, Papanastasiou AD, et al. Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2018 Oct;17(10):1053-1064. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.005.
4. Heaton JM. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Br Med J*. 1959 Feb 21;1(5120):466-9. doi: 10.1136/bmj.1.5120.466.
5. Baer AN, Maynard JW, Shaikh F et al. Secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1143-9. doi: 10.3899/jrheum.090804.
6. Nossent JC, Swaak AJ. Systemic lupus erythematosus VII: frequency and impact of secondary Sjögren's syndrome. *Lupus*. 1998;7(4): 231-4. doi: 10.1191/096120398678920046.
7. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014 Jul 30;6:247-55. doi: 10.2147/CLEP.S47399.
8. Bougea A, Anagnostou E, Konstantinos G, et al. A Systematic Review of Peripheral and Central Nervous System Involvement of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Primary Sjögren's Syndrome, and Associated Immunological Profiles. *Int J Chronic Dis*. 2015;2015:910352. doi: 10.1155/2015/910352.
9. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Mar 8;378(10): 931-939. doi: 10.1056/NEJMcp1702514.
10. Chen A, Chen HT, Hwang YH et al. Severity of dry eye syndrome is related to anti-dsDNA autoantibody in systemic lupus erythematosus patients without secondary Sjögren syndrome: A cross-sectional analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(28):e4218. doi: 10.1097/MD.0000000000004218.
11. Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin Exp Med*. 2018 May;18(2):135-149. doi: 10.1007/s10238-017-0479-9.
12. Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):135-41. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306629.
13. Jung JY, Nam JY, Kim HA, Suh CH. Elevated Salivary Alpha-Amylase Level, Association Between Depression and Disease Activity, and Stress as a Predictor of Disease Flare in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul;94(30):e1184. doi: 10.1097/MD.0000000000001184.
14. Menzies S, O'Shea F, Galvin S, Wynne B. Oral manifestations of lupus. *Ir J Med Sci*. 2018 Feb;187(1):91-93. doi: 10.1007/s11845-017-1622-z.
15. Moori M, Ghafoori H, Sariri R. Nonenzymatic antioxidants in saliva of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 Mar;25(3):265-71. doi: 10.1177/0961203315605368.
16. Qin R, Steel A, Fazel N. Oral mucosa biology and salivary biomarkers. *Clin Dermatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):477-483. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.005.
17. Yao Q, Altman RD, Wang X. Systemic lupus erythematosus with Sjögren syndrome compared to systemic lupus erythematosus alone: a meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2012 Jan;18(1):28-32. doi: 10.1097/RHU.0b013e31823ecbdf.
18. Xu D, Tian X, Zhang W, et al. Sjögren's syndrome-onset lupus patients have distinctive clinical manifestations and benign prognosis: a case-control study. *Lupus*. 2010 Feb;19(2): 197-200. doi: 10.1177/0961203309348235.
19. Brito-Zern P, Acar-Denizli N, Ng WF, et al; Sjögren Big Data Consortium. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol*. 2018 May-Jun; 36 Suppl 112(3):102-112.
20. Koskenmies S, Järvinen TM, Onkamo P, et al. Clinical and laboratory characteristics of Finnish lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations. *Lupus*. 2008 Apr;17(4): 337-47. doi: 10.1177/0961203307087403.
21. Alani H, Henty JR, Thompson NL, et al. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2018 Mar; 47(2):141-154. doi: 10.1080/03009742.2017.1324909.
22. Burbelo PD, Ambatipudi K, Alevizos I. Genome-wide association studies in Sjögren's syndrome: What do the genes tell us about disease pathogenesis? *Autoimmun Rev*. 2014 Jul; 13(7):756-61. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.002.
23. Li Y, Zhang K, Chen H, Sun F, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome at 7q11.23. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1361-5. doi: 10.1038/ng.2779.
24. Thorlacius GE, Wahren-Herlenius M, Rönnblom L. An update on the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Sep;30(5):471-481. doi: 10.1097/BOR.0000000000000524.
25. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev*. 2012 Feb; 11(4):281-7. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.002.
26. 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.
27. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Dec;42(12):2682-8. doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12
28. Gladman D. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus 221. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
29. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972.

- [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow: Meditsina; 1972].
30. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
- [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
31. Nocturne G, Pontarini E, Bombardieri M, Mariette X. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Mar 5; 60(8):3513–21. doi: 10.1093/rheumatology/kez052.
32. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 14;165(20):2337–44. doi: 10.1001/archinte.165.20.2337.
33. Nishishinya MB, Pereda CA, Munoz-Fernandez S, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015 Jan; 35(1):17–26. doi: 10.1007/s00296-014-3051-x.
34. Baer AN, Maynard JW, Shaikh F, et al. Secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1143–9. doi: 10.3389/jrheum.090804.
35. Ruacho G, Kvarnström M, Zickert A, et al. Sjögren Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus: A Subset Characterized by a Systemic Inflammatory State. *J Rheumatol*. 2020 Jun 1;47(6):865–875. doi: 10.3899/jrheum.190250.
36. Maier-Moore JS, Kurien BT, D'Souza A, et al. Passive transfer of antibodies to the linear epitope 60 kD Ro 273–289 induces features of Sjögren's syndrome in naive mice. *Clin Exp Immunol*. 2015 Apr;180(1):19–27. doi: 10.1111/cei.12480.
37. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуноопосредованные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):452–461.
- [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immuno-inflammatory rheumatic diseases associated with interferon type I: new data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;55(4):452–461. (In Russ.)].
38. Pasoto SG, Adriano de Oliveira Martins V, Bonfa E. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus: links and risks. *Open Access Rheumatol*. 2019 Jan 29;11:33–45. doi: 10.2147/OARRR.S167783.
39. Del Papa N, Minniti A, Lorini M, et al. The Role of Interferons in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome and Future Therapeutic Perspectives. *Biomolecules*. 2021 Feb 9; 11(2):251. doi: 10.3390/biom11020251.
40. Davies R, Sarkar I, Hammenfors D, et al. Single Cell Based Phosphorylation Profiling Identifies Alterations in Toll-Like Receptor 7 and 9 Signaling in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Feb 21;10:281. doi: 10.3389/fimmu.2019.00281.
41. Rodriguez-Carrio J, Burska A, Conaghan PG, et al. Association between type I interferon pathway activation and clinical outcomes in rheumatic and musculoskeletal diseases: a systematic literature review informing EULAR points to consider. *RMD Open*. 2023 Mar;9(1):e002864. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002864.
42. Banchereau R, Hong S, Cantarel B, et al. Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. *Cell*. 2016 Apr 21;165(3):551–65. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008.
43. Ruacho G, Kvarnström M, Zickert A, et al. Sjögren Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus: A Subset Characterized by a Systemic Inflammatory State. *J Rheumatol*. 2020 Jun 1;47(6):865–875. doi: 10.3899/jrheum.190250.
44. Imgenberg-Kreuz J, Almlöf JC, Leonard D, et al. Shared and Unique Patterns of DNA Methylation in Systemic Lupus Erythematosus and Primary Sjögren's Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Jul 30;10:1686. doi: 10.3389/fimmu.2019.01686.
45. Wang Y, Xie X, Zhang C, et al. Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome shared megakaryocyte expansion in peripheral blood. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):379–385. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220066.
46. Martin-Gutierrez L, Peng J, Thompson NL, et al. Stratification of Patients With Sjögren's Syndrome and Patients With Systemic Lupus Erythematosus According to Two Shared Immune Cell Signatures, With Potential Therapeutic Implications. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Sep;73(9):1626–1637. doi: 10.1002/art.41708.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.04.2023/18.06.2023/23.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы FURS-2022-003.

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

The article was prepared as part of the research work FURS-2022-003.

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

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

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

Баранов А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

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

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

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

Возможности прогнозирования интерстициального заболевания легких у больных системной склеродермией: результаты наблюдательного исследования

Хорольский Д.В.¹, Клименко А.А.¹, Першина Е.С.^{2,3}, Бабадаева Н.М.^{1,2},
Кондрашов А.А.¹, Шостак Н.А.¹, Михеева Е.П.¹, Жилиев Е.В.^{1,4,5}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴АО «Европейский медицинский центр», Москва; ⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 119049, Москва, Ленинский проспект, 8;
³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁴Россия, 129090, Москва, ул. Щепкина, 35;
⁵Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

У пациентов с системной склеродермией (ССД) интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) является фактором снижения функциональной способности, вплоть до инвалидизации, а также основной причиной смерти. Поэтому одна из важнейших задач при ведении данной группы больных — не только выявление поражения дыхательной системы, но и прогнозирование вероятности его развития.

Цель исследования — изучение возможности прогнозирования развития ИЗЛ и распространенного ИЗЛ у пациентов с ССД.

Материал и методы. В исследование включено 79 больных ССД (средний возраст — $64,4 \pm 11,5$ года; 94,9% — женщины) из Регистра миозитов, ССД и смешанного заболевания соединительной ткани (РЕМИССС), которым была проведена компьютерная томография легких высокого разрешения (КТВР). Для прогнозирования развития распространенного ИЗЛ осуществлялось построение классификационных деревьев (КД) с помощью алгоритма CHAID (исчерпывающий). У всех пациентов проведено тестирование на антитела к Scl70 (анти-Scl70), CENP-B (анти-CENP-B), PmScl (анти-PmScl).

Результаты и обсуждение. Признаки ИЗЛ по данным КТВР выявлены у 53 пациентов. Наиболее часто обнаруживались фибротический (34,2%) и клеточный (15,2%) типы неспецифической интерстициальной пневмонии, реже — обычная интерстициальная пневмония (11,4%). Наличие ИЗЛ и распространенного ИЗЛ (вовлечение более 20% паренхимы легких) значимо ассоциировалось с выявлением любых аутоантител, кроме антицентромерных, повышением систолического давления в легочной артерии, снижением форсированной жизненной емкости легких, диффузионной способности легких, насыщения крови кислородом в покое и всех показателей теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), а также с жалобами на одышку. Кроме того, наличие распространенного ИЗЛ, также значимо было связано с диффузной формой ССД и с ССД без кожных проявлений.

При построении КД установлено, что развитие распространенного ИЗЛ маловероятно у лиц, способных пройти более 440 м в ТШХ и не имеющих ни анти-Scl70, ни анти-PmScl.

Обнаружены также значимые связи между рентгенологическим паттерном ИЗЛ и типами выявленных болезней-специфических антител.

Заключение. Данные ТШХ в сочетании с результатами исследования на специфические для ССД аутоантитела позволяют с высокой точностью прогнозировать наличие и распространенность ИЗЛ. Эти показатели целесообразно включить в алгоритм обследования и наблюдения пациентов с ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальное заболевание легких; тест с 6-минутной ходьбой; аутоантитела; одномоментное наблюдательное исследование; компьютерная томография легких высокого разрешения.

Контакты: Дмитрий Вячеславович Хорольский; pchelkins86@yandex.ru

Для ссылки: Хорольский ДВ, Клименко АА, Першина ЕС, Бабадаева НМ, Кондрашов АА, Шостак НА, Михеева ЕП, Жилиев ЕВ. Возможности прогнозирования интерстициального заболевания легких у больных системной склеродермией: результаты наблюдательного исследования. Современная ревматология. 2023;17(4):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-57-63

Ways to predict interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: results of an observational study

Khorolsky D.V.¹, Klimenko A.A.¹, Pershina E.S.^{2,3}, Babadeva N.M.^{1,2}, Kondrashov A.A.¹,
Shostak N.A.¹, Mikheeva E.P.¹, Zhilyaev E.V.^{1,4,5}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1 of Moscow City Health Department, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical

University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁴JSC "EMC", Moscow; ⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia; ²8, Leninsky Prospect, Moscow 119049, Russia;

³8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁴35, Shepkin Street, Moscow 129090, Russia;

⁵2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

In patients with systemic sclerosis (SSc), interstitial lung disease (ILD) is a factor in the decline of functional capacity up to disability and is also the leading cause of death. Therefore, one of the most important tasks in the treatment of this group of patients is not only to detect involvement of respiratory system, but also to predict the likelihood of its development.

Objective: to study the possibility of predicting the development of ILD and advanced ILD in patients with SSc.

Material and methods. The study included 79 patients with SSc (mean age 64.4 ± 11.5 years; 94.9% women) from the Registry of myositis, SSc and Mixed Connective Tissue Diseases (РЕМИССуС) who underwent high-resolution computed tomography (HRCT) of the lungs. Classification trees (CTr) were constructed to predict the development of widespread ILD using the CHAID algorithm (exhaustive). All patients were tested for antibodies against Scl-70 (anti-Scl-70), CENP-B (anti-CENP-B), and PmScl (anti-PmScl).

Results and discussion. ILD signs according to HRCT were detected in 53 patients. Fibrotic (34.2%) and cellular (15.2%) types of nonspecific interstitial pneumonia were the most common, and common interstitial pneumonia was less frequent (11.4%). The presence of ILD and advanced ILD (involvement of more than 20% of the lung parenchyma) were significantly associated with the detection of any autoantibodies, except anti-centromere antibodies, an increase in pulmonary artery systolic pressure, a decrease in forced vital capacity, diffusing capacity of the lungs, blood oxygen saturation at rest, and all parameters of six-minute walk test (6MWT), and complaints of shortness of breath. In addition, the presence of extensive ILD was also significantly associated with diffuse SSc and with SSc without skin manifestations.

In establishing the CTr, it was found that the development of widespread ILD was unlikely in individuals who were able to walk more than 440 m in 6MWT and had neither anti-Scl-70 nor anti-PmScl.

Significant associations were also found between the radiological pattern of ILD and the types of disease-specific antibodies.

Conclusion. The 6MWT data in conjunction with the results of testing for SSc-specific autoantibodies provide a very accurate prediction of the presence and extent of ILD. It is advisable to include these indicators in the algorithm for screening and monitoring patients with SSc.

Keywords: systemic sclerosis; interstitial lung disease; six-minute walk test; autoantibodies; cross-sectional observational study; high-resolution computed tomography of the lungs

Contact: Dmitry Vyacheslavovich Khorolsky; pchelkins86@yandex.ru

For reference: Khorolsky DV, Klimenko AA, Pershina ES, Babadeva NM, Kondrashov AA, Shostak NA, Mikheeva EP, Zhilyaev EV. Ways to predict interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: results of an observational study. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(4):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-57-63

Термин «интерстициальное заболевание легких» (ИЗЛ) используется для обозначения гетерогенной группы болезней, протекающих с поражением паренхимы легких [1], в основе которых лежит воспаление и/или фиброз легкого. Хотя многие из этих нарушений являются идиопатическими, некоторые из них могут развиваться в рамках системных заболеваний соединительной ткани, включая системную склеродермию (ССД). ИЗЛ — частое проявление ССД, которое регистрируется в 32–65% случаев [2, 3]. Медицинская и социальная значимость ИЗЛ определяется инвалидизацией и ухудшением качества жизни больных вследствие формирования дыхательной недостаточности. Существенное снижение переносимости физической нагрузки часто ведет к потере трудоспособности [4, 5]. При ССД поражение легких является одной из ведущих причин смерти больных. Анализ 5850 пациентов из регистра EUSTAR показал, что с 2004 по 2008 г. легочный фиброз стал причиной смерти 35% пациентов с ССД [6].

Современные терапевтические подходы позволяют замедлять прогрессирование ИЗЛ у пациентов с ССД, однако лечение, способное вызвать регресс фиброза и дыхательной недостаточности, пока не разработано [7]. Поэтому своевременная диагностика ИЗЛ и выявление больных ССД с высоким риском прогрессирования легочного поражения являются важнейшей клинической задачей.

Цель исследования — изучение возможности прогнозирования развития ИЗЛ и распространенного ИЗЛ у пациентов с ССД.

Материал и методы. Проанализированы данные пациентов из Регистра миозитов, ССД и смешанного заболевания соединительной ткани (РЕМИССуС). В регистр включают больных в возрасте 18 лет и старше, проживающих в Москве и находящихся на амбулаторном лечении у ревматолога. В настоящем исследовании анализировались данные пациентов с ранее установленным диагнозом ССД, соответствующим критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. [8], подписавших информированное согласие на участие в регистре, которым была проведена компьютерная томография легких высокого разрешения (КТВР).

У всех пациентов оценивались дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (ТШХ) с определением степени одышки по Боргу, уровня сатурации крови (SpO_2 , %) до и после нагрузки; общие патологические симптомы по системам и органам; данные анамнеза; результаты капилляроскопии. Анализировались также результаты функциональных легочных тестов, эхокардиографии, КТВР, показатели диффузионной способности легких (DLCO), содержание антител к Scl70 (анти-Scl70), CENP-B (анти-CENP-B), PmScl (анти-PmScl). Варианты ИЗЛ идентифицировали на основании классификации

ATS/ERS (American Thoracic Society / European Respiratory Society) 2013 г. [9].

Статистическая обработка данных.

Связи между качественными показателями исследовались с помощью критерия χ^2 , для оценки связи между порядковыми и количественными переменными использовался однофакторный дисперсионный анализ (алгоритм ANOVA), связь между количественными переменными анализировалась с помощью непараметрического метода Спирмена. Для построения классификационного дерева (КД) использовался алгоритм CHAID (исчерпывающий) с минимальным размером делимого узла — 20 наблюдений и минимальным размером дочернего узла — 10 наблюдений. Статистическая значимость разделений в узлах корректировалась с помощью поправки Бонферрони.

Результаты. Общая характеристика популяции. В исследование включено 79 пациентов с ССД, среди которых преобладали женщины ($n=75$, 94,9%). Возраст больных составил в среднем $62,8 \pm 11,5$ года, длительность заболевания — $10,9 \pm 12,9$ года с момента возникновения феномена Рейно (ФР) и $8,62 \pm 8,32$ года с момента развития других синдромов (табл. 1).

При иммунологическом исследовании наиболее часто встречались антитела к топоизомеразе I (анти-Sc170, $n=32$, 40,5%). Антицентромерные антитела (анти-CENP-B) выявлены у 22 пациентов. У 8 из них обнаружено по два класса болезнь-специфических антител: у 5 — комбинация анти-CENP-B и анти-Sc170 и у 3 — комбинация анти-CENP-B и анти-PmSc1. Число больных с диффузной и лимитированной формами заболевания было близким (42 и 37 соответственно). У 3 больных диагностирована ССД без поражения кожи.

Наиболее частыми клиническими проявлениями ССД были: ФР (97,5%), язвы на пальцах кистей (31,6%), одышка (78,5%), дисфагия (53,2%), артралгии (59,5%), артрит (32,4%).

Рентгенологическая характеристика. Признаки ИЗЛ по данным КТВР определялись у 53 пациентов. Наиболее часто обнаруживались фибротический ($n=27$, 34,2%) и клеточный ($n=12$, 15,2%) типы неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), реже — обычная интерстициальная пневмония (ОИП, $n=9$, 11,4%). Другие формы ИЗЛ имелись в 5 (6,3%) случаях и были представлены паттернами десквамативной интерстициальной пневмонии ($n=1$), криптогенной организующей пневмонией ($n=2$) и недифференцируемым типом интерстициальной пневмонии ($n=2$).

Прогнозирование развития ИЗЛ. Наличие ИЗЛ любой степени выраженности значимо ассоциировалось с диффузной формой ССД или ССД без поражения кожи, с присутствием любых аутоантител, кроме антицентромерных, повышением систолического давления в легочной артерии (СДЛА), снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), DLCO и всех показателей ТШХ (табл. 2).

Таблица 1. Общая характеристика больных
Table 1. General characteristics of patients

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	75 (94,9)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$62,86 \pm 11,5$
Курящие, n (%)	6 (7,6)
Продолжительность заболевания с момента возникновения ФР, годы, $M \pm \sigma$	$10,9 \pm 12,9$
Продолжительность заболевания с момента появления симптомов, кроме ФР, годы, $M \pm \sigma$	$8,62 \pm 8,32$
Болезнь-специфические антитела, n (%):	
анти-Sc170	32 (40,5)
анти-CENP-B	14 (17,7)
анти-PmSc1	4 (5,1)
два класса*	8 (10,1)
не выявлено	21 (26,6)
Форма ССД, n (%):	
диффузная	41 (51,9)
лимитированная	35 (44,3)
без вовлечения кожи	3 (3,8)
Клинические проявления, n (%):	
ФР	77 (97,5)
дигитальные язвы	25 (31,6)
одышка	62 (78,5)
артралгии	47 (59,5)
артрит	28 (32,4)
дисфагия	42 (53,2)
ИЗЛ по данным КТВР, n (%)	53 (67,1)

*У 5 пациентов выявлены анти-CENP-B + анти-Sc170 и у 3 — анти-CENP-B + анти PmSc1.

При формировании древовидного алгоритма прогнозирования развития ИЗЛ у пациентов с ССД в качестве лучшего показателя для разделения была выбрана дистанция, пройденная в ТШХ ($p=0,001$). Так, ИЗЛ была обнаружена у всех 24 пациентов, преодолевших не более 320 м, и лишь у 8 (36,4%) из 22 больных, прошедших более 460 м. Признаки ИЗЛ были также выявлены у 18 (69,2%) из оставшихся 26 пациентов.

Прогнозирование развития распространенного ИЗЛ. Наличие распространенного ИЗЛ, определяемого как ИЗЛ с вовлечением более 20% паренхимы легких, значимо ассоциировалось с диффузной формой ССД и ССД без склеродермы, наличием одышки, анти-Sc170 и анти-PmSc1, показателями ФЖЕЛ и SpO_2 в покое, а также со всеми параметрами ТШХ (см. табл. 2).

Было сформировано также КД для прогнозирования наличия распространенного ИЗЛ (рис. 1). На первом уровне разделения в качестве лучшего показателя выбрано расстояние пройденное в ТШХ ($p<0,001$). Из 31 пациента, прошедшего более 440 м, распространенное ИЗЛ не обнаружено ни у одного пациента, но выявлено у 16 (84,2%) из 19 больных, прошедших менее 255 м. В подгруппе больных, преодолевших от 255 до 440 м, оказалось возможным дальнейшее разделение в зависимости от типов выявленных аутоантител ($p=0,006$). Среди 17 пациентов, не имевших болезнь-специфических аутоантител или имевших только антицентромерные антитела либо антитела двух классов, случаев распространенного ИЗЛ не было, но оно обнаружено у 7 (58,3%) из 12 пациентов, позитивных по анти-Sc170 или анти-PmSc1.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Связь ИЗЛ с клиническими, функциональными, лабораторными и инструментальными показателями
Table 2. Association of ILD with clinical, functional, laboratory and instrumental parameters

Показатель	ИЗЛ		p	Распространенное ИЗЛ		p
	есть (n=53)	нет (n=26)		есть (n=21)	нет (n=58)	
Женщины, n (%)	51 (96,2)	24 (92,3)	H/з	19 (90,5)	56 (96,6)	H/з
Курение, n (%)	4 (7,5)	2 (7,7)	H/з	2 (9,5)	4 (6,9)	H/з
Форма ССД, n (%): диффузная лимитированная без кожного поражения	30 (56,6) 20 (37,7) 3 (5,7)	11 (42,3) 15 (57,7) 0 (0)	H/з	14 (66,7) 5 (23,8) 2 (9,5)	27 (46,6) 30 (51,7) 1 (1,7)	0,026
Возраст, годы, M±σ	63,2±11,1	60,9±10,8	H/з	63,1±10,5	63,2±12,3	H/з
Длительность заболевания с момента возникновения ФР, годы, M±σ	10,5±13,1	11,7±12,7	H/з	11,3±2,47	13,5±1,81	H/з
Длительность заболевания с момента возникновения симптомов, кроме ФР, годы, M±σ	8,70±8,51	8,46±8,06	H/з	10,3±2,24	7,54±0,99	H/з
Одышка, n (%)	46 (86,8)	16 (61,5)	0,018	20 (95,2)	42 (72,4)	0,032
Артрит, n (%)	17 (32,1)	11 (42,3)	H/з	7 (33,3)	21 (36,2)	H/з
Артралгии, n (%)	34 (64,2)	13 (50,0)	H/з	15 (71,4)	32 (55,2)	H/з
Дисфагия, n (%)	29 (54,7)	13 (50,0)	H/з	12 (57,1)	30 (51,7)	H/з
Дигитальные язвы, n (%)	19 (35,8)	6 (23,1)	H/з	6 (28,6)	19 (32,8)	H/з
Специфические аутоантитела, n (%): анти-ScI70 анти-CENP-B анти-PmScI два класса не выявлено	25 (47,2) 4 (7,5) 4 (7,5) 7 (13,2) 13 (24,5)	7 (26,9) 10 (38,5) 0 (0) 1 (3,8) 8 (30,8)	0,003	16 (76,2) 1 (4,8) 1 (4,8) 2 (9,5) 1 (4,8)	16 (27,6) 13 (22,4) 3 (5,2) 6 (10,3) 20 (34,5)	<0,001
СДЛА, мм рт. ст., M±σ	36,0±13,5	32,8±14,8	H/з	34,9±11,0	35,0±14,9	H/з
ФЖЕЛ, % от должной, M±σ	85,6±23,3	104±17,9	0,002	81,0±23,7	95,6±22,0	0,019
ОФВ ₁ , % от должного, M±σ	85,4±21,9	97,9±18,0	0,023	83,4±20,9	91,7±21,4	H/з
DLCO, % от должной, M±σ	51,8±21,8	78,8±20,1	0,027	13,1±3,39	30,1±7,5	H/з
SpO ₂ в покое, %, M±σ	97,0±2,0	98,0±1,25	0,022	96,6±1,96	97,6±1,74	0,036
Расстояние в ТШХ, м, M±σ	364±120	461±80,4	<0,001	272±109	439±86,6	<0,001
SpO ₂ после ТШХ, %, M±σ	95,06±4,52	98,0±1,30	<0,001	92,7±5,17	97,1±2,82	<0,001
ТШХ, одышка по Боргу, баллы, M±σ	3,32±2,52	1,50±1,39	<0,001	4,67±2,65	2,02±1,81	<0,001

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с; н/з — различия не значимы.

Прогнозирование варианта ИЗЛ. В настоящем анализе были изучены связи между выявленным рентгенологическим паттерном ИЗЛ и основными клиническими, иммунологическими и инструментальными характеристиками. Не обнаружено значимых связей с полом, возрастом, клинической формой и длительностью течения ССД, клиническими проявлениями заболевания, кроме тяжести ФР. Наиболее тяжелые проявления (изъязвления, некрозы) наблюдались преимущественно у пациентов с фибротическим типом НСИП и с иными вариантами ИЗЛ (категория «Другие паттерны ИЗЛ» в табл. 3).

Отмечена связь ($p=0,033$) между типом ИЗЛ и наличием болезн-специфических аутоантител (иммунотипом; рис. 2). У пациентов с антителами к топоизомеразе I (анти-ScI70) чаще

выявлялся фибротический тип НСИП ($n=16$, 50%) и реже — клеточный ($n=4$, 12,5%). Не обнаружено ИЗЛ только у 7 (21,9%) пациентов. У больных с антицентромерными антителами (анти-CENP-B), напротив, в большинстве случаев ($n=10$, 71,4%) рентгенологических признаков ИЗЛ не наблюдалось. Из оставшихся пациентов у 2 имелся фибротический тип НСИП, у 1 — клеточный тип НСИП и еще у 1 — ОИП. У 2 из 4 позитивных по анти-PmScI пациентов диагностирована ОИП.

Обнаружены также значимые связи между характером рентгенологических изменений в легких и результатами капилляроскопии. Так, геморрагии при капилляроскопии у пациентов с НСИП наблюдались реже — в 2 (15,4%) из 13 случаев, — чем при других вариантах рентгенологической картины (41–80%), $p=0,045$

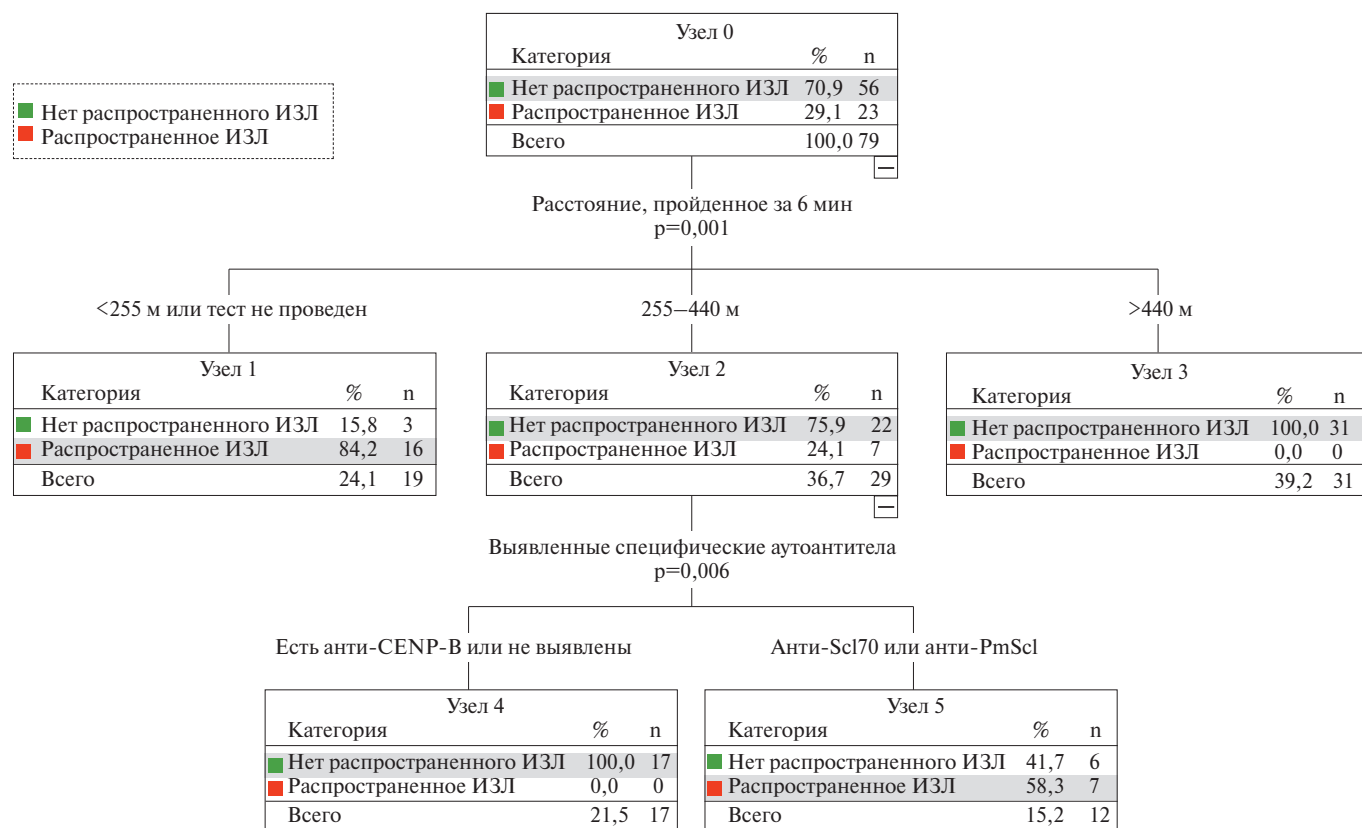


Рис. 1. Алгоритм прогнозирования развития распространенного ИЗЛ у пациентов с ССД. Серой заливкой выделены преобладающие подгруппы

Fig. 1. Algorithm for predicting the development of advanced ILD in patients with SSc. Dominant subgroups are highlighted by gray shading

Обсуждение. Ранняя диагностика и прогнозирование прогрессирования ИЗЛ у пациентов с ССД являются важнейшими предпосылками сохранения качества и продолжительности жизни, а также предупреждения потери трудоспособности.

В настоящем исследовании частота ИЗЛ по данным КТВР составила 69%, что весьма близко к ранее публиковавшимся данным, полученным при изучении крупных когорт (63–65%) [3, 10]. В нашем анализе не выявлено существенных различий по полу, возрасту, длительности заболевания. Как

Таблица 3. Характеристика различных вариантов ИЗЛ у пациентов с ССД
Table 3. Characteristics of the different variants of ILD in patients with SSc

Показатель	НСИП		ОИП (n=9)	Другие паттерны ИЗЛ (n=5)
	фибротический тип (n=27)	клеточный тип (n=12)		
Объем поражения, %	16,94±13,0	22,3±19,4	22,9±17,9	23,0±24,9
Жалобы на одышку, n (%)	24 (88,9)	10 (83,3)	7 (77,8)	5 (100,0)
ФЖЕЛ, % от должной	84,7±26,0	87,8±19,1	91,3±24,2	72,7±17,0
ОФВ ₁ , % от должного	86,4±24,1	82,4±20,2	92,5±21,1	72,9±12,6
DLCO, % от должной	59,8±17,6	42,0±28,8	49,1±12,1	57,0±0,0
СДЛА, мм рт. ст.	35,9±14,4	37,8±9,09	36,4±12,6	32,0±20,7
SpO ₂ в покое, %	97,0±1,73	96,6±2,4	97,22±2,17	97,2±2,49
Результаты ТШХ:				
расстояние, м	367±123	381±84,2	316±140	386±144
снижение SpO ₂ после нагрузки, %	1,58±2,35	2,20±3,05	5,13±5,22	4,00±4,12
одышка по Боргу после нагрузки, баллы	3,19±2,4	3,08±1,93	3,67±2,87	4,00±4,12

Данные представлены как M±σ, если не указано иначе.

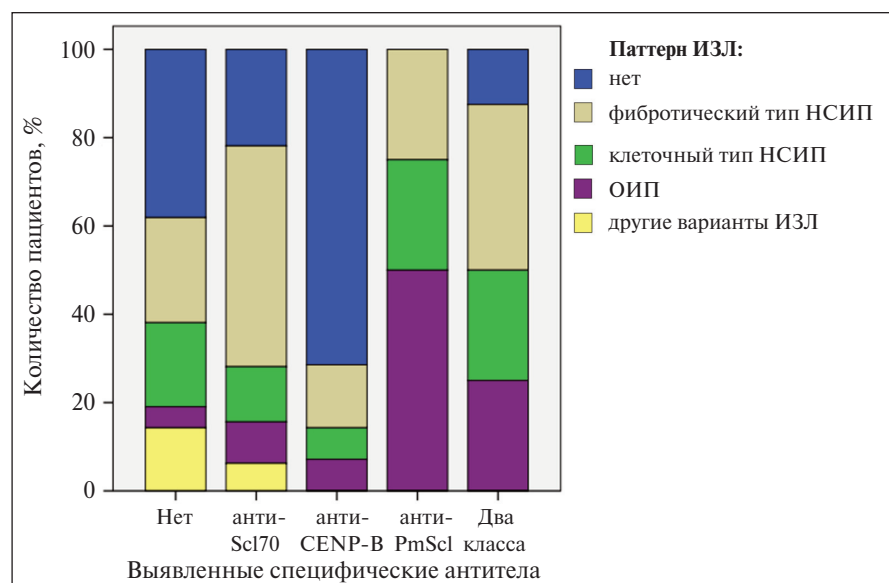


Рис. 2. Связь между типом ИЗЛ и вариантами аутоантител, характерных для ССД

Fig. 2. Relationship between ILD type and autoantibody variants characteristic of SSc

и в предшествующих исследованиях, наиболее частыми рентгенологическими паттернами поражения легких были НСИП и ОИП [11]. Клинико-иммунологические ассоциации при ССД широко обсуждались в зарубежной и отечественной литературе [12, 13]. Особенность нашего исследования состояла в том, что тестировались только три типа болезнь-специфических аутоантител: анти-Sc170, анти-CENP-B и анти-PmScl. В результате специфические аутоантитела не обнаружены у 23,4% пациентов. В действительности спектр известных аутоантител, характерных для ССД, значительно шире. К ним относятся антитела к РНК-полимеразе III, к рибонуклеопротеидам U1 и U3, а также к ядерным антигенам Th/To, NOR90 и Ku. В целом выявление данных антител считается возможным в 90–95% случаев. [14] Таким образом, подгруппа, в которой в настоящем исследовании не обнаружено специфических антител, по-видимому, представлена преимущественно пациентами, имеющими аутоантитела, тестирование на которые не проводилось.

На сегодняшний день наиболее чувствительный и специфичный метод диагностики легочного поражения при ССД – КТВР. Другие методы, основанные на анализе клинических симптомов, данных функциональных исследований, вероятно, имеют существенно меньшую точность. Так, на крупной одноцентровой когорте (145 пациентов с ССД) была продемонстрирована недостаточная эффективность тестирования функции внешнего дыхания для выявления ИЗЛ [10]. По данным масштабного анализа Канадской группы по изучению ССД, крепитация в легких выслушивалась лишь у 26% лиц с подтвержденной ИЗЛ [3]. При исследовании цюрихской когорты пациентов не отмечено связи ИЗЛ с одышкой. Только у 64 из 145 пациентов было диагностировано ИЗЛ, однако одышка имела у 117 больных. При этом функциональный класс одышки не был связан с тяжестью поражения легких [10].

Изучавшиеся нами клинические показатели также оказались недостаточно эффективными для прогнозирования наличия ИЗЛ. Была выявлена лишь довольно слабая связь ИЗЛ с жалобами на одышку. У 13,2% пациентов с ИЗЛ

одышка отсутствовала. При этом она наблюдалась у большинства больных без ИЗЛ (61,5%). Не удалось установить связи между наличием легочного поражения и клинической формой ССД. Одышка отмечена у 86,7% больных с ИЗЛ и у 61,5% без него. Это означает, что нет оснований отказываться от поиска легочного поражения у пациентов без одышки и у больных с лимитированной формой ССД.

Наиболее перспективными предикторами развития ИЗЛ оказались наличие аутоантител, отличных от антицентромерных, показатели ТШХ, а также SpO₂, функции внешнего дыхания, в том числе DLCO.

При выборе лечения легочного поражения у пациента с ССД большое значение имеют распространенность и скорость прогрессирования процесса. С этой точки зрения необходимо различать распространенное (объем поражения более 20%) и нераспространенное ИЗЛ.

В нашем исследовании обнаружена связь распространенного ИЗЛ с клинической формой ССД, жалобами на одышку, SpO₂, показателями функции внешнего дыхания, в том числе DLCO. Однако наиболее сильные ассоциации продемонстрировали показатели ТШХ и профиль выявленных аутоантител. Поэтому при формировании КД именно эти переменные были отобраны алгоритмом для эффективного разделения пациентов по риску наличия распространенного ИЗЛ.

Согласно полученному КД, к группе наименьшего риска развития распространенного ИЗЛ можно отнести пациентов, способных пройти в ТШХ более 440 м, а также пациентов, прошедших не менее 255 м и не имеющих анти-Sc170 и анти-PmScl. В нашей популяции ни у одного из таких пациентов не было распространенного поражения.

С учетом полученных данных можно предложить клинический алгоритм обследования пациентов с ССД для выявления распространенного ИЗЛ. По-видимому, следует считать крайне желательным проведение ТШХ и иммунологического типирования у всех больных с диагностированной ССД. У пациентов, прошедших в ТШХ более 460 м, повторная КТВР (если она уже выполнялась в рамках первичной диагностики ССД) представляется нецелесообразной. У остальных пациентов она может оказаться полезной для выявления интерстициального поражения. При дальнейшем наблюдении повторное проведение КТВР оправдано в первую очередь у больных, у которых дистанция в ТШХ составила не более 225 м, а также у пациентов, которые смогли пройти не более 440 м и имеют антитела к топоизомеразе I или анти-PmScl.

В нашем исследовании установлены значимые ассоциации между рентгенологическим типом ИЗЛ и спектром выявленных аутоантител. Так, наличие анти-Sc170 в большинстве случаев сочеталось с фибротическим типом НСИП. При других иммунотипах этот рентгенологический паттерн наблюдался реже. У большинства пациентов с антицентромерными антителами при отсутствии антител других классов ИЗЛ не обнаружено. Однако сила установленных связей не позволяет с уверенностью прогнозировать рентгенологический

тип по иммунотипу, и клиническая значимость найденных ассоциаций в настоящий момент неясна.

Заключение. Данные ТШХ в сочетании с результатами исследования на болезнь-специфические аутоантитела поз-

воляют с высокой точностью прогнозировать как наличие ИЗЛ, так и его распространенность. Это делает целесообразным включение данных показателей в алгоритм обследования и наблюдения пациентов с ССД.

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

1. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1;177(11):1248-54. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC. Epub 2008 Mar 27.
2. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019 Apr 18;11:257-273. doi: 10.2147/CLEP.S191418. eCollection 2019.
3. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M; Canadian Scleroderma Research Group. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):519-24. doi: 10.1002/acr.21583.
4. Lumetti F, Barone L, Alfieri C, et al. Quality of life and functional disability in patients with interstitial lung disease related to Systemic Sclerosis. *Acta Biomed*. 2015 Sep 14;86(2):142-8.
5. Zhou Z, Fan Y, Thomason D, et al. Economic Burden of Illness Among Commercially Insured Patients with Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease in the USA: A Claims Data Analysis. *Adv Ther*. 2019 May;36(5):1100-1113. doi: 10.1007/s12325-019-00929-2. Epub 2019 Mar 30.
6. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1809-15. doi: 10.1136/ard.2009.114264. Epub 2010 Jun 15.
7. Aragona CO, Versace AG, Ioppolo C, et al. Emerging Evidence and Treatment Perspectives from Randomized Clinical Trials in Systemic Sclerosis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Biomedicines*. 2022 Feb 21;10(2):504. doi: 10.3390/biomedicines10020504.
8. 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.
9. Wittram C, Mark EJ, McLoud TC. CT-histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics*. 2003 Sep-Oct;23(5):1057-71. doi: 10.1148/rg.235035702.
10. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Dec;67(12):3256-61. doi: 10.1002/art.39405.
11. Rutka K, Garkowski A, Karaszewska K, Łebkowska U. Imaging in Diagnosis of Systemic Sclerosis. *J Clin Med*. 2021 Jan 12;10(2):248. doi: 10.3390/jcm10020248.
12. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99. [Anan'eva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic scleroderma: spectrum, clinical associations and prognostic value. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):86-99. (In Russ.)].
13. Yang C, Tang S, Zhu D, et al. Classical Disease-Specific Autoantibodies in Systemic Sclerosis: Clinical Features, Gene Susceptibility, and Disease Stratification. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Nov 19;7:587773. doi: 10.3389/fmed.2020.587773. eCollection 2020.
14. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Feb;58(1):40-51. doi: 10.1007/s12016-018-8718-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.04.2023/11.06.2023/14.06.2023

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.

Хорольский Д.В. <https://orcid.org/0000-0001-5357-804X>

Клименко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Першина Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>

Бабадаева Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-0652-2884>

Кондрашов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

Шостак Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Михеева Е.П. <https://orcid.org/0009-0003-4517-8435>

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

Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота, структура, факторы риска

Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С., Коротаева Т.В., Глухова С.И.

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

Цель исследования — изучить частоту, структуру и факторы риска коморбидных инфекций (КИ) у больных спондилоартритами (СпА). **Материал и методы.** В исследование включено 332 пациента со СпА. Больные были опрошены врачом-исследователем, дополнительную информацию получали из медицинской документации.

Результаты и обсуждение. Ведущее место в структуре КИ занимали инфекции дыхательных путей (ДП) и ЛОР-органов. У 42% больных отмечено обострение СпА после перенесенной КИ, у 83 пациентов — более тяжелое течение КИ на фоне СпА. Документировано 63 случая серьезных КИ (СКИ), 63,5% из них — инфекции ДП и ЛОР-органов. Предикторами развития инфекций нижних ДП (НДП) и ЛОР-органов являлись применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в целом (отношение шансов, ОШ 2,018; 95% доверительный интервал, ДИ 1,221–3,335; $p=0,006$ и ОШ 1,761; 95% ДИ 1,1–2,819 соответственно; $p=0,018$) и ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) в частности (ОШ 2,376; 95% ДИ 1,417–3,983; $p=0,001$ и ОШ 1,833; 95% ДИ 1,123–2,994; $p=0,015$), а также продолжительность заболевания более 5 лет (ОШ 1,774; 95% ДИ 1,034–3,042; $p=0,037$ и ОШ 2,22; 95% ДИ 1,378–3,576; $p=0,001$). Риск развития инфекций НДП был выше при наличии хронического заболевания легких (ОШ 3,673; 95% ДИ 1,602–8,425; $p=0,002$) и индекса коморбидности Чарльсона ≥ 1 (ОШ 2,381; 95% ДИ 1,439–3,94; $p=0,001$), риск развития инфекций ЛОР-органов — при использовании >1 ГИБП (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,199–4,804; $p=0,013$) и длительности терапии метотрексатом более 5 лет (ОШ 2,478; 95% ДИ 1,053–5,831; $p=0,038$). Факторами риска развития СКИ были применение ГИБП в целом (ОШ 1,941; 95% ДИ 1,063–3,545; $p=0,031$) и иФНО α в частности (ОШ 2,246; 95% ДИ 1,218–4,139; $p=0,01$).

Заключение. Проблема КИ при СпА является весьма актуальной. У подавляющего числа больных СпА необходимо проводить вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа.

Ключевые слова: спондилоартриты; коморбидные инфекции; инфекции дыхательных путей; инфекции ЛОР-органов; герпесвирусные инфекции; микозы; иммуносупрессивная терапия; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Борис Сергеевич Белов: belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС, Коротаева ТВ, Глухова СИ. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота, структура, факторы риска. Современная ревматология. 2023;17(4):64–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-64-70

Comorbid infections in patients with spondyloarthritis: frequency, structure and risk factors

Baranova M.M., Muravyeva N.V., Belov B.S., Korotaeva T.V., Glukhova S.I.

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

Objective: To investigate the frequency, structure, and risk factors of comorbid infections (CI) in patients with spondyloarthritis (SpA).

Material and methods. The study included 332 patients with SpA. Patients were interviewed by the investigating physician, and additional information was obtained from medical records.

Results and discussion. Respiratory tract (RT) and ear, nose, and throat (ENT) infections ranked first in the structure of CI. Exacerbation of SpA after CI was found in 42% of patients, and more severe CI against the background of SpA was found in 83 patients. 63 cases of severe CI (SCI) were documented, 63.5% of which were infections of the RT and ENT organs. Predictors for the development of lower RT (LRT) and ENT organ infections were the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) in general (odds ratio, OR 2.018; 95% confidence interval, CI 1.221–3.335; $p=0.006$ and OR 1.761; 95% CI 1.1–2.819, respectively; $p=0.018$) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors in particular (OR 2.376; 95% CI 1.417–3.983; $p=0.001$ and OR 1.833; 95% CI 1.123–2.994; $p=0.015$), and disease duration of more than 5 years (OR 1.774; 95% CI 1.034–3.042; $p=0.037$ and OR 2.22; 95% CI 1.378–3.576; $p=0.001$). The risk of developing LRT infection was higher in the presence of chronic lung disease (OR 3.673; 95% CI 1.602–8.425; $p=0.002$) and Charlsson Comorbidity Index ≥ 1 (OR 2.381; 95% CI 1.439–3.94; $p=0.001$), risk of developing ENT organ infections — with the use of >1 bDMARD (OR 2.4; 95% CI 1.199–4.804; $p=0.013$) and duration of methotrexate therapy over 5 years (OR 2.478; 95% CI 1.053–5.831; $p=0.038$). Risk factors for the development of SCI were the use of bDMARDs in general (OR 1.941; 95% CI 1.063–3.545; $p=0.031$) and TNF α in particular (OR 2.246; 95% CI 1.218–4.139; $p=0.01$).

Conclusion. The problem of CI in SpA is of great importance. The vast majority of patients with SpA should be vaccinated against pneumococcal infection and influenza.

Key words: spondyloarthritis; comorbid infections; respiratory infections; infections of ENT organs; herpesvirus infections; mycoses; immuno-suppressive therapy; biologic disease-modifying antirheumatic drugs.

Contact: Boris Sergeyevich Belov: belovbor@yandex.ru

For reference: Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, Korotaeva TV, Glukhova SI. Comorbid infections in patients with spondyloarthritis: frequency, structure and risk factors. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(4):64–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-64-70

Спондилоартриты (СпА) — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями. Согласно современной номенклатуре, она включает анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), СпА, ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), реактивный артрит, аксиальный и периферический СпА, соответствующие классификационным критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) [1, 2]. Значительный прогресс в изучении этих заболеваний в последнее десятилетие, совершенствование методов диагностики и лечения, в том числе широкое внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), привели к необходимости изучения проблемы инфекционных заболеваний у больных СпА с точки зрения не только их триггерной или патогенетической роли, но и безопасности проводимой терапии [3].

По данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), выполненного Р. Wang и соавт. [4], коморбидные инфекции (КИ) были наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) у больных АС при лечении ингибиторами интерлейкина (иИЛ) 17. В другом систематическом обзоре и метаанализе РКИ, опубликованном в 2016 г., показано значимое увеличение числа случаев любых инфекций (20%), серьезных инфекций (40%) и туберкулеза (ТБ, 250%) на фоне применения ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) у больных ревматоидным артритом, АС и ПсА [5]. Вместе с тем более поздний метаанализ не продемонстрировал значимого роста числа серьезных инфекционных осложнений (отношение шансов, ОШ 1,59; 95% доверительный интервал, ДИ 0,63–4,01), а также риска прекращения лечения из-за НЯ (ОШ 1,55; 95% ДИ 0,95–2,54) у больных АС, находящихся на лечении иФНО α , по сравнению с группой плацебо [6].

Учитывая противоречивость имеющихся зарубежных данных, представляется необходимым проведение российского исследования, направленного на изучение КИ у больных СпА, получающих современную антиревматическую терапию.

Цель исследования — изучить частоту и структуру КИ у больных СпА, а также факторы, ассоциированные с развитием КИ.

Материал и методы. В исследование включено 332 пациента (190 мужчин, 142 женщины, средний возраст — $39,5 \pm 12,1$ года), наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2020–2022 гг. Больные были опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты. При необходимости дополнительную информацию получали из медицинской документации.

Исследование одобрено Комитетом по этике НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 20 от 17.12.2020). Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

У 206 больных диагностирован АС, у 98 — ПсА, у 26 — недифференцированный СпА, у 2 — СпА, ассоциированный с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Медиана (Ме) длительности заболевания составила 9 [4; 16] лет. 60% опрошенных никогда не курили. На момент включения в исследование у 157 больных индекс коморбидности Чарлсона [7] был равен 0, у 79 — 1, у 37 — 2, у 59 — ≥ 3 .

Таблица 1. Коморбидная патология у больных СпА
Table 1. Comorbid pathology in patients with SpA

Коморбидные заболевания	n
Хронические заболевания легких:	
хронический обструктивный бронхит	13
бронхиальная астма	12
Сердечно-сосудистые заболевания:	
гипертоническая болезнь	73
ИБС (в том числе инфаркт миокарда в анамнезе)	13 (3)
хроническая сердечная недостаточность	9
нарушение ритма сердца	4
Заболевания нервной системы:	
ОНМК в анамнезе	6
мигрень	1
Хронические заболевания органов пищеварения:	
язвенная болезнь желудка/ДПК	42
хронический холецистит	25
хронический гастрит	17
хронический колит	6
хронический панкреатит	5
Заболевания мочеполовой системы:	
мочекаменная болезнь	26
хроническая болезнь почек	9
заболевания предстательной железы	8
заболевания матки и придатков	7
Заболевания эндокринной системы:	
заболевания щитовидной железы	12
сахарный диабет	11
Злокачественные новообразования в анамнезе	4
Болезни кожи (за исключением псориаза)	10

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ДПК — двенадцатиперстная кишка.

Таблица 2. Терапия, проводившаяся у больных СпА, по данным анамнеза
Table 2. Therapy in patients with SpA, according to the anamnesis

Препарат	Длительность терапии, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	n
СУЛЬФ	9 [3; 24]	199
МТ	12 [4; 36]	180
ЛЕФ	6 [4; 13]	39
ГК	6 [2; 30]	108
иФНО α	19 [8; 47]	89
иИЛ17	8 [4; 12]	27
иИЛ12/23	12 [7,5; 18]	4

Примечание. МТ — метотрексат; ЛЕФ — лефлуномид.

В табл. 1 представлена коморбидная патология, выявленная у больных СпА, включенных в исследование, в табл. 2 — терапия, которую получали пациенты.

Монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) проводилась 56 больным. По данным анамнеза, один базисный противовоспалительный препарат (БПВП) получали 143 пациента, два — 102, три — 24, комби-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Клиническая характеристика больных СпА, получавших различную антиревматическую терапию
Table 3. Clinical characteristics of SpA patients receiving various antirheumatic therapy

Показатель	1-я группа, ГИБП±БПВП/ГК (n=102)	2-я группа, БПВП±ГК (n=118)	3-я группа НПВП±СУЛЬФ (n=112)
АС/ПсА/недифференцированный СпА/СпА, ассоциированный с ВЗК, n	64/36/1/1	65/41/11/1	77/21/14/0
Мужчины/женщины, n	58/44	58/60	74/38
Возраст, годы, М±σ	38,0±11,8	41,4±12,3	38,9±12,0
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [7; 18]	6 [3; 12]	8 [4; 15]
Курение, n (%)	38 (37,3)	40 (33,9)	55 (49,1)
Индекс коморбидности Чарлсона, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 1]	1 [0; 2]	1 [0; 2]

нированную терапию двумя БПВП – 22. Наиболее часто назначаемым БПВП (у 60% больных) был сульфасалазин (СУЛЬФ). Глюкокортикоиды (ГК) использовали 32,5% пациентов: у 41 из них доза составила $\leq 7,5$ мг/сут, у 60 – $\geq 7,5$ мг/сут (в том числе у 2 – ≥ 30 мг/сут) в пересчете на преднизолон, 7 больных не смогли указать дозу препарата. ГИБП применяли 102 пациента, Ме длительности терапии составила 18 [9; 42] мес. При этом один ГИБП получали 63 пациента, два – 22, три – 9, четыре – 5, пять – 2 и шесть – 1. Наиболее часто назначались иФНОα. Комбинированная терапия БПВП и ГИБП проводилась 55% пациентам. Три больных до назначения ГИБП не принимали ни БПВП, ни ГК.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Оценка связи между различными факторами и КИ проводилась с применением критерия Пирсона χ^2 и с дальнейшим построением графиков форрест-плот. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Несомненный интерес представляло изучение влияния различных видов антиревматической терапии на частоту и структуру КИ. С этой целью нами выделены три группы пациентов. В 1-ю группу вошли больные, получавшие комбинированную иммуносупрессивную терапию, характеризующуюся, по данным литературы, наибольшей частотой КИ (ГИБП±БПВП/ГК). Во 2-ю группу (БПВП±ГК) включены пациенты, использовавшие МТ и/или ЛЕФ в качестве монотерапии или в комбинации с ГК, а также больные, получавшие СУЛЬФ в комбинации с ГК, т. е. лекарственные схемы, которым присуща сравнительно меньшая частота инфекционных НЯ. Пациенты 3-й группы принимали НПВП±СУЛЬФ, не вызывающие инфекционных НЯ. Иную антиревматическую терапию больные этой группы не получали. Клиническая характеристика пациентов трех групп представлена в табл. 3.

Среди пациентов 1-й и 3-й групп преобладали мужчины. Длительность заболевания в 1-й группе была значимо больше, чем во 2-й и 3-й группах ($p < 0,001$ для обеих групп), но не различалась во 2-й и 3-й группах ($p \geq 0,05$). Большинство пациентов во всех трех группах никогда не курили. Значимых различий по возрасту и индексу коморбидности Чарлсона между группами не выявлено ($p \geq 0,05$).

Частота и структура КИ у больных СпА отражены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, ведущее место в структуре КИ занимали инфекции дыхательных путей (ДП) и ЛОР-органов, второе – герпесвирусные инфекции, третье – микозы. В 10 случаях герпесвирусные инфекции были обусловлены вирусом опоясывающего герпеса (Herpes zoster, HZ), 1 пациент перенес инфекционный мононуклеоз, остальные случаи были вызваны вирусом простого герпеса. Микозы были представлены главным образом грибковыми инфекциями кожи, слизистых оболочек и ногтей. У 1 пациента, согласно выписке из истории болезни, была диагностирована микст-пневмония – внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, ассоциированная с COVID-19, осложнившаяся бактериально-грибковой инфекцией (*Klebsiella pneumoniae* 10^8 + *Candida* 10^4). Грибковые инфекции при АС встречались значимо чаще, чем при ПсА ($p=0,034$), частота других КИ при этих нозологиях не различалась. У 2 пациентов, получавших инфликсимаб (ИНФ), а также у 1 больной, находившейся на монотерапии НПВП, был документирован ТБ: 2 случая инфильтративного ТБ легких, 1 случай ТБ внутригрудных лимфатических узлов. Еще в 5 наблюдениях на основании положительного результата Диаскинтеста и отсутствия специфических изменений в легких по данным компьютерной томографии диагностирована латентная туберкулезная инфекция.

При оценке частоты и структуры КИ у больных СпА в зависимости от проводимой терапии получены следующие результаты. Ведущее место в трех группах занимали инфекции ДП и ЛОР-органов. Частые ОРВИ (более 3 раз в год) на фоне СпА встречались значимо чаще у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию ($p=0,00045$ при сравнении 1-й и 2-й групп и $p=0,03$ при сравнении 2-й и 3-й групп). Инфекции ЛОР-органов значимо чаще возникали в группе больных, имевших в анамнезе лечение ГИБП, по сравнению с пациентами, не использовавшими эти препараты ($p=0,003$). Частота инфекций нижних ДП (НДП) в 1-й группе превышала таковую в двух других группах более чем на 10% (1-я и 2-я группы – $p=0,013$, 1-я и 3-я группы – $p=0,025$). Второе место во всех группах принадлежало герпесвирусным инфекциям, причем частота HZ у пациентов 1-й группы была значимо выше, чем у больных СпА, не получавших ГИБП ($p=0,04$ при сравнении 1-й и 3-й групп). Третье место по частоте в 1-й и 3-й группах занимали микозы, во 2-й группе микозы и инфекции мочевыводящих путей встречались практически с одинаковой частотой.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Частота и структура КИ у больных СпА, n (%)
Table 4. Frequency and structure of CI in patients with SpA, n (%)

КИ	Всего	1-я группа, ГИБП±БПВП/ГК (n=102)	2-я группа, БПВП±ГК (n=118)	3-я группа, НПВП±СУЛЬФ (n=112)
ОРВИ	264 (79,5)	80 (78,4)	96 (81,4)	88 (78,6)
ОРВИ > 3 раз в год	69 (20,8)	31 (30,4)	27 (22,9)	11 (9,8)
Грипп	61 (18,4)	22 (21,6)	17 (14,4)	22 (19,6)
Тонзиллит	103 (31,0)	42 (41,2)	37 (31,4)	24 (21,4)
Синусит	51 (15,4)	17 (16,7)	18 (15,3)	16 (14,3)
Отит	37 (11,1)	14 (13,7)	12 (10,2)	11 (9,8)
Пневмония	51 (15,4)	19 (18,6)	17 (14,4)	15 (13,4)
Острый бронхит	52 (15,7)	24 (23,5)	12 (10,2)	16 (14,3)
COVID-19	76 (22,9)	22 (21,6)	30 (25,4)	24 (21,4)
Герпесвирусные инфекции	163 (49,0)	48 (47,1)	61 (51,7)	54 (48,2)
Опоясывающий герпес	10 (3,0)	6 (5,9)	3 (2,5)	1 (0,9)
Микозы	75 (22,6)	26 (25,5)	23 (19,5)	26 (23,2)
Инфекции мочевыводящих путей	58 (17,5)	19 (18,6)	24 (20,3)	15 (13,4)
Инфекции глаз (конъюнктивит, блефарит)	53 (16,0)	18 (17,7)	18 (15,3)	17 (15,2)
Инфекции половых органов	25 (7,5)	9 (8,8)	7 (5,9)	9 (8,0)
Инфекции кожи	22 (6,6)	11 (10,8)	6 (5,1)	5 (4,5)
Кишечные инфекции	21 (6,3)	6 (5,9)	9 (7,6)	6 (5,4)
ТБ и латентная туберкулезная инфекция	8 (2,4)	4 (3,9)	0	4 (3,6)
Хронический гепатит В	2 (0,6)	0	2 (1,7)	0
Хронический гепатит С	5 (1,5)	2 (1,9)	0	3 (2,7)
Другие	9 (2,7)	3 (2,9)	2 (1,7)	4 (3,6)

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.

Однофакторный анализ показал, что продолжительность заболевания более 5 лет, применение ГИБП в целом и иФНОа в частности являлись значимыми предикторами развития инфекций как НДП, так и ЛОР-органов. Более того, с риском развития инфекций НДП ассоциировались наличие хронического заболевания легких и индекс коморбидности Чарлсона ≥ 1 , с риском развития инфекций ЛОР-органов – использование более 1 ГИБП и длительность терапии МТ более 5 лет (рис. 1, 2).

Кроме того, большая продолжительность заболевания была связана с риском развития герпесвирусных инфекций (ОШ 1,988; 95% ДИ 1,247–3,168; $p=0,004$), инфекций глаз (ОШ 2,817; 95% ДИ 1,321–6,008; $p=0,007$), инфекций кожи (ОШ 11,55; 95% ДИ 1,533–87,027; $p=0,018$). Риск возникновения герпесвирусных инфекций был выше у больных с коморбидными состояниями (ОШ 1,715; 95% ДИ 1,11–2,649; $p=0,015$), инфекций кожи – у больных, получавших терапию несколькими БПВП как последовательно, так и в комбинации (ОШ 2,518; 95% ДИ 1,044–6,076; $p=0,04$), кишечных ин-

фекций – у пациентов, применявших иФНОа (ОШ 35,575; 95% ДИ 1,982–638,409; $p=0,015$).

У 53 пациентов были зарегистрированы 63 случая серьезных КИ (СКИ), т. е. инфекций, потребовавших госпитализации или внутривенного введения антибиотиков (рис. 3).

В 63,5% случаев СКИ были представлены инфекциями ДП и ЛОР-органов. У 21 больного отмечалась пневмония (в том числе у 12 она была вызвана инфекцией SARS-CoV-2), у 9 – острый тонзиллит, у 5 – острый синусит, по 2 пациента имели острый бронхит и отит, 1 – инфекцию SARS-CoV-2 без поражения легких.

У пациентов, получавших ГИБП, выявлено значимо большее число случаев СКИ по сравнению с пациентами, которым такая терапия не проводилась (22,5 и 13% соответственно; $p=0,038$). Применение ГИБП в целом и иФНОа в частности было независимым фактором риска развития СКИ (рис. 4).

Об обострении СпА после перенесенной КИ сообщили 42% больных, о более тяжелом течении привычных (сезонных)

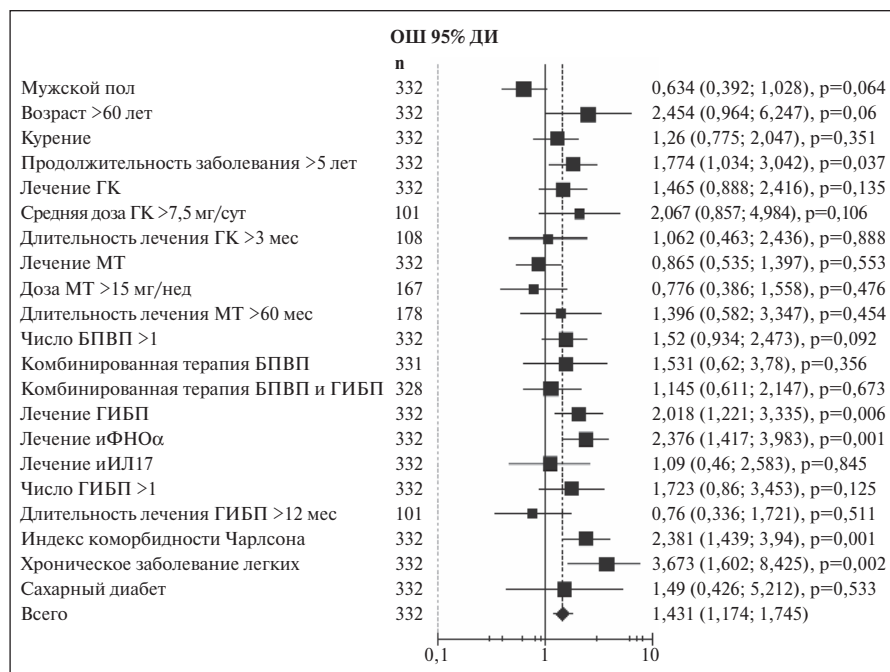


Рис. 1. Факторы риска развития инфекций НДП
Fig. 1. Risk factors for developing LRT infections

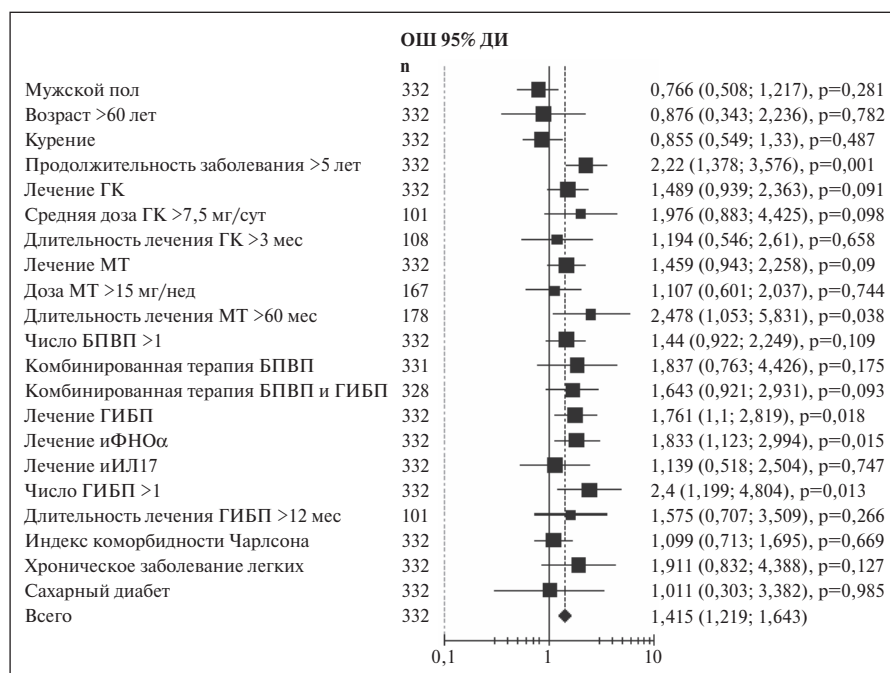


Рис. 2. Факторы риска развития инфекций ЛОР-органов
Fig. 2. Risk factors for the development of ENT infections

инфекций — 83 пациента; у 26 больных из-за развившихся КИ была изменена терапия. Следует подчеркнуть, что только 13 пациентов были привиты против пневмококковой инфекции, 27 проводилась ежегодная вакцинация против гриппа.

Обсуждение. Полученные данные показывают, что лидирующее место в структуре КИ у больных СпА занимают инфекции ДП и ЛОР-органов. Это подтверждается и ре-

зультатами ряда зарубежных исследований [8–10]. Кроме того, частота инфекций указанной локализации при назначении ГИБП была значимо выше, чем у больных, которые не получали эти препараты, что согласуется с данными других авторов. В частности, в метаанализе, выполненном китайскими учеными, риск инфекций верхних ДП у больных СпА, получавших ГИБП и таргетные БПВП, в целом был повышен в 1,17 раза, а у пациентов с аксиальным СпА на фоне терапии иФНОα — в 1,37 раза [11]. В другом исследовании использование ИНФ у больных СпА являлось независимым фактором риска развития внебольничной пневмонии, требующей госпитализации (относительный риск, ОР 2,55; $p=0,04$), в то время как связи между лечением БПВП и развитием тяжелой внебольничной пневмонии не выявлено [12]. По данным N. Frede и соавт. [13], возникновение инфекций НДП было связано с хроническим заболеванием легких (ОР 17,44; $p=0,006$), что также продемонстрировано в нашем исследовании. Другим фактором риска инфекций НДП являлось число применявшихся ГИБП (ОР 1,72; $p=0,017$), в нашей же работе данный фактор ассоциировался с развитием инфекций ЛОР-органов.

Вместе с тем проведенное исследование показало крайне низкий охват вакцинацией против пневмококковой инфекции и гриппа у больных СпА. При этом наш опыт и результаты исследований зарубежных авторов свидетельствуют о том, что вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа является безопасной, иммуногенной и эффективной и ее следует настоятельно рекомендовать большинству пациентов ревматологического профиля, в том числе больным СпА. Этот тезис особенно актуален для тех пациентов, которым планируется или уже проводится терапия ГИБП [14–16].

Не установлено взаимосвязи возникновения двух других ведущих КИ (герпесвирусных инфекций и микозов) с терапией, которую получали пациенты.

В ранее проведенных исследованиях отмечено нарастание риска НЗ у больных СпА, леченных МТ, ГК, иФНОα [17–19]. В то же время следует помнить о потенциальном риске развития грибковых инфекций при назначении иИЛ17 [20].

В нашей работе факторами риска возникновения некоторых КИ также являлись большая продолжительность СпА и коморбидные заболевания. Вместе с тем некоторые авторы указанные ассоциации не подтверждают [21].

В работе L. Quartuccio и соавт. [22] наиболее частыми СКИ у больных РА, ПсА/тяжелым псориазом и АС, получающих ГИБП, были инфекции ДП, встречавшиеся в 53,5; 35,4 и 37,5% случаев соответственно. Продемонстрирована связь между значением индекса коморбидности Чарлсона (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,19–1,52; $p < 0,0001$) и риском развития СКИ; в нашем исследовании указанный фактор ассоциировался с развитием инфекций НДП. По данным итальянских авторов, значимыми предикторами СКИ у больных СпА, леченных иФНОα, были прием ГК ($p = 0,012$), возраст на момент начала терапии иФНОα ($p = 0,03$), число сопутствующих заболеваний ($p < 0,001$), мужской пол ($p = 0,012$) [8]. Согласно нашему исследованию, фактором риска развития СКИ было только применение ГИБП (в частности, иФНОα).

Заключение. Таким образом, проблема КИ при СпА является весьма актуальной. Полученные данные убедительно свидетельствуют о нарастании частоты КИ у больных СпА, получавших иммуносупрессивную терапию, особенно ГИБП. Учитывая главенствующую роль инфекций ДП и ЛОР-органов в структуре КИ в целом и СКИ в частности, у этой когорты пациентов необходимо проводить вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа. Данный подход будет способствовать предупреждению возможных инфекционных осложнений и, следовательно, повышению эффективности антиревматической терапии.

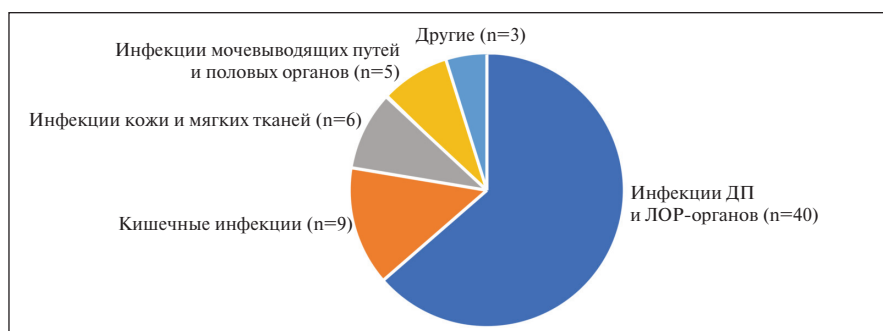


Рис. 3. Структура СКИ у больных СпА
Fig. 3. The structure of SCI in patients with SpA

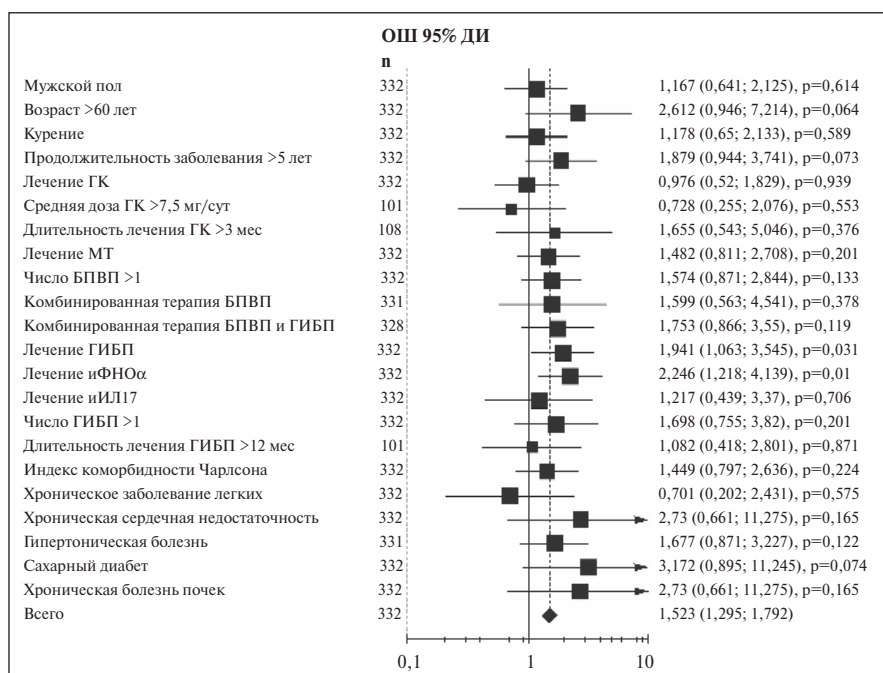


Рис. 4. Факторы риска развития СКИ у больных СпА
Fig. 4. Risk factors for the development of SCI in patients with SpA

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84-88. [Erdes SF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91(5):84-88. (In Russ.)].
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
3. Белов БС, Шубин СВ, Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Реактивные артриты. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4): 414-420.

- [Belov BS, Shubin SV, Balabanova RM, Erdes SF. Reactive arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2015;53(4):414-420. (In Russ.)].
4. Wang P, Zhang S, Hu B, et al. Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug;40(8): 3053-3065. doi: 10.1007/s10067-020-05545-y. Epub 2021 Jan 12.
5. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(sup1):11-34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783.
6. Hou LQ, Jiang GX, Chen YF, et al.

- The Comparative Safety of TNF Inhibitors in Ankylosing Spondylitis—a Meta-Analysis Update of 14 Randomized Controlled Trials. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Apr;54(2):234-243. doi: 10.1007/s12016-017-8623-6.
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
8. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sebastiani M, et al; GISEA group. Rate of serious infections in spondyloarthropathy patients treated with anti-tumour necrosis factor drugs: A survey from the Italian registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jul-Aug;37(4):649-655. Epub 2019 Feb 11.
9. Combe B, Rahman P, Kameda H, et al.

- Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020 Jan 21; 22(1):14. doi: 10.1186/s13075-020-2099-0. 10. Perez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Perez-Zafra B, et al. BIOBADASER Study Group. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: Incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*. 2011 Nov 12;137(12): 533-40. doi: 10.1016/j.medcli.2010.11.032. Epub 2011 Apr 22.
11. Hu L, Man S, Ji X, et al. Risk of infections of biological and targeted drugs in patients with spondyloarthritis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Apr 20;135(8):911-919. doi: 10.1097/CM9.0000000000001928.
12. Chung HY, Tam LS, Chan SCW, et al. Hong Kong Society of Rheumatology. Risk of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in patients with spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Oct 13;12:1759720X20962618. doi: 10.1177/1759720X20962618. eCollection 2020.
13. Frede N, Rieger E, Lorenzetti R, et al. Respiratory tract infections and risk factors for infection in a cohort of 330 patients with axial spondyloarthritis or psoriatic arthritis. *Front Immunol*. 2022 Oct 26;13:1040725. doi: 10.3389/fimmu.2022.1040725. eCollection 2022.
14. Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС и др. Иммуногенность, безопасность и клиническая эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных спондилоартритами (предварительные данные). Антибиотики и химиотерапия. 2022;67(1-2):39-44. [Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, et al. Immunogenicity, safety, and clinical effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with spondyloarthritis (preliminary data). *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2022;67(1-2):39-44. (In Russ.)].
15. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. Медицинский совет. 2018;(12): 106-110. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent inactivated split influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Meditinskii sovet*. 2018;(12):106-110. (In Russ.)].
16. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14.
17. Wong SCT, Li IWS, Ng AHY, et al. Risk of cutaneous herpes zoster in patients with spondyloarthritis treated with conventional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2020 Feb;23(2): 189-196. doi: 10.1111/1756-185X.13694. Epub 2019 Sep 6.
18. Hagberg KW, Persson R, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Herpes Zoster, hepatitis C, and tuberculosis risk with apremilast compared to biologics, DMARDs and corticosteroids to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Epidemiol*. 2020 Feb 12;12:153-161. doi: 10.2147/CLEP.S239511. eCollection 2020.
19. Lim DH, Kim YJ, Kim SO, et al. The risk of herpes zoster in patients with ankylosing spondylitis: analysis of the Korean National Health Insurance Service – sample cohort data-base. *Mod Rheumatol*. 2018 Jan;28(1): 168-173. doi: 10.1080/14397595.2017.1325034. Epub 2017 May 26.
20. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*. 2017 Jul;177(1):47-62. doi: 10.1111/bjd.15015. Epub 2017 Jun 1.
21. Wallis D, Thavaneswaran A, Haroon N, et al. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1): 152-6. doi: 10.1093/rheumatology/keu255. Epub 2014 Aug 13.
22. Quartuccio L, Zabotti A, Del Zotto S, et al. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res*. 2018 Sep 19;15:87-93. doi: 10.1016/j.jare.2018.09.003. eCollection 2019 Jan.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.03.2023/8.06.2023/13.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания 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 as a part of government task.

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.

Баранова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5264-337X>

Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>

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

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

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

COVID-19 и постковидный синдром у больных ревматоидным артритом

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

Цель исследования — изучить особенности течения COVID-19 и постковидного синдрома (ПКС) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включено 32 взрослых пациента с достоверным диагнозом РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR. Все больные перенесли COVID-19. Материал для анализа получен с помощью опросника, разработанного в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», который пациенты заполняли в процессе беседы с врачом-исследователем.

Результаты и обсуждение. Исследуемая группа была представлена в основном женщинами ($n=29$, 90%). Средний возраст больных составил $50,75 \pm 16,48$ года. Среди клинических проявлений COVID-19 значимо чаще отмечались слабость/утомляемость (90,6%; $p < 0,0001$), повышение температуры тела (71,9%; $p = 0,0005$), anosmia (62,5%; $p = 0,045$). Помимо этого, практически у половины пациентов наблюдались дисгевзия (59,4%), усиление артралгий (53,1%), одышка при физической нагрузке (50%) и кашель (46,9%). Выявлена значимая положительная корреляция между усилением артралгий в период COVID-19 и активностью РА ($r = 0,72$; $p < 0,05$). Стационарное лечение потребовалось 37,5% пациентов с COVID-19. В 12,5% случаев COVID-19 протекал с осложнениями. Пациенты с более высокой активностью РА чаще отмечали усиление артралгий как симптома инфекции. У 47,8% пациентов, перенесших COVID-19, зарегистрирован ПКС. При ретроспективной оценке у пациентов с ПКС установлены более высокая частота госпитализаций в инфекционный стационар и более тяжелое течение COVID-19. В дальнейшем в этой группе чаще встречались повторные случаи COVID-19.

Заключение. Оценка риска развития ПКС необходима для адекватного распределения нагрузки на систему здравоохранения, а также для разработки стратегии, направленной на профилактику, своевременную диагностику и лечение данного синдрома у пациентов с ревматическими заболеваниями. Для достижения этой цели необходимы новые исследования на более крупной когорте пациентов с РА и ревматическими заболеваниями в целом.

Ключевые слова: COVID-19; инфекция; постковидный синдром; ревматоидный артрит; иммуновоспалительные ревматические заболевания; генно-инженерные биологические препараты; базисные противовоспалительные препараты.

Контакты: Евгения Сергеевна Аронова; eugpoz@mail.ru

Для ссылки: Аронова ЕС, Белов БС, Гриднева ГИ. COVID-19 и постковидный синдром у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2023;17(4):71–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-71-74

COVID-19 and post-covid syndrome in patients with 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

Objective: to study the course of COVID-19 and post-covid syndrome (PCS) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The study included 32 adult patients with a confirmed diagnosis of RA, who met ACR/EULAR criteria. All patients had COVID-19. Material for analysis was obtained by means of a questionnaire developed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, which patients completed during their interview with the researcher.

Results and discussion. The study group consisted mainly of women ($n=29$, 90%). The mean age of the patients was 50.75 ± 16.48 years. Among the clinical manifestations of COVID-19, weakness/fatigue (90.6%; $p < 0.0001$), fever (71.9%; $p = 0.0005$) and anosmia (62.5%; $p = 0.045$) were significantly more common. Almost half of the patients had dysgeusia (59.4%), increased arthralgia (53.1%), dyspnea on exertion (50%), and cough (46.9%). A significant positive association was found between increased arthralgia during COVID-19 and RA activity ($r = 0.72$; $p < 0.05$). Hospitalisation was required in 37.5% of patients with COVID-19. In 12.5% of cases, COVID-19 progressed with complications. Patients with higher RA activity were more likely to have an increase in arthralgia as a symptom of infection. PCS was registered in 47.8% of patients who underwent COVID-19. Retrospective evaluation of patients with PCS revealed a higher rate of hospitalisation in infectious disease departments and a more severe course of COVID-19. Subsequently, repeated cases of COVID-19 were more common in this group.

Conclusion. Risk assessment of PCS development is necessary to appropriately distribute the burden on the health care system and to develop a strategy for prevention, timely diagnosis, and treatment of this syndrome in patients with rheumatic diseases. To achieve this goal, new studies in a larger cohort of patients with RA and rheumatic diseases in general are needed.

Keywords: COVID-19; infection; post-covid syndrome; rheumatoid arthritis; immunoinflammatory rheumatic diseases; biological disease modifying antirheumatic drugs; disease modifying antirheumatic drugs.

Contact: Evgenia Sergeevna Aronova; eugpoz@mail.ru

For reference: Aronova ES, Belov BS Gridneva GI. COVID-19 and post-covid syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):71–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-71-74

Сегодня в мире насчитывается около 20 млн больных ревматоидным артритом (РА), которые с момента начала пандемии COVID-19 в 2020 г. как минимум один раз были инфицированы SARS CoV-2 [1, 2]. Несмотря на накопленный клинический опыт и масштабную вакцинацию населения, остается нерешенным множество вопросов, касающихся влияния SARS CoV-2 на течение и прогноз РА.

В октябре 2021 г. ВОЗ определила постковидный синдром (ПКС) как состояние, которое возникает у лиц с наличием в анамнезе вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес после дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [3]. Согласно определению ВОЗ, возможно появление симптомов вслед за выздоровлением после острой инфекции COVID-19, а также персистенция симптомов с момента изначально перенесенной болезни. Кроме того, может иметь место периодическое возникновение или рецидивирование симптомов с течением времени.

Имеющиеся данные позволяют предполагать, что патогенез иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), в том числе РА, и ПКС имеет сходный механизм, определяемый аутоиммунными реакциями, развитием фиброза, гиперкоагуляции и воспаления. В первый год пандемии Глобальный ревматологический альянс по борьбе с COVID-19 опубликовал данные о факторах риска госпитализации и смертности от COVID-19 [4–6], включавшие информацию о некоторых противоревматических препаратах [7], коморбидных заболеваниях, активности ИВРЗ, влиянии расы/этнической принадлежности [8] и территориальных/социальных факторов [9], которые представляли большой интерес. Метаанализ и систематический обзор этих данных, показали, что пациенты с ИВРЗ имели более высокий риск заражения COVID-19 (отношение шансов, ОШ 1,53; 95% доверительный интервал, ДИ 1,16–2,01) и смертности (ОШ 1,74, 95%; ДИ 1,08–2,80) по сравнению с общей популяцией [10].

Несмотря на интерес исследователей к ПКС на фоне ИВРЗ, сведения о ПКС у больных РА скудны и разрозненны.

Цель исследования — изучение особенностей течения COVID-19 и ПКС у пациентов с РА.

Материал и методы. В исследование включено 32 пациента (29 женщин и 3 мужчин, средний возраст — $50,75 \pm 16,48$ года), находившихся в стационаре ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) и соответствовавших критериям РА ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology). Медиана длительности РА составила 8 [4; 14,5] лет. У 6 пациентов РА протекал с внесуставными проявлениями в виде синдрома Шегрена. 29 (90,6%) пациентов никогда не курили, 2 курили в прошлом и 1 являлся активным курильщиком. В качестве противоревматической терапии 10 (31,25%) пациентов принимали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе $5,0 \pm 3,9$ мг/сут в преднизолоновом эквиваленте, 22 (68,75%) — базисные проти-

вовоспалительные препараты. Среди пациентов, получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), у 12 (37,5%) использовали ритуксимаб, при этом у 7 из них последняя инфузия препарата была выполнена не более чем за 6 мес до появления первых симптомов COVID-19.

С 15.05 2020 г. по 15.12 2021 г. все больные перенесли COVID-19, который был верифицирован с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией для обнаружения РНК SARS-CoV-2. В период COVID-19 компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выполнена 19 пациентам. Материал для дальнейшего анализа был получен с помощью разработанного в НИИР им. В.А. Насоновой опросника, использованы также основные положения анкеты Глобального ревматологического альянса. Опросник состоял из нескольких блоков и содержал вопросы, касающиеся социодемографических данных респондентов, ревматологического анамнеза, коморбидных заболеваний, перенесенного COVID-19 (включая случаи повторного заражения) и ПКС. Пациенты заполняли опросник в процессе беседы с врачом-исследователем. Для больных, получавших лечение по поводу COVID-19 в стационаре, информация дополнена данными из выписных эпикризов.

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе выявлено значимое преобладание больных с высокой и умеренной активностью процесса на момент заболевания COVID-19 — 68,75% ($p=0,006$).

Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (62,5%; $p=0,045$), желудочно-кишечного тракта (22,5%), ожирение (15,6%) и сахарный диабет (12,5%). Медиана числа коморбидных заболеваний составила 1 [0; 3]. На момент развития COVID-19 общая оценка активности болезни пациентом (ООАБ) по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) достигала в среднем $4,78 \pm 3,06$.

Среди клинических проявлений COVID-19 значимо чаще отмечались слабость/утомляемость (90,6%; $p<0,0001$), повышение температуры тела (71,9%; $p=0,0005$), аносмия (62,5%; $p=0,045$). Помимо этого, практически у половины пациентов наблюдались дисгевзия (59,4%), усиление артралгий (53,1%), одышка при физической нагрузке (50%) и кашель (46,9%). Выявлена значимая положительная корреляция между усилением артралгий в период COVID-19 и активностью РА ($r=0,72$, $p<0,05$).

Медиана числа симптомов, ассоциированных с COVID-19, составила 13,5 [9,75; 19,25]. Значимой корреляции между числом симптомов COVID-19 и активностью РА не обнаружено.

При оценке данных КТ ОГК по эмпирической визуальной шкале в целом по частоте значимо преобладало поражение легких 0–II стадии (79%; $p<0,001$). Статистически значимых корреляций между выраженностью изменений в легких и активностью РА, а также наличием внесуставных проявлений не установлено.

Было госпитализировано 12 (37,5%) пациентов, 8 из них нуждались в кислородной поддержке. Осложнения были за-

регистрированы в 4 (12,5%) случаях: в 2 — венозный тромбоз и в 2 — острая дыхательная недостаточность.

У 23 из 32 пациентов, перенесших COVID-19, можно было сформировать суждение о наличии или отсутствии ПКС в соответствии с определением ВОЗ. Для дальнейшего анализа 23 пациента были стратифицированы на две группы: у 11 (47,8%) из них развился ПКС (1-я группа) и 12 перенесли COVID-19 без последствий (2-я группа).

Обе группы были представлены преимущественно женщинами (90,9 и 91,7% соответственно) и по возрасту значимо не различались. Медиана числа коморбидных заболеваний составила 2 [1; 4] в 1-й и 0,5 [0; 2,5] во 2-й группе. В инфекционной фазе процесса в 1-й группе отмечалось значимо большее число симптомов COVID-19, чем во 2-й (медиана — 20 [16; 23] и 10 [7; 12] соответственно; $p < 0,05$). На момент развития COVID-19 ООАБ по ЧРШ в 1-й группе равнялась в среднем $5,64 \pm 3,26$, во 2-й — $4,75 \pm 2,99$.

В 1-й группе 5 (45,5%) пациентов нуждались в госпитализации, из них 3 — в кислородной поддержке. Во 2-й группе было госпитализировано 4 (33,3%) пациента, кислородная поддержка потребовалась 2 из них. В 1-й группе 3 пациента перенесли COVID-19 повторно, в среднем через $9,33 \pm 2,52$ мес. Один из них был вакцинирован. Все пациенты в этой группе лечились амбулаторно, но 1 из них во время первого эпизода COVID-19 был госпитализирован и получал кислородную поддержку.

При статистической оценке значимых различий между группами по полу, возрасту, числу коморбидных заболеваний и симптомов COVID-19 в инфекционной фазе, ООАБ и частоте госпитализаций не выявлено.

ПКС был представлен следующими симптомами: слабость, повышенная утомляемость (6 случаев), проблемы с концентрацией внимания (7), ухудшение памяти (6), нарушения сна (7), усиление боли в суставах (7), одышка при физической нагрузке (6), колебания артериального давления (5), тахикардия (4). Медиана числа симптомов ПКС, отмечавшихся одновременно у 1 пациента, составила 10 [6,5; 12].

Обсуждение. В нашем исследовании госпитализация потребовалась в целом 37,5% пациентов с COVID-19. В 12,5% случаев COVID-19 протекал с осложнениями. Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что пациенты с РА имеют повышенный риск заражения SARS CoV-2 в связи с нарушениями в работе иммунной системы, противоревматической терапией, включая прием ГК и ГИБП, и сопутствующей патологией [11–15]. Так, по данным B.R. England и соавт. [16], риск возникновения COVID-19 у пациентов с РА оказался на 25% выше, чем у сопоставимых пациентов без РА: скорректированный коэффициент риска (сКР) — 1,25 (95% ДИ 1,13–1,39). При этом указанный риск у пациентов, имевших положительные тесты на антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и/или ревматоидный фактор, не превышал таковой у пациентов с серонегативным РА.

Аналогичные результаты были получены другими исследователями. При оценке заболеваемости COVID-19 у пациентов с РА по сравнению с общей популяцией сКР для вероятного/подтвержденного или подтвержденного COVID-19 составил 1,19 (95% ДИ 1,05–1,36) и 1,42 (95% ДИ 1,01–1,95) соответственно [17]. Таким образом, РА и сопутствующие ему факторы могут влиять на заболеваемость таких пациентов вирусными инфекциями, в том числе COVID-19.

В нашем исследовании число симптомов, ассоциированных с COVID-19, не коррелировало с активностью РА. Однако пациенты с более высокой активностью РА чаще отмечали усиление артралгий в период инфекции. У 47,8% пациентов, перенесших COVID-19, развился ПКС, и у них отмечалась более высокая частота госпитализаций и более тяжелое течение COVID-19. В этой группе выявлялись также повторные случаи COVID-19 и более высокая ООАБ на фоне инфекции. Можно предположить, что связанная с ИВРЗ значительная воспалительная активность на момент развития инфекционной фазы SARS-CoV-2 может ассоциироваться с более высоким риском развития ПКС. Следует отметить, однако, что в нашем исследовании не учитывалась вакцинация против SARS-CoV-2 и не оценивалось ее влияние на прогноз COVID-19 и проявления ПКС [18–20].

Остается открытым вопрос о курации ПКС. Очевидно, что подход к лечению должен быть комплексным, при этом важно принимать во внимание клинические особенности в каждом отдельном случае. Пациентам с артралгиями показаны нестероидные противовоспалительные препараты в полной суточной дозе курсами, продолжительность приема которых может варьироваться в зависимости от эффекта. При выявлении артрита, энтезита, тендовагинита можно рассмотреть целесообразность однократного введения ГК в зону воспаления. Необходимо помнить, что все пациенты с ревматологическими проявлениями ПКС подлежат динамическому наблюдению и обследованию для исключения дебюта ревматического заболевания.

Заключение. С момента начала пандемии COVID-19 накоплен большой объем информации, касающейся не только клинических проявлений и исходов болезни, но и случаев стойкой персистенции различных симптомов, таких как слабость, субфебрилитет, одышка, артралгии и др., возникших в период или вскоре после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Интерес клиницистов не ограничивается информацией о смертности и исходах данной инфекции, поскольку необходимо также иметь представление о долгосрочных перспективах пациентов, перенесших COVID-19.

Следует отметить, что оценка риска развития ПКС необходима для адекватного распределения нагрузки на систему здравоохранения, а также для разработки стратегии, направленной на профилактику, своевременную диагностику и лечение данного синдрома у пациентов с РА и ревматическими заболеваниями в целом. Для достижения этой цели необходимы новые исследования на более крупной когорте пациентов с ревматической патологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sparks JA. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2019 Jan 1;170(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010.
2. Safiri S, Kolahi AA, Høy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of

- the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019 Nov;78(11):1463–1471. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920. Epub 2019 Sep 11.
3. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19

- condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr;22(4):e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9. Epub 2021 Dec 21.
4. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitali-

- sation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. Epub 2020 May 29.
5. Izadi Z, Gianfrancesco MA, Aguirre A, et al. Development of a prediction model for COVID-19 acute respiratory distress syndrome in patients with rheumatic diseases: results from the Global Rheumatology Alliance registry. *ACR Open Rheumatol*. 2022 Oct;4(10):872-882. doi: 10.1002/acr2.11481. Epub 2022 Jul 22.
6. Strangfeld A, Schafer M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jul;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498. Epub 2021 Jan 27.
7. Izadi Z, Brenner EJ, Mahil SK, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalization or death among patients with immune-mediated inflammatory disease and COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 1;4(10):e2129639. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.29639.
8. Gianfrancesco MA, Leykina LA, Izadi Z, et al. Association of race and ethnicity with COVID-19 outcomes in rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician registry. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Mar;73(3):374-380. doi: 10.1002/art.41567. Epub 2021 Feb 2.
9. Izadi Z, Gianfrancesco MA, Schmajak G, et al. Environmental and societal factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic disease: an observational study. *Lancet Rheumatol*. 2022 Sep;4(9):e603-e613. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00192-8. Epub 2022 Jul 25.
10. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in rheumatic diseases: a systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 May;74(5):766-775. doi: 10.1002/art.42030. Epub 2022 Mar 28.
11. Paik JJ, Sparks JA, Kim AHJ. Immunogenicity, breakthrough infection, and underlying disease flare after SARS-CoV-2 vaccination among individuals with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2022 Aug;65:102243. doi: 10.1016/j.coph.2022.102243. Epub 2022 May 2.
12. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):1156-1162. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888. Epub 2020 May 26.
13. Hsu TY, D'Silva KM, Patel NJ, et al. Laboratory trends, hyperinflammation, and clinical outcomes for patients with a systemic rheumatic disease admitted to hospital for COVID-19: a retrospective, comparative cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Sep;3(9):e638-e647. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00140-5. Epub 2021 May 28.
14. Patel NJ, D'Silva KM, Li MD, et al. Assessing the Severity of COVID-19 Lung Injury in Rheumatic Diseases Versus the General Population Using Deep Learning-Derived Chest Radiograph Scores. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Mar;75(3):657-666. doi: 10.1002/acr.24883.
15. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Hsu TY, et al. SARS-CoV-2 antibody response after COVID-19 in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jun;80(6):817-819. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219808. Epub 2021 Jan 12.
16. England BR, Roul P, Yang Y, et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: a national veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Dec;73(12):2179-2188. doi: 10.1002/art.41800. Epub 2021 Oct 19.
17. Wang Y, D'Silva KM, Jorge AM, et al. Increased risk of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 May;74(5):741-747. doi: 10.1002/acr.24831. Epub 2022 Mar 8.
18. Vergnes JN. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1577. doi: 10.1056/NEJMc2036242. Epub 2021 Feb 17.
19. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub 2020 Dec 30.
20. Widdifield J, Kwong JC, Chen S, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and severe outcomes among individuals with immune-mediated inflammatory diseases tested between March 1 and Nov 22, 2021 in Ontario, Canada: a population-based analysis. *Lancet Rheumatol*. 2022 Jun;4(6):e430-e440. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00096-0. Epub 2022 Apr 14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
21.04.2023/18.06.2023/23.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания 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 as a part of government task.

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>

Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России (сообщение 2)

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

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

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

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

Остеоартрит (ОА) — одна из наиболее важных медико-социальных проблем в связи с неуклонно растущими показателями заболеваемости и нетрудоспособности. Решающее значение имеют профилактика, воздействие на факторы риска и лечение ОА на самых ранних этапах.

Цель исследования ИСКРА — оценка эффективности препарата Алфлутоп у пациентов с ОА различных локализаций и/или болью в нижней части спины (БНЧС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Материал и методы. Отобрано 11 136 пациентов с ОА определенных локализаций в возрасте 50–72 лет. Длительность исследования составила от 20 до 31 дня, число визитов — 2 (В1 и В2). Алфлутоп назначался по 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно №20 или по 2 мл в/м через день №10.

Эффективность терапии определяли по времени наступления клинического эффекта (снижение боли, по мнению пациента), динамике интенсивности боли в анализируемом суставе при движении и/или БНЧС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценке качества жизни по опроснику EQ-5D и общего состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ. Изучали приверженность лечению, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), удовлетворенность лечением (на основе ВАШ). Учитывали также наличие сопутствующих заболеваний.

Результаты и обсуждение. При ОА суставов кистей (n=2776) позитивный эффект терапии, по мнению пациентов, был зафиксирован в 98,6% случаев. На фоне одного курса терапии отмечены значимое уменьшение боли по ВАШ при движении в кистях, улучшение ОСЗП и качества жизни по EQ-5D. Выявлено быстрое развитие обезболивающего эффекта — в среднем на 9-е сутки после начала терапии. При ОА тазобедренного сустава — ТБС (n=6666) зарегистрированы уменьшение боли (<40 мм) в 83,3% случаев, улучшение ОСЗП и качества жизни у большинства пациентов, снижение потребности в приеме НПВП до 64,9%.

При генерализованной форме ОА (n=1694) значимое клиническое улучшение достигнуто у 97,1% пациентов. Уменьшение боли ≥50% по сравнению с исходным уровнем было выявлено почти в 65% наблюдений.

С меньшим эффектом проводимой терапии при ОА суставов кистей и ТБС ассоциировались пожилой возраст, более тяжелые рентгенологические проявления ОА, низкие показатели качества жизни и комплаентности, сопутствующая патология. При ОА суставов кистей также играли роль высокие значения боли и худшие показатели ОСЗП по ВАШ. При ОА ТБС менее успешный результат чаще отмечался у женщин, при ОА кистей — у мужчин.

При генерализованной форме ОА меньшая удовлетворенность лечением боли ассоциировалась с возрастом, женским полом, высоким индексом массы тела, длительным анамнезом ОА, продвинутыми рентгенологическими стадиями, худшими показателями качества жизни и комплаентности, коморбидностью.

Заключение. Результаты применения Алфлутопа при ОА ТБС, суставов кистей и генерализованной форме свидетельствуют о целесообразности его широкого использования в реальной клинической практике. Учет и коррекция факторов, ассоциирующихся с менее выраженным анальгетическим действием препарата, позволят улучшить эффективность терапии ОА.

Ключевые слова: остеоартрит суставов кистей; остеоартрит тазобедренных суставов; генерализованная форма остеоартрита; лечение; Алфлутоп.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ, Та́скина ЕА, Алексе́ева ЛИ, Каше́варова НГ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России (сообщение 2). Современная ревматология. 2023;17(4):75–85. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-75-85

Multicenter Longitudinal Observational Study Pharmaceuticals Alflutop in Russia (message 2)

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

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

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

Osteoarthritis (OA) is one of the most important medical and social problems due to the steady increase in morbidity and disability. Prevention, management of risk factors, and early treatment of OA are critical.

Objective of the ISKRA study was to evaluate the efficacy of Alflutop in patients with OA of different locations and/or low back pain (LBP) with or without concomitant diseases.

Material and methods. We selected 11,136 patients with OA of specific localizations aged 50 to 72 years. The duration of the study ranged from 20 to 31 days, and the number of visits was 2 (B1 and B2). Alflutop was prescribed 1 ml intramuscularly (IM) daily No. 20 or 2 ml IM every other day No. 10.

The efficacy of therapy was determined by the time of onset of clinical effect (pain reduction, as assessed by the patient), the dynamics of pain intensity in the studied joint during movement and/or LBP according to the visual analogue scale (VAS), the assessment of quality of life according to the EQ-5D questionnaire and the patient's general health status (PGH) according to VAS. We assessed treatment adherence, need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), satisfaction with treatment (based on VAS). The presence of comorbidities was also considered.

Results and discussion. In hand OA ($n=2776$), a positive effect of therapy was observed in 98.6% of cases, according to patients' assessment. During the course of therapy, there was a significant decrease in pain on movement in the hands (according to VAS), improvement in PGH and quality of life (according to EQ-5D). Rapid development of the analgesic effect was seen on average at day 9.

In hip OA ($n=6666$), a decrease in pain was noted in 83.3% of cases (<40 mm), improvement in PGH and quality of life in most patients, and a decrease in the need for NSAIDs in 64.9%.

In the generalized form of OA ($n=1694$), significant clinical improvement was achieved in 97.1% of patients. A pain reduction $\geq 50\%$ from baseline was noted in nearly 65% of cases.

Elderly age, more severe radiographic manifestations of OA, low quality of life and compliance, and concomitant diseases were associated with a lower effect of therapy in hand and hip OA. In hand OA, high pain scores and worse PGH VAS scores also played a role. In hip OA, lower success was observed more often in women, and in hand OA — in men.

In the generalized form of OA, lower satisfaction with pain management was associated with age, female sex, high body mass index, long history of OA, advanced radiographic stages, poorer quality of life and compliance, and comorbidity.

Conclusion. The results of the use of Alflutop in hand and hip OA and generalized form of OA suggest the usefulness of its wide application in real clinical practice. Consideration and correction of the factors associated with less pronounced analgesic effect of the drug will improve the effectiveness of OA therapy.

Keywords: hand osteoarthritis; hip osteoarthritis; generalized form of osteoarthritis; treatment; Alflutop.

Contact: Elena Alexandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Multicenter Longitudinal Observational Study Pharmaceuticals Alflutop in Russia (message 2). *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(4):75–85. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-75-85

Остеоартрит (ОА) — одна из наиболее важных медико-социальных проблем, что обусловлено неуклонно растущими показателями заболеваемости и нетрудоспособности. Согласно данным исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD) [1], с 1990 по 2019 г. распространенность ОА в мире увеличилась на 113,25% — с 247,51 млн до 527,81 млн человек. Чрезвычайно важно, что в этом исследовании показан рост распространенности не только ОА коленных суставов (КС), но и ОА других локализаций (рис. 1). Так, предполагаемые годовые изменения (Estimated annual percentage changes, EAPCs) для ОА КС составили 0,32% (95% доверительный интервал, ДИ 0,29–0,34), ОА тазобедренных суставов (ТБС) — 0,28% (95% ДИ 0,26–0,31), ОА других локализаций — 0,18% (95% ДИ 0,18–0,19). В частности, в Австралии за последние 30 лет распространенность ОА ТБС выросла на 171%, ОА КС — на 126%, ОА суставов кистей — на 110% и других локализаций — на 130% [2]. По данным другого исследования, выполненного под эгидой GBD, заболеваемость ОА суставов кистей с 1990 по 2019 г. увеличилась на 82% (с 371 млн до 676 млн) [3].

ОА — одно из наиболее дорогостоящих заболеваний, что связано с его высокой распространенностью, инвалидизацией пациентов и повышением риска летальности. Так, в 2020 г. в

Lancet была опубликована статья, демонстрирующая увеличение с 1990 по 2019 г. на 114,5% такого показателя, как число лет, прожитых с инвалидностью (years lived with disability, YLDs). [4, 5]. По данным I.N. Ackerman и соавт. [2], YLDs при ОА составляет 313 лет на 100 тыс. населения, что значимо выше, чем при ишемической болезни сердца (ИБС) — 47 лет или сахарном диабете (СД) 2-го типа — 284 года. Поэтому решающее значение для общественного здравоохранения большинства стран, в том числе Российской Федерации, имеют профилактика, воздействие на факторы риска и лечение ОА на самых ранних этапах. Вместе с тем предикторы развития ОА [6] и доказательная база медикаментозных и немедикаментозных методов терапии могут существенно различаться в зависимости от локализации процесса, что необходимо учитывать при ведении таких пациентов [7, 8].

В большинстве систематических обзоров, метаанализов, клинических исследований и наблюдательных работ изучались преимущественно эффективность и/или безопасность различных лекарственных препаратов, нефармакологических методов при ОА КС, значимо реже — при ОА других локализаций и практически не проводилось исследований при генерализованной форме заболевания, которая диагностируется в 5–25% случаев [9].

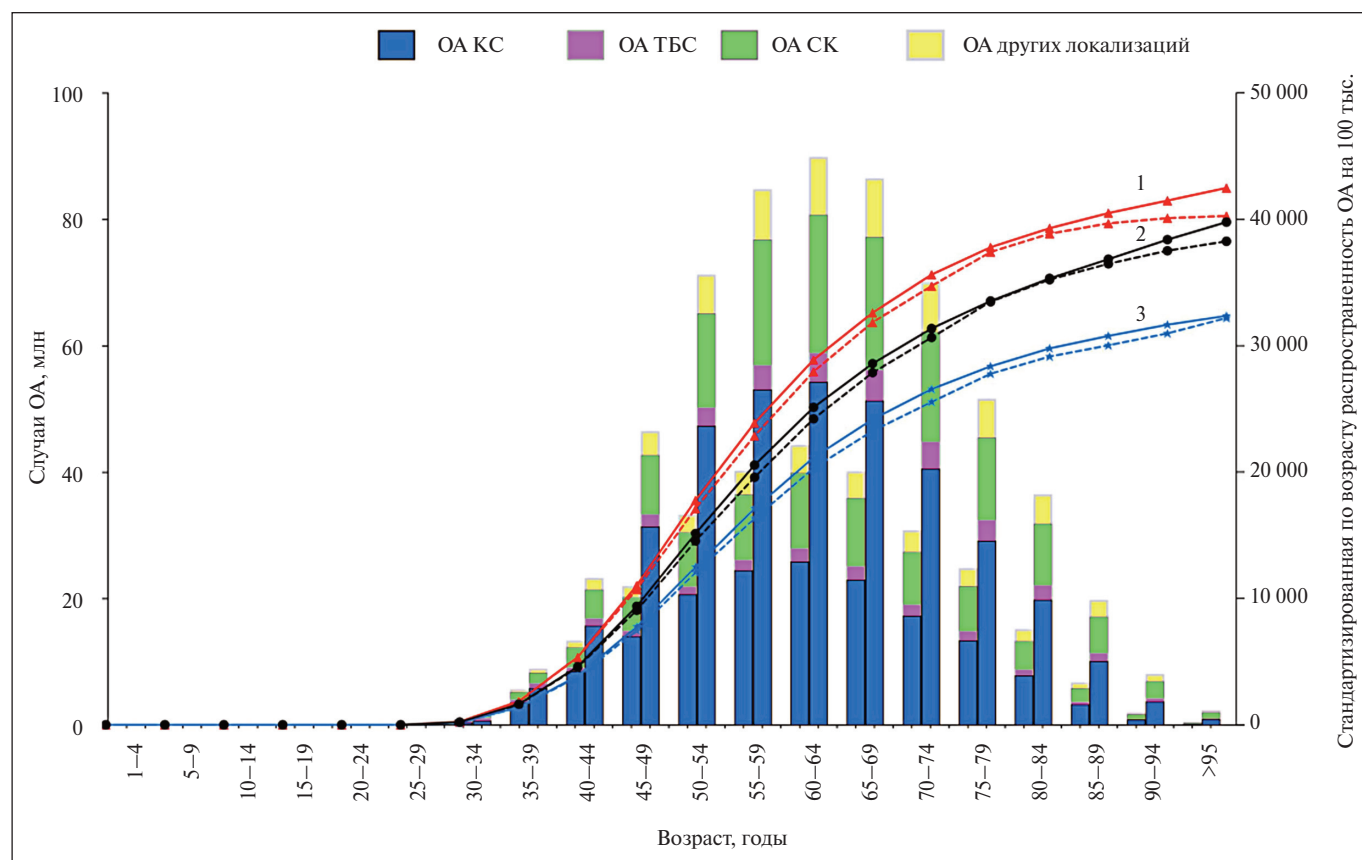


Рис. 1. Увеличение распространенности ОА различных локализаций в зависимости от пола и возраста с 1990 по 2019 г. (адаптировано из [1]). СК — суставы кистей. 1 — женщины; 2 — мужчины и женщины; 3 — мужчины¹
Fig. 1. Increasing prevalence of OA of different locations according to gender and age from 1990 to 2019 (adapted from [1]). СК — joints of the hands; 1 — women; 2 — men and women; 3 — men

Обширная доказательная база эффективности симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые являются основой терапии ОА и оказывают комплексное симптоматическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие, имеется в основном тоже при ОА КС. В связи с этим для практического здравоохранения представляют интерес работы, подтверждающие клинические эффекты этой группы препаратов при других локализациях ОА.

Представляем результаты крупномасштабного многоцентрового проспективного обсервационного исследования, которое проводилось с ноября 2021 г. по декабрь 2022 г. в 163 клинических центрах (58 городов) практически во всех федеральных округах Российской Федерации.

Цель исследования ИСКРА (Исследование: назначение лекарственного препарата Алфлутоп, раствор для инъекций, при остеоартрите в условиях реальной клинической практики) — оценка эффективности препарата Алфлутоп у пациентов с ОА различных локализаций и/или болью в нижней части спины (БНЧС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Материал и методы. Всего в исследование включено 22 525 пациентов в возрасте 50–72 лет, из них отобрано 2776 лиц с ОА суставов кистей, 6666 с ОА ТБС и 1694 с гене-

рализованной формой ОА. Длительность исследования составила от 20 до 31 дня, число визитов — 2: визит 1 (В1) — начало терапии, визит 2 (В2) — в течение 10 дней после завершения курса лечения. Алфлутоп назначался по 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно №20 или по 2 мл в/м через день №10.

Эффективность терапии определяли по времени наступления клинического эффекта (снижение боли, по мнению пациента), динамике интенсивности боли в анализируемом суставе при движении и/или БНЧС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценке качества жизни по опроснику EQ-5D и общего состояния здоровья (ОСЗП) по ВАШ. Дополнительно изучали приверженность лечению, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), удовлетворенность лечением (на основе ВАШ).

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины с достоверным диагнозом ОА КС, и/или ТБС, и/или суставов кистей, согласно критериям АСР (American College Rheumatology), и/или БНЧС; ОА любой рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence (K–L); пациенты, соблюдавшие указания врача и подписавшие информированное согласие. У больных учитывались следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (АГ), ИБС (стенокардия напряжения, функциональный класс, ФК 1–2), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) Ia–Ib стадии (I–II ФК по

¹Цветной рисунок размещен на сайте журнала mrj.ima-press.net

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОА различных локализаций
Table 1. Clinical characteristics of patients with OA of different localizations

Показатель	ОА суставов кистей (n=2776)	ОА ТБС (n=6666)	Генерализованная форма ОА (n=1694)
Женщины/мужчины, %	82,9/17,1	63,5/36,5	69,7/30,3
Возраст, годы:			
М	62,3	58,4	65,9
Ме [25-й; 75-й перцентили]	63 [56; 70]	59 [50; 67]	67 [60; 72]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,7 [25; 31,2]	27,1 [24,7; 29,7]	28,4 [25,7; 31,6]
Длительность ОА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [36; 120]	60 [24; 96]	96 [60; 132]
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [41; 70]	52 [33; 70]	70 [55; 80]
Рентгенологическая стадия по K–L, %:			
I	18,5	7,1	4
II	59,6	53	50,6
III	21,2	37,6	42,9
IV	0,7	2,3	2,6
Прием НПВП, %	53,6	67,9	79,9
АГ, %	86,5	86,9	89,6
ИБС, %	27,6	33	42,4
ХСН, %	16	15,5	22
Ожирение, %	23,6	32	38
МС, %	26,2	22,6	35,3
СД 2-го типа, %	31,8	30,1	36,2

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

НУНА), СД 2-го типа, компенсированный углеводный обмен, метаболический синдром (МС), установленный в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. [10].

Критерии не включения: повышенная чувствительность/аллергические реакции к компонентам препарата; одновременное участие в клинических испытаниях других лекарственных средств; неудовлетворительное общее состояние или другие причины, по которым пациенту будет трудно совершать визиты в исследовательский центр; отсутствие письменного согласия на участие в исследовании; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые болезни или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным проведение клинического исследования).

В первом сообщении нами были представлены данные об эффективности терапии препаратом Алфлутоп в общей популяции пациентов с ОА. В настоящей статье мы проанализировали клиническую эффективность препарата при ОА суставов кистей, ТБС и генерализованной форме заболевания (вовлечение в патологический процесс трех и более групп суставов). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, пациенты с генерализованным ОА по сравнению с пациентами с локальной формой заболевания были старше, имели большие ИМТ, длительность заболевания и интенсивность боли по ВАШ. У них чаще выявлялись продвинутое рентгенологические стадии заболе-

вания, коморбидные состояния и необходимость в приеме НПВП.

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Выполняли анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Использовали 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 анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск (ОР) и 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Эффективность препарата при ОА суставов кистей. Согласно полученным результатам, на фоне одного курса препарата Алфлутоп отмечались значимое снижение интенсивности боли (В1 — 52 [33; 70] и В2 — 14 [2; 30] мм; $p < 0,0001$; рис. 2), улучшение качества жизни по EQ-5D (В1 — 0,59 [0,52; 0,76] и В2 — 0,88 [0,78; 1] балла; $p < 0,0001$; рис. 3) и ОСЗП (В1 — 60 [40; 73] и В2 — 83 [70; 95] мм; $p < 0,0001$; рис. 4). Соответственно, медиана снижения интенсивности боли (по ВАШ) составила 62,3% и ОСЗП (по ВАШ) — 28,6%. Хороший ответ на терапию (уменьшение боли на $> 50\%$; $n = 2674$) получен у 73,5% больных; снижение боли по ВАШ < 40 мм — у 87,6%.

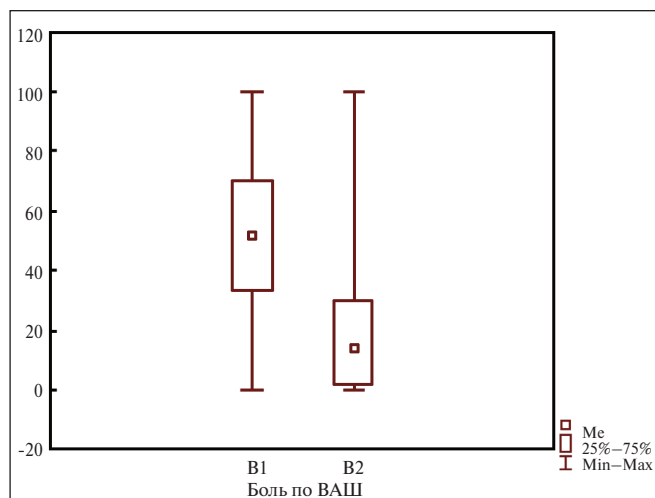


Рис. 2. Динамика интенсивности боли (по ВАШ) при ОА суставов кистей на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 2. Dynamics of pain intensity (VAS) in hand OA during treatment with Alflutop

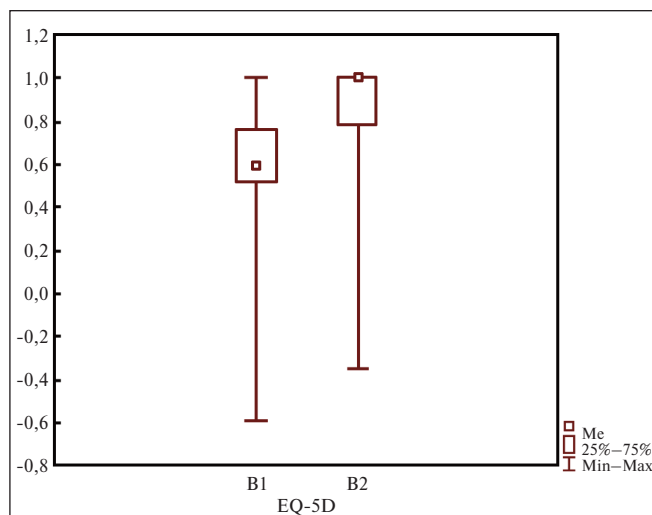


Рис. 3. Динамика EQ-5D при ОА суставов кистей на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 3. Dynamics of EQ-5D in hand OA during treatment with Alflutop

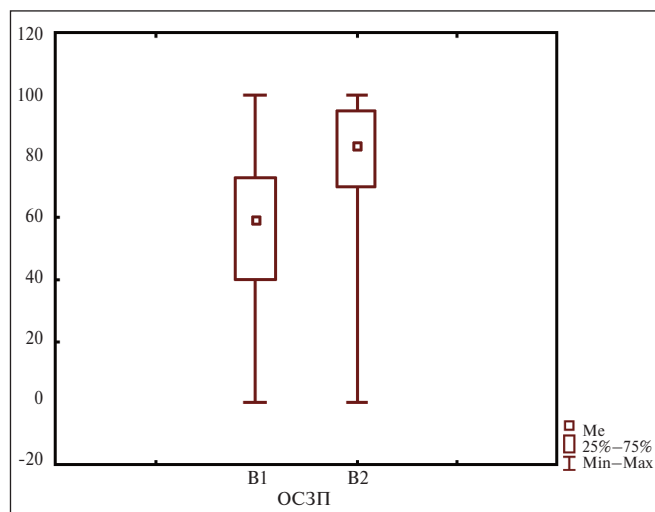


Рис. 4. Динамика ОСЗП (по ВАШ) при ОА суставов кистей на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 4. Dynamics of PGH (according to VAS) in hand OA during treatment with Alflutop

Полученные результаты подтверждают значимое симптоматическое действие препарата: уже на 9-й [5; 10] день терапии пациенты отметили анальгетический эффект. Медиана оценки удовлетворенности лечением составила 90 [70; 100] мм, позитивный эффект терапии, по мнению пациентов, зафиксирован в 98,6% случаев. Выраженное улучшение, которое наблюдалось у большинства пациентов, привело к снижению потребности в НПВП: в начале терапии их получали 53,6% больных, в конце лечения — 49,8% (ОР 1,08 [1,02; 1,14]; $p=0,01$). Обращает на себя внимание высокая приверженность лечению ($97,4 \pm 9,97\%$), которая в 95,3% случаев была $>80\%$.

Дополнительно мы провели сравнительный анализ двух групп пациентов. В 1-ю группу включены больные с хорошим эффектом терапии (уменьшение боли $>50\%$; $n=1968$);

во 2-ю — пациенты с менее значимым ответом на лечение ($n=706$). Пациенты 2-й группы были старше, имели большие длительность заболевания, интенсивность боли в кистях, худшие показатели по EQ-5D и ОСЗП (табл. 2). У них чаще диагностировались III и IV рентгенологические стадии ОА, АГ (ОР 1,48; 95% ДИ 1,33–1,65; $p<0,0001$), ИБС (ОР 1,19; 95% ДИ 1,02–1,14; $p<0,0001$), ХСН (ОР 2,03; 95% ДИ 1,65–2,5; $p<0,0001$) и МС (ОР 1,2; 95% ДИ 1,01–1,42; $p=0,04$). В группе не ответивших на терапию преобладали пациенты мужского пола ($p=0,004$), у которых комплаентность составляла $<80\%$ (ОР 2,4; 95% ДИ 1,7–3,4; $p<0,0001$).

Таким образом, полученные результаты демонстрируют значительное уменьшение интенсивности боли, улучшение качества жизни и ОСЗП у большинства пациентов с ОА суставов кистей, получивших один курс лечения. Подавляющее число участников исследования отметили эффект препарата. Менее значимый ответ на терапию ассоциировался с мужским полом, возрастом, длительностью ОА, III и IV рентгенологическими стадиями, выраженностью боли, ОСЗП, качеством жизни и наличием сопутствующих заболеваний, низкой комплаентностью.

Эффективность препарата при ОА ТБС. На фоне терапии у большинства пациентов с ОА ТБС существенно улучшилось состояние: медиана интенсивности боли уменьшилась на 57,1% [33,3; 75] — с 60 [41; 70] до 20 [10; 40] мм (рис. 5); ОСЗП — на 40% [14,3; 100] — с 50 [30; 65] до 80 [60; 90] мм (рис. 6). Более половины пациентов (63,6%) имели хороший ответ на терапию — снижение боли при движении $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем.

Высоко оценили результаты терапии 97% больных, оценка удовлетворенности лечением составила 80 [60; 90] мм, начало наступления эффекта — 9 [6; 10] дней. Боль в ТБС <40 мм зарегистрирована в 83,3% случаев. Качество жизни (EQ-5D) также значительно улучшилось: с 0,52 [0,06; 0,69] до 0,8 [0,69; 1,0] балла (рис. 7). Отмечено снижение потребности в НПВП с 67,9 до 64,9% (ОР 1,09; 95 ДИ 1,04–1,15; $p<0,0001$). Важно также указать, что большое число пациентов соблюдали рекомендации врача, в среднем комплаентность

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов, достигших и не достигших 50% снижения боли в суставах кистей
Table 2. Comparative characteristics of patients who did and did not achieve 50% pain reduction in the hand joints

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58 [49; 65]	62 [53; 70]	<0,0001
Пол, женщины/мужчины, %	82,8/17,2	80/20	0,004
Длительность ОА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48 [24; 84]	60 [24; 120]	<0,0001
Рентгенологическая стадия по К–L, %:			
I	18,6	9,2	<0,0001
II	59,6	61,8	
III	21,2	27,5	
IV	0,7	1,5	
ИМТ, кг/м ² , M±SD	27,4±4,2	27,8±4,6	>0,05
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [30; 70]	60 [40; 70]	<0,0001
EQ-5D, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,59 [0,52; 0,76]	0,59 [0,52; 0,69]	<0,0001
ОСЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [40; 80]	52 [40; 65]	<0,0001
АГ, %	82,5	88,1	<0,0001
ИБС, %	25,7	30,7	<0,0001
ХСН, %	12,1	24,5	<0,0001
СД 2-го типа, %	30,9	34,2	>0,05
МС, %	21,9	28,2	0,04
Комплаентность >80%, %	96,5	91,5	<0,0001

составила $96,34 \pm 11,7\%$. При этом приверженность лечению >80% наблюдалась у 93,2% больных.

Возраст, женский пол, большая длительность заболевания, худшие значения по EQ-5D, III и IV рентгенологические стадии (ОР 1,19; 95% ДИ 1,02–1,14; $p < 0,0001$), наличие ИБС (ОР 1,43; 95% ДИ 1,33–1,55; $p < 0,0001$), ХСН (ОР 1,61; 95% ДИ 1,42–1,83; $p < 0,0001$) и ожирение (ОР 1,09; 95% ДИ 1,01–1,18; $p < 0,0001$), а также более низкая комплаентность

(ОР 1,82; 95% ДИ 1,52–2,18; $p < 0,0001$) ассоциировались с менее значимым ответом на терапию (снижение боли <50%) Алфлутоном при ОА ТБС ($n=6442$; табл. 3). Значимых различий по другим параметрам не отмечено.

Данные результаты подтверждают, что препарат отличается хорошей эффективностью не только при ОА КС, суставов кистей, но и при поражении ТБС. Использование Алфлутопа существенно уменьшает боль, улучшает качество жизни и

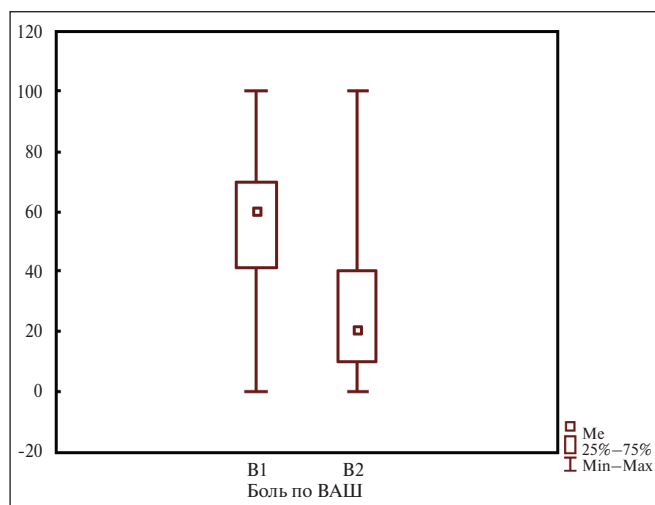


Рис. 5. Динамика интенсивности боли (по ВАШ) при ОА ТБС на фоне лечения препаратом Алфлутоп

Fig. 5. Dynamics of pain intensity (according to VAS) in hip OA during treatment with Alflutop

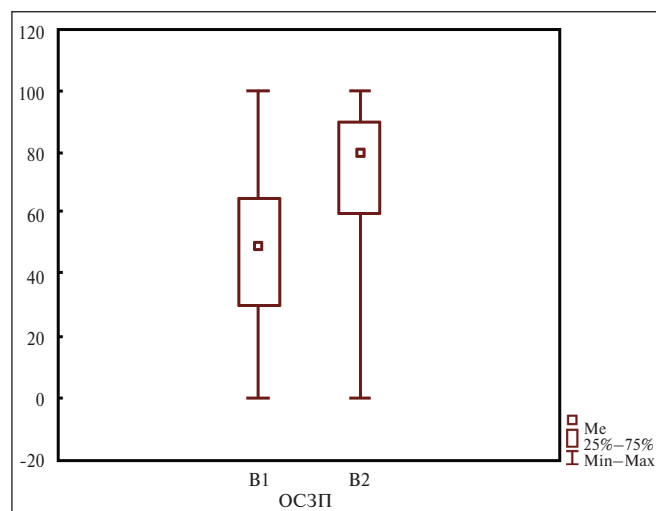


Рис. 6. Динамика ОСЗП (по ВАШ) при ОА ТБС на фоне лечения препаратом Алфлутоп

Fig. 6. Dynamics of PGH (according to VAS) in hip OA during treatment with Alflutop

ОСЗП, снижает потребность в НПВП. Менее значимое уменьшение боли наблюдалось у пациентов более старшего возраста, женского пола, менее приверженных терапии, с III и IV рентгенологическими стадиями ОА, худшим качеством жизни, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС и ХСН).

Эффективность препарата при генерализованной форме ОА. Особый интерес вызывают данные об эффективности препарата при генерализованной форме ОА. На фоне терапии у пациентов отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ (рис. 8). Так, если исходно медиана уровня боли составляла 70 [55; 80] мм, то на момент В2 – 25 [10; 40] мм ($p < 0,0001$), улучшение – 57,1 [33,3; 75] %.

Выраженная положительная динамика зарегистрирована по EQ-5D (рис. 9) и ОСЗП (рис. 10): соответственно 0,52 [-0,02; 0,59] и 0,76 [0,62; 1,0] балла ($p < 0,0001$); 50 [30; 60] и 80 [60; 90] мм ($p < 0,0001$). На фоне значимого клинического эффекта отмечено снижение потребности в НПВП: в дебюте терапии их принимали 79,9% пациентов, а в конце лечения – 68,3% (ОР 1,17; 95% ДИ 1,12–1,22; $p < 0,0001$). Данные наблюдательного исследования подтверждают высокую приверженность лечению, которая составила $96,7 \pm 11,5\%$, только в 5,9% случаев комплаентность была $< 80\%$. Причины отказа пациентов от лечения не оценивались.

Эффект терапии отмечен у подавляющего большинства пациентов с генерализованной формой ОА – 97,1%, оценка удовлетворенности лечением составила 80 [69; 90] мм, начало наступления эффекта – 9-й [6; 11] день. Если в начале исследования умеренная или интенсивная боль (> 40 мм по ВАШ) наблюдалась у 89,7% больных, то к его завершению – только у 22,5% ($p < 0,0001$). Уменьшение боли $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем зарегистрировано в 64,5% случаев.

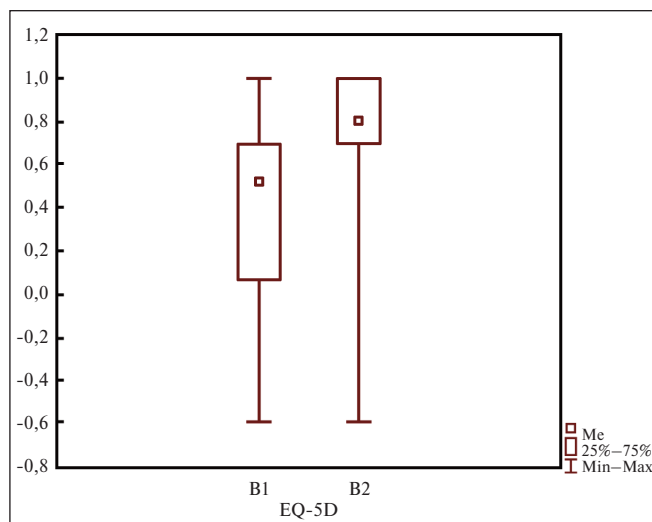


Рис. 7. Динамика EQ-5D при ОА ТБС на фоне лечения препаратом Алфлутоп

Fig. 7. Dynamics of EQ-5D in hip OA during treatment with Alflutop

Больные, у которых не достигнут такой симптоматический эффект (2-я группа) были старше, дольше страдали ОА, имели больший ИМТ и худшие показатели по EQ-5D (табл. 4). У них чаще диагностировались III и IV рентгенологические стадии (оценивался наиболее болезненный сустав; ОР 1,32; 95% ДИ 1,19–1,48; $p < 0,0001$), ИБС (ОР 1,21; 95% ДИ 1,07–1,37; $p = 0,003$), ХСН (ОР 1,61; 95% ДИ 1,33–1,95; $p < 0,0001$) и ожирение (ОР 1,4; 95% ДИ 1,23–1,58; $p < 0,0001$). Следует учесть, что пациенты этой группы были менее привержены

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов, достигших и не достигших 50% снижения боли в ТБС
Table 3. Comparative characteristics of patients who achieved and did not achieve 50% reduction in hip pain

Показатель	1-я группа (n=4099)	2-я группа (n=2343)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	62 [54; 69]	65 [58; 71]	$< 0,0001$
Пол, женщины/мужчины, %	62,1/37,9	66,5/33,5	0,0005
Длительность ОА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [36; 120]	72 [36; 120]	$< 0,0001$
Рентгенологическая стадия по K–L, %:			$< 0,0001$
I	8,4	4,3	
II	58,8	43,5	
III	31,3	48,4	
IV	1,5	3,8	
ИМТ, кг/м ² , М±SD	28,4±4,9	28,4±5,1	$> 0,05$
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [40; 74]	60 [50; 70]	$> 0,05$
EQ-5D, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,52 [0,08; 0,69]	0,52 [-0,02; 0,62]	$< 0,0001$
ОСЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [30; 70]	50 [40; 60]	$> 0,05$
ИБС, %	28,1	40,3	$< 0,0001$
ХСН, %	12,6	20,4	$< 0,0001$
СД 2-го типа, %	30,8	28,3	$> 0,05$
Ожирение, %	30,6	33,4	0,02
Комплаентность $> 80\%$, %	94,6	90,3	$< 0,0001$

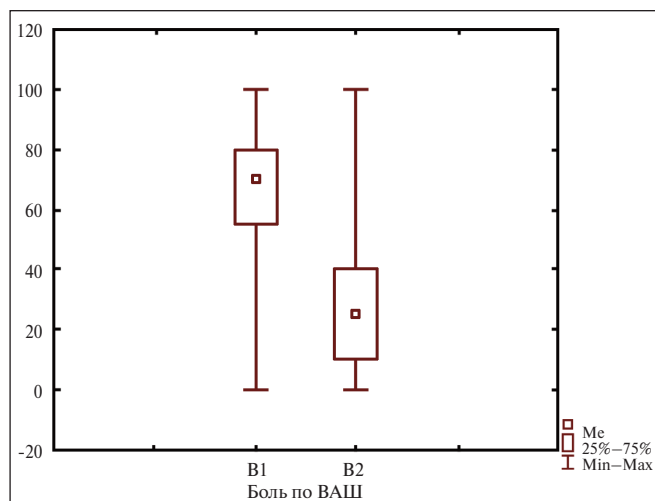


Рис. 8. Динамика интенсивности боли (по ВАШ) при генерализованной форме ОА на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 8. Dynamics of pain intensity (according to VAS) in generalized form of OA during treatment with Alflutop

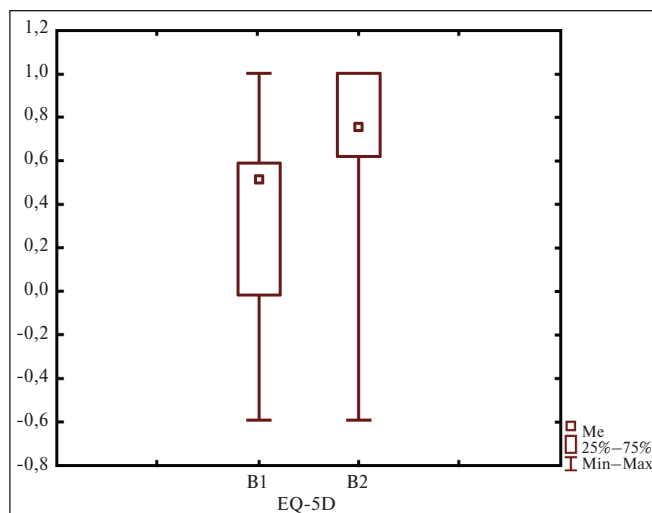


Рис. 9. Динамика EQ-5D при генерализованной форме ОА на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 9. Dynamics of EQ-5D in the generalized form of OA during treatment with Alflutop

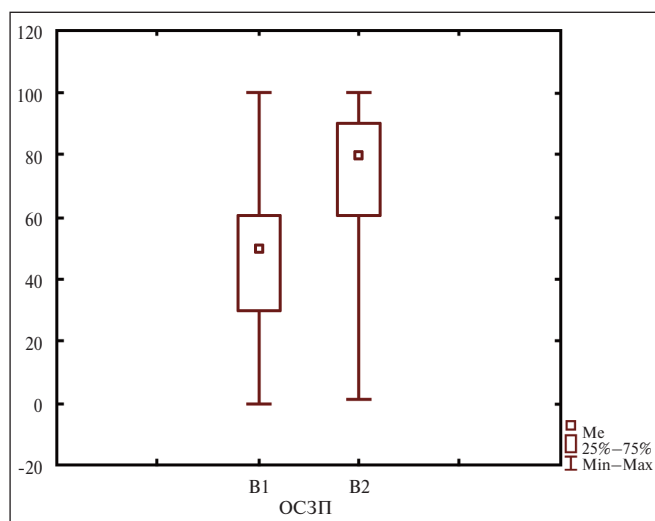


Рис. 10. Динамика ОСЗП (по ВАШ) при генерализованной форме ОА на фоне лечения препаратом Алфлутоп
Fig. 10. Dynamics of PGH (according to VAS) in the generalized form of OA during treatment with Alflutop

лечению (ОР 2,3; 95% ДИ 1,56–3,38; $p < 0,0001$), среди них преобладали лица женского пола (ОР 1,08; 95% ДИ 1,02–1,16; $p = 0,02$).

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали значительный клинический эффект препарата Алфлутоп и при генерализованной форме заболевания. Большинство пациентов были удовлетворены лечением на фоне одного курса терапии: отмечено значимое снижение интенсивности боли, а также улучшение ОСЗП и качества жизни. Женский пол, возраст, высокий ИМТ, большая длительность заболевания, меньшая приверженность терапии, худшее качество жизни, III и IV рентгенологические стадии ОА, наличие сопутствующих заболеваний (ожирение, ИБС, ХСН) ассоциировались $< 50\%$ уменьшением боли на фоне терапии.

Обсуждение. Алфлутоп в течение почти трех десятилетий активно применяется при лечении ОА как в России, так и в других странах. Препарат производится на территории Евросоюза по стандартам надлежащей производственной практики. За минувшие годы были опубликованы результаты более 40 работ, преимущественно рандомизированных клинических исследований, выполненных на хорошем методическом уровне (контрольные группы, длительные наблюдения, использование современных подходов оценки результатов лечения, инструментальных и лабораторных методов и пр.).

В частности, в обзоре А.Е. Каратеева [11] были проанализированы 37 клинических исследований ($n = 3676$), в которых доказано статистически значимое уменьшение боли по ВАШ или индексу WOMAC в среднем на 43,1% (с 25 до 58,6%) уже после первого курса лечения Алфлутопом. Во всех работах отмечены его высокая безопасность, отсутствие серьезных неблагоприятных явлений, в том числе при многолетнем использовании и наличии сопутствующих заболеваний [11–13]. Проводились также слепые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования, подтвердившие не только анальгетический и противовоспалительный, но и структурно-модифицирующий эффект препарата при ОА КС [14, 15].

Вместе с тем, несмотря на обширную доказательную базу (только в Elibrary размещено 146 ссылок на статьи, в которых в аннотации или ключевых словах указан Алфлутоп), сегодня имеются единичные сведения об эффективности этого препарата при поражении ТБС и/или мелких суставов кистей — большинство представленных работ выполнено у пациентов с ОА КС и/или неспецифической болью в спине.

Первое упоминание об использовании Алфлутопа при ОА ТБС и/или узелковой форме заболевания относится к 2004 г.: в 12-месячном исследовании Г.В. Лукиной и соавт. [16] изучалась эффективность применения разных схем препарата при ОА различных локализаций. В 1-ю группу ($n = 15$) были включены пациенты преимущественно с узелковой формой ОА и/или ОА ТБС, которые получили два курса лечения (в/м введение по 1 мл в день в течение 3 нед), во

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов, достигших и не достигших 50% снижения боли при генерализованной форме ОА
 Table 4. Comparative characteristics of patients who achieved and did not achieve 50% pain reduction in the generalized form of OA

Показатель	1-я группа (n=1043)	2-я группа (n=573)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	65 [59; 71]	68 [62; 74]	<0,0001
Пол, женщины/мужчины, %	67,8/32,2	73,5/26,5	0,02
Длительность ОА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	84 [60; 120]	120 [60; 180]	<0,0001
Рентгенологическая стадия по K—L, %:			
I	5,3	1,2	<0,0001
II	54,5	45,5	
III	38	49,9	
IV	2,2	3,4	
ИМТ, кг/м ² , M±SD	28,4±4,5	29,9±5,3	<0,0001
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [53; 80]	70 [60; 80]	>0,05
EQ-5D, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,52 [0,06; 0,59]	0,52 [-0,07; 0,59]	<0,0001
ОСЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [30; 60]	50 [30; 60]	>0,05
ИБС, %	38,4	46,5	0,003
ХСН, %	17,7	28,5	<0,0001
СД 2-го типа, %	35,8	36,2	>0,05
Ожирение, %	32,8	45,8	<0,0001
Комплаентность >80%, %	95,9	90,1	<0,0001

2-ю и 3-ю (n=30) — пациенты с ОА КС, которым назначалось комбинированное внутрисуставное и в/м введение. Авторы отметили существенное и значимое снижение интенсивности боли и улучшение функции в анализируемых суставах во всех группах. В частности, в 1-й группе после первого курса терапии положительный эффект наблюдался в 80% случаях, после второго — в 78%.

В недавно опубликованной работе Л.В. Васильевой и соавт. [17] оценивались эффективность и безопасность препарата Алфлутоп у 130 женщин с достоверным диагнозом ОА суставов кистей по критериям ACR с наличием узелков Гебердена. Больные были распределены в две группы: в 1-й (n=66) назначали один курс препарата Алфлутоп по 2,0 мл в/м через день №10; во 2-й (n=64) — диациреин перорально и НПВП в/м. Применение Алфлутопа характеризовалось более выраженным анальгетическим действием по сравнению с группой сравнения: наблюдалось уменьшение боли при пальпации с 62,5 [60,3; 64,7] до 32,9 [30,1; 34,8] мм (p<0,0010) и с 64,1 [61,4; 66,7] до 49,8 [48,4; 51,2] мм (p>0,05) соответственно. Кроме того, только в 1-й группе отмечалось значимое уменьшение времени утренней скованности (p<0,01). Учитывая полученные данные, авторы рекомендовали применение биоактивного концентрата из мелких морских рыб в терапии узелковой формы ОА.

Вместе с тем имеющиеся данные исследований Алфлутопа при поражении суставов кистей неоднозначны, что не позволяет в полной мере судить о его эффективности. Именно поэтому так важно было оценить результаты терапии Алфлутопом при ОА суставов кистей в масштабном наблюдательном многоцентровом исследовании.

В нашей работе при изучении 2776 больных ОА данной локализации позитивный эффект терапии, по мнению паци-

ентов, был зафиксирован в 98,6% случаев. При этом на фоне одного курса терапии отмечено не только значимое уменьшение боли по ВАШ при движении в кистях, улучшение ОСЗП, но и высокие показатели качества жизни по опроснику EQ-5D. Важно указать также на быстрое развитие обезболивающего эффекта — в среднем на 9-е сутки после начала терапии.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что мужской пол, пожилой возраст, длительный анамнез ОА, III и IV рентгенологические стадии, интенсивная боль, худшие показатели по оценкам ОСЗП и EQ-5D, наличие сопутствующих заболеваний (АГ, ИБС, ХСН и МС) и более низкая комплаентность могут стать факторами, препятствующими достижению значимого ответа на терапию, что необходимо учитывать при ведении этих пациентов.

Подтверждением эффективности Алфлутопа при ОА ТБС являются результаты работы М.И. Удовики [18]. В этом исследовании оценивались эффективность и безопасность 10 в/м инъекций препарата по 2,0 мл через день у пациентов с ОА КС (n=28) и ТБС (n=18). Было продемонстрировано, что у этих пациентов один курс терапии обеспечивает снижение боли по ВАШ и улучшение индекса Лекена (p=0,0001). Также отмечено значимое сокращение потребности в НПВП, что отражает анальгетический эффект препарата.

В нашем масштабном наблюдательном исследовании был выявлен хороший терапевтический потенциал Алфлутопа и при ОА ТБС (n=6666): зарегистрировано существенное снижение боли, улучшение ОСЗП и качества жизни у большинства пациентов. Менее выраженный клинический ответ (снижение боли ≤50%) ассоциировался с более старшим возрастом, наличием III–IV рентгенологической стадии заболевания, худшим качеством жизни, наличием ожирения, ИБС и ХСН, женским полом и низкой комплаентностью.

Таким образом, пожилой возраст, более тяжелые рентгенологические проявления ОА, низкие показатели качества жизни и комплаентности, сопутствующая патология определяли меньший эффект проводимой терапии при ОА суставов кистей и ТБС. Помимо этого, при ОА суставов кистей играли роль высокие значения боли и худшие показатели ОСЗП по ВАШ. Выявлены и гендерные различия: при ОА ТБС менее успешный результат чаще наблюдался у женщин, при ОА кистей — у мужчин. Полученные данные представляют несомненный интерес для практикующих врачей, так как влияние на модифицируемые факторы сможет повысить эффективность терапии ОА этих локализаций.

Несомненный интерес вызывают работы, в которых изучалась эффективность Алфлутопа при генерализованной форме заболевания, когда в патологический процесс вовлекается несколько групп суставов и у пациентов имеются выраженные функциональные ограничения [19]. В частности, в Северо-Стаффордширском проекте по ОА (North Staffordshire OA Project, n=18 474) было продемонстрировано, что при увеличении количества пораженных суставов повышается риск инвалидизации больных [20].

Несмотря на широкое распространение генерализованного ОА, он остается недостаточно изученным. Не решены вопросы терминологии этой формы ОА. Для его обозначения в зарубежной литературе в качестве синонимов часто используются такие термины, как «генерализованный», «полиартикулярный», «множественный», «многосуставной» и др. Так, в руководстве OARSI (Osteoarthritis Research Society International) 2019 г. представлены рекомендации по лечению «полиартикулярного» варианта ОА [8]. T.R. Gullo и соавт. [19], которые проанализировали в базе данных MEDLINE статьи с 2012 по 2017 г., посвященные вопросам терминологии, установили, что наиболее часто употребляемым термином в зарубежной литературе был «множественный» ОА суставов.

Нет и общепринятой дефиниции данной формы заболевания. В настоящее время в литературе можно встретить как минимум шесть определений, позволяющих идентифицировать генерализованный ОА, причем все они существенно отличаются друг от друга по характеристике локализации процесса и количеству пораженных суставов [19]. Одни авторы считают, что об этой форме болезни можно говорить при поражении 2 суставов, другие — 3, третьи — 5. Причем нет строгих требований к подсчету: речь идет о суммарном количестве пораженных суставов или о группах суставов.

Таким образом, разработка общепринятых критериев, позволяющих идентифицировать генерализованную форму ОА, является необходимым условием для дальнейшего улучшения его диагностики и лечения.

В нашей работе генерализованная форма ОА диагностировалась при вовлечении в патологический процесс ≥ 3 групп суставов. Учитывались следующие локализации: КС, ТБС, позвоночник, кисти (запястно-пястный сустав I пальца, дистальные и проксимальные межфаланговые суставы). Данная форма заболевания регистрировалась в 7,7% случаев (n=1694) и характеризовалась, в отличие от локального ОА, более тяжелыми клиническими и рентгенологическими проявлениями. Важно подчеркнуть, что генерализованный ОА ассоциировался с возрастом пациентов и количеством сопутствующих заболеваний.

Согласно полученным данным, Алфлутоп оказался эффективным при генерализованной форме ОА — значимое клиническое улучшение отмечено у 97,1% пациентов. Уменьшение боли $\geq 50\%$ по сравнению с исходным было выявлено почти в 65% наблюдений, что свидетельствует о выраженном клиническом эффекте препарата при этой форме заболевания. Меньшая удовлетворенность лечением боли была связана с возрастом, женским полом, высоким ИМТ, длительным анамнезом ОА, продвинутыми рентгенологическими стадиями, худшими показателями качества жизни и комплаентности, коморбидностью, что необходимо учитывать при ведении таких пациентов.

Заключение. Алфлутоп является действенным средством лечения как локальных форм, так и генерализованного ОА. Препарат позволяет успешно контролировать боль при ОА различных локализаций, что приводит к улучшению качества жизни и ОСЗП, в том числе у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. На фоне терапии Алфлутопом значимо снижается потребность в НПВП, а следовательно, и риск развития угрожающих неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. Полученные результаты применения препарата при ОА ТБС, суставов кистей и генерализованной форме свидетельствуют о целесообразности его широкого использования в реальной клинической практике. Кроме того, учет и коррекция факторов, ассоциирующихся с менее выраженным анальгетическим действием Алфлутопа, позволит в целом улучшить эффективность терапии ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Jul;74(7):1172-1183. doi: 10.1002/art.42089.
- Ackerman IN, Buchbinder R, March L. Global Burden of Disease Study 2019: an opportunity to understand the growing prevalence and impact of hip, knee, hand and other osteoarthritis in Australia. *Intern Med J.* 2022 Sep 16. doi: 10.1111/imj.15933. Online ahead of print.
- Wan J, Qian X, He Z, et al. Epidemiological trends of hand osteoarthritis from 1990 to 2019: Estimates from the 2019 Global Burden of Disease study. *Front Med (Lausanne).* 2022 Dec 12;9:922321. doi: 10.3389/fmed.2022.922321. eCollection 2022.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА., Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
- Kolasinski LS, Neogi T, Hochberg CM, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand,

- Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149–162. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
8. 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):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
9. Nelson AE, Smith MW, Golightly YM, Jordan JM. “Generalized osteoarthritis”: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun; 43(6):713–20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.12.007. Epub 2013 Dec 31.
10. Диагностика и лечение метаболического синдрома. В кн.: Сборник национальных клинических рекомендаций. Москва: Силицей-Полиграф; 2009. С. 106–143. [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. In: *Sbornik natsional'nykh klinicheskikh rekomendatsii* [Collection of National Clinical Recommendations]. Moscow: Silitsiya-Poligraf; 2009. P. 106–143].
11. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14(4):111–124. [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):111–124. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
12. Малышенко ОС, Таскина ЕА, Раскина ТА и др. Оценка безопасности биоактивного концентрата мелких морских рыб у пациентов старческого возраста с остеоартритом коленного сустава и высокой коморбидностью. Терапия. 2023;9(3):148–155. [Malyshenko OS, Taskina EA, Raskina TA, et al. Safety assessment of bioactive concentrate of small sea fish in elderly patients with osteoarthritis of the knee joint and high comorbidity. *Terapiya*. 2023;9(3):148–155. (In Russ.)].
13. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутон® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2020; 14(1):67–73. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(1):67–73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73
14. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутон у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013; 51(5):532–538. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2013;51(5):532–538. (In Russ.)].
15. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутон у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2):174–177. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: The assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2014; 52(2):174–177. (In Russ.)].
16. Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Чичасова НВ. Алфлутон в терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2004; (3):52–4. [Lukina GV, Sigidin YaA, Chichasova NV. Alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004; (3):52–4. (In Russ.)].
17. Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Суслова ЕЮ, Гостева ЕВ. Роль хондропротекторов в коррекции болевого синдрома у больных остеоартритом суставов кистей с узелками Гебердена. Фарматека. 2022; 29(13):87–90. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Suslova EYu, Gosteva EV. The role of chondroprotectors in the correction of pain syndrome in patients with osteoarthritis of the joints of the hands with Geberden nodules. *Farmateka*. 2022; 29(13):87–90. (In Russ.)].
18. Удовика МИ. Эффективность Алфлута в терапии остеоартрита коленных и тазобедренных суставов в амбулаторной клинической практике. Поликлиника. 2021; (5):75–78. [Udovika MI. The effectiveness of Alflutop in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip joints in outpatient clinical practice. *Poliklinika*. 2021; (5):75–78. (In Russ.)].
19. Gullo TR, Golightly YM, Cleveland RJ, et al. Defining multiple joint osteoarthritis, its frequency and impact in a community-based cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Jun; 48(6):950–957. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.001.
20. Thomas E, Peat G, Croft P. Defining and mapping the person with osteoarthritis for population studies and public health. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Feb;53(2):338–45. doi: 10.1093/rheumatology/ket346. Epub 2013 Oct 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.06.2023/27.07.2023/30.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, государственное задание № 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 research topic as a part of government task № 1021051403074-2.

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

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

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

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

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

Клинический случай развития синдрома Уотерхауса–Фридериксена после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с ревматоидным артритом и вторичным АА-амилоидозом надпочечников

Альпидовская О.В.

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

Представлено клиническое наблюдение, в котором причиной смерти пациентки явилась новая коронавирусная инфекция COVID-19, осложнившаяся двусторонней вирусной интерстициальной пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом взрослых. Наличие фоновых заболеваний — ревматоидного артрита и вторичного АА-амилоидоза надпочечников — ухудшило прогноз. На фоне инфицирования SARS-CoV-2 развился синдром Уотерхауса–Фридериксена с кровоизлияниями и очагами некроза в коре надпочечников. Обращает на себя внимание длительное благоприятное течение заболевания и его быстрое прогрессирование после инфицирования SARS-CoV-2. Присоединившийся синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания еще более усугубил состояние пациентки.

Ключевые слова: COVID-19; пневмония; кровоизлияния; некроз; надпочечники; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Контакты: Ольга Васильевна Альпидовская; olavorobeva@mail.ru

Для ссылки: Альпидовская ОВ. Клинический случай развития синдрома Уотерхауса–Фридериксена после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с ревматоидным артритом и вторичным АА-амилоидозом надпочечников. Современная ревматология. 2023;17(4):86–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-86-89

A clinical case of development of Waterhouse–Friderichsen syndrome after SARS-CoV-2 infection in a patient with rheumatoid arthritis and secondary adrenal AA-amyloidosis

Alpidovskaya O. V.

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary
15, Moskovsky prospect, Cheboksary 428015, Russia

We present a clinical observation of a patient whose cause of death was a new coronavirus infection COVID-19 complicated by bilateral viral interstitial pneumonia and adult acute respiratory distress syndrome. The presence of background diseases—rheumatoid arthritis and secondary AA-adrenal amyloidosis—worsened the prognosis. Waterhouse–Friderichsen syndrome with hemorrhage and foci of necrosis in the adrenal cortex developed against a background of SARS-CoV-2 infection. The unique feature of this case is the long-term favorable course of the disease and its rapid progression after infection with SARS-CoV-2. The associated syndrome of disseminated intravascular coagulation further aggravated the patient's condition.

Keywords: COVID-19; pneumonia; hemorrhage; necrosis; adrenal glands; syndrome of disseminated intravascular coagulation.

Contact: Olga Vasilievna Alpidovskaya; olavorobeva@mail.ru

For reference: Alpidovskaya OV. A clinical case of development of Waterhouse–Friderichsen syndrome after SARS-CoV-2 infection in a patient with rheumatoid arthritis and secondary adrenal AA-amyloidosis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(4):86–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-86-89

Амилоидоз — системное заболевание, при котором в тканях откладывается амилоид (сложный белково-полисахаридный комплекс). Распространенность амилоидоза составляет не менее 1:50 тыс., заболевание в основном возникает после 60 лет. Амилоид состоит из легких цепей иммуноглобулинов, их синтез резко увеличен при хронических заболеваниях [1] и сопровождается развитием прогрессирующей органной дисфункции [2]. Вторичный амилоидоз зачастую является осложнением ревматоидного артрита (РА). В основе РА лежит системное аутоиммунное воспаление, приводящее наряду с поражением суставов к развитию широкого спектра

внесуставных органных нарушений. В дебюте заболевания выявляется антиген-специфическая активация CD4+ Т-лимфоцитов по Th1-типу с увеличением синтеза интерферона и интерлейкина (ИЛ) 17 в сочетании с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α, ИЛ1, ИЛ8, ИЛ18) и относительным дефицитом синтеза противовоспалительных факторов (ИЛ4, антагонист рецептора ИЛ1). ИЛ6 индуцирует синтез белков острой фазы воспаления, в первую очередь СРБ.

У пациентов с РА отмечается более высокий риск развития инфекций, чем в общей популяции, что является следствием

иммунопатологического дисбаланса. Инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется легким/умеренно тяжелым течением и заканчивается выздоровлением, но у некоторых пациентов (5–15%) развивается тяжелая вирусная пневмония, реже — острый респираторный дистресс-синдром и генерализованная коагулопатия, ведущая к потенциально летальной мультиорганной недостаточности [3–5].

Представляем клинический случай развития синдрома Уотерхауса—Фридериксена после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с РА и вторичным АА-амилоидозом надпочечников.

Клинический случай

Больная Г., 60 лет, 20.03.2023 поступила в БУ «Чебоксарская районная больница» Минздрава Чувашской Республики в тяжелом состоянии, предъявляла жалобы на повышение температуры тела до 38,2 °С, сухой малопродуктивный кашель. Со слов сопровождавшей пациентку дочери, в течение 2 нед у ее матери отмечалось повышение температуры тела до 37,0–37,2 °С, за медицинской помощью больная не обращалась, применяла травяные чаи. Последние несколько дней температура поднималась до 38,4 °С, беспокоили слабость, головокружение, снижение артериального давления (АД) до 70/40 мм рт. ст. В связи с этим бригадой скорой медицинской помощи проводилась инфузия допамина для поддержания гемодинамики.

Перенесенные заболевания: с 2017 г. находилась на диспансерном наблюдении по поводу РА, проходила стационарное лечение в ревматологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница». В 2018 г. во время госпитализации получала терапию инфликсимабом (ИНФ, Ремикейд), однократно, из расчета 3 мг/кг внутривенно капельно. В последующем в амбулаторных условиях выполнены еще три инфузии препарата (с интервалом в 2, 4 и 8 нед). Динамика СОЭ на фоне терапии ИНФ: исходно — 53 мм/ч, после первого введения — 41 мм/ч, после второго — 34 мм/ч, после третьего — 20 мм/ч, после четвертого — 15 мм/ч. При боли принимала мелоксикам. В 2020 г. находилась на стационарном лечении с диагнозом: РА, серопозитивный, активность 3-й степени по DAS28 (DAS28 — 5,18), с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки), позитивный по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), функциональный класс (ФК) 3, с осложнениями — вторичный АА-амилоидоз надпочечников, диагностированный после иммунофлуоресцентного исследования биоптатов.

При поступлении по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки имелись признаки двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии, тяжесть — 19 баллов (максимально — 25 баллов). Распространенность поражения легочной ткани составляла 74%, КТ-4. На электрокардиограмме (ЭКГ) — высокий заостренный зубец Q; удлинение интервала ST и комплекса QRST; низковольтная ЭКГ. Диагноз COVID-19 был поставлен на основании положительного результата полимеразной цепной реакции в мазках из носоглотки.

Данные объективного осмотра: гиперстеническое телосложение, подкожная жировая клетчатка равномерно распределена, удовлетворительного питания. Рост — 155 см, масса тела — 63 кг. При аускультации в легких — ослабленное дыхание в задненижних отделах, влажные мелкопузырчатые хрипы, укорочение перкуторного звука. Число дыхательных движений — 24 в минуту. Частота сердечных сокращений — 41 в минуту. АД — 80/40 мм рт. ст.

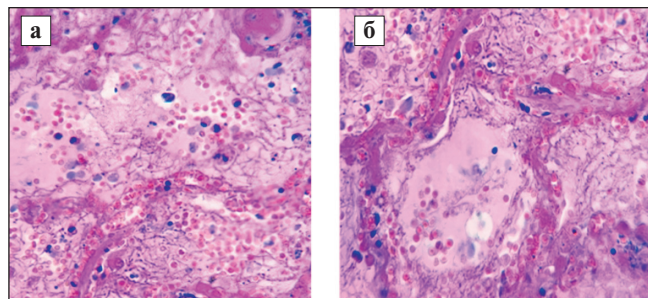


Рис. 1. Микроскопическое исследование легких: а, б — картина воспалительного экссудата с примесью эритроцитов в просвете альвеол, альвеолярных макрофагов, по контуру альвеол определяется гиалиновая мембрана. Окраска гематоксилином и эозином, ×900

Fig. 1. Microscopic examination of the lungs: а, б — inflammatory exudate with admixture of erythrocytes in the lumen of the alveoli, alveolar macrophages, a hyaline membrane is noted along the contour of the alveoli. Staining with hematoxylin and eosin, ×900

Общий анализ крови: л. — $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма — $4\text{--}9 \cdot 10^9/\text{л}$), лимф. — 48% (норма 19–37%), СОЭ — 30 мм/ч (норма 2–15 мм/ч). Глюкоза в крови — 2,2 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л).

Коагулограмма (экспресс): активированное частичное тромбопластиновое время >180 с (норма — 22–40 с), протромбиновое время — 34 с (норма 10–12 с), фибриноген А — 7,26 г/л (норма 1,8–3,5 г/л), D-димер — 786 нг/мл (норма ≤243 нг/мл). Растворимые фибрин-мономерные комплексы — 26,0 мг/100 мл (норма — 3,39–4,0 мг/100 мл), pCO_2 — 84,40 мм рт. ст. (норма 35–45 мм рт. ст.), pO_2 — 32 мм рт. ст. (норма 38–40 мм рт. ст.), Na^+ — 103,10 ммоль/л (норма 135–148 ммоль/л), K^+ — 21,48 ммоль/л (норма 3,5–5,3 ммоль/л), соотношение Na/K — 17 (норма — 32). Тропонин I сердечный — 0,1 нг/мл.

Несмотря на начатое лечение глюкокортикоидами, введение вазопрессоров, антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами, антибактериальную терапию, состояние больной прогрессивно ухудшалось, нарастали явления дыхательной недостаточности, зафиксирован летальный исход.

Заключительный клинический диагноз: основное заболевание — вирусная интерстициальная пневмония, тяжелой степени. Конкурирующее заболевание — РА, серопозитивный, активность 3-й степени по индексу DAS28 (DAS28 — 5,18), с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки), АЦЦП+, ФК 3, вторичный АА-амилоидоз надпочечников. Осложнение основного заболевания — дыхательная недостаточность 2–3-й степени. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Острая надпочечниковая недостаточность.

При микроскопическом исследовании секционного материала легких выявлены полнокровие, эритросты, сладжи; распространенные дистелектазы/ателектазы. К стенкам отдельных альвеол прилежали фрагментированные гиалиновые мембраны (рис. 1, а, б); неравномерно выраженный интраальвеолярный отек.

В надпочечниках — отложение амилоидных масс между атрофичными эндокриноцитами (рис. 2, а–е, рис. 3). Определялись признаки сладж-феномена и гиалиновых микротромбов в сосудах микроциркуляторного русла внутренних органов. Выявлялись генерализованные гемореологические расстройства: многочисленные мелкие петехиальные кровоизлияния во внутренние органы, преимущественно в надпочечники, очаги некроза

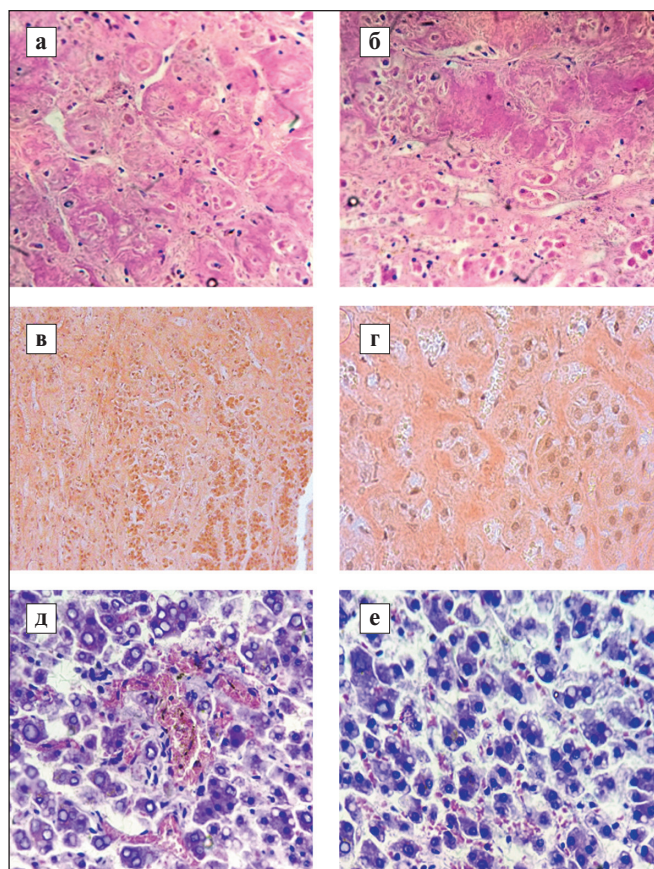


Рис. 2. Микроскопическое исследование надпочечников: а–г — видны атрофичные эндокриноциты, между которыми располагаются амилоидные массы; д, е — картина полнокровия капилляров, интерстициальных участков кровоизлияний, вакуолизации цитоплазмы эндокриноцитов, интерстициального отека. Окраска гематоксилином и эозином (а, б, д, е) и Конго красным (в, з), $\times 900$

Fig. 2. Microscopic examination of the adrenal glands: а–г — atrophic endocrinocytes are seen, with amyloid masses between them; д, е — a picture of capillary fullness, interstitial hemorrhage areas, vacuolization of endocrinocyte cytoplasm, interstitial edema. Stained with hematoxylin and eosin (а, б, д, е) and Congo red (в, з), $\times 900$

коркового слоя надпочечников с перифокальной инфильтрацией и кровоизлияниями (синдром Уотерхауса—Фридериксена). Признаки васкулита мелких вен, микротромбоз артериальных ветвей надпочечников.

При вирусологическом исследовании секционного материала в лаборатории вирусологических исследований и диагностики особо опасных инфекций ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике—Чувашии» в легком и надпочечниках обнаружена РНК SARS-CoV-2.

Патологоанатомический диагноз: основное заболевание — новая коронавирусная инфекция COVID-19 (по данным вирусологического исследования секционного материала): РНК SARS-CoV-2 выявлена в легком и надпочечниках. Фоновое заболевание — РА, серопозитивный, активность 2, поздняя стадия, АЦЦП+,

ФК 4, рентгенологическая стадия III; вторичный АА-амилоидоз надпочечников. Осложнения основного заболевания — двусторонняя вирусная интерстициальная пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром. Отек легких. ДВС-синдром. Кровоизлияния и очаги некроза в корковом слое надпочечников с выраженной перифокальной инфильтрацией (синдром Уотерхауса—Фридериксена).

Обсуждение. SARS-CoV-2 поражает преимущественно легкие и приводит к чрезмерной иммунной активации и цитокиновому ответу в их альвеолярных структурах [6]. Ключевая роль новой коронавирусной инфекции в развитии тяжелых последствий связана с неконтролируемой гиперпродукцией цитокинов. Поражение надпочечников при коронавирусной инфекции может иметь разные формы: прямое цитопатическое влияние вируса на адреналовые клетки [6]; тромботические осложнения при возникновении синдрома гиперкоагуляции [7–9].

В представленном клиническом наблюдении имело место развитие синдрома Уотерхауса—Фридериксена после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с АА-амилоидозом надпочечников. Его патогенез реализуется за счет геморрагического некроза коры надпочечников на фоне фульминантного сепсиса. Дискоординация иммунного ответа происходит стремительно в результате избыточного синтеза провоспалительных активирующих цитокинов и медиаторов. Цитокиновый шторм быстро истощает иммунные эффекторы, способные бороться с патогенным фактором. Развивающийся при этом компенсаторный противовоспалительный ответ поддерживается благодаря как Т-регуляторным клеткам, так и патологическим незрелым миелоидным клеткам-супрессорам, что приводит к окончательному подавлению систем защиты и прогрессированию инфекционного процесса. Возникают тканевое повреждение, повреждение эндотелия, гипоксия и органная дисфункция [10–12]. Надпочечниковая недостаточность вследствие кровоизлияний усугубляет и без того тяжелое состояние пациента, и прогноз при синдроме Уотерхауса—Фридериксена становится весьма неблагоприятным. Несомненное значение для летального исхода в нашем наблюдении имело сопутствующее заболевание — АА-амилоидоз надпочечников. Особенность представленного случая — развитие синдрома Уотерхауса—Фридериксена без признаков сепсиса.

Закключение. Таким образом, причиной смерти пациентки явилась новая коронавирусная инфекция COVID-19, осложнившаяся двусторонней вирусной интерстициальной пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом взрослых. Наличие фоновых заболеваний (РА с вторичным АА-амилоидозом надпочечников) ухудшило прогноз. На фоне инфицирования SARS-CoV-2 развился синдром Уотерхауса—Фридериксена с кровоизлияниями и очагами некроза в коре надпочечников за счет поражения артериальных ветвей. Обращает на себя внимание длительное благоприятное течение заболевания и быстрое его прогрессирование после инфицирования SARS-CoV-2. Присоединившийся ДВС-синдром еще более усугубил состояние пациентки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Складнова МВ, Калягин АН, Щербанов ГИ, Зими́на ИА. Амилоидоз в практике врача-ревматолога. Сибирский медицинский журнал. 2009;(3):150-152. [Sklyanova MV, Kalyagin AN, Shcherbanov GI, Zimina IA. Amyloidosis in the practice of a rheumatologist. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2009;(3):150-152. (In Russ.)].
2. Михалева ЛМ, Гюева ЗВ, Рёкен К. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования в диагностике амилоидоза печени. Архив патологии. 2015;77(4):11-16. [Mikhaleva LM, Goeva ZV, Røken K. Histological and immunohistochemical examinations in the diagnosis of hepatic amyloidosis. *Arkhiv Patologii*. 2015;77(4):11-16. (In Russ.)].
3. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):123-132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections from a rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):123-132. (In Russ.)].
4. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019 Aug 19;11(8):762. doi: 10.3390/v11080762.
5. Joo YB, Lim YH, Kim KJ, et al. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Aug 30;21(1):199. doi: 10.1186/s13075-019-1977-9.
6. Santana MF, Borba MGS, Baia-da-Silva DC, et al. Case Report: Adrenal Pathology Findings in Severe COVID-19: An Autopsy Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Oct;103(4):1604-1607. doi: 10.4269/ajtmh.20-0787.
7. Iuga AC, Marboe CC, Yilmaz M, et al. Adrenal Vascular Changes in COVID-19 Autopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Oct 1;144(10):1159-1160. doi: 10.5858/arpa.2020-0248-LE.
8. Porfidi A, Pola RJ. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1516-1517. doi: 10.1111/jth.14842.
9. Leyendecker P, Ritter S, Riou M, et al. Acute adrenal infarction as an incidental CT finding and a potential prognosis factor in severe SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort analysis on 219 patients. *Eur Radiol*. 2021 Feb;31(2):895-900. doi: 10.1007/s00330-020-07226-5. Epub 2020 Aug 27.
10. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
11. Воробьева ОВ, Ласточкин АВ, Гималдинова НЕ. Клинико-морфологическая характеристика случая системного AL-амилоидоза. Современные проблемы науки и образования. 2020;(3):151. [Vorobeva OV, Lastochkin AV, Gimaldinova NE. Clinical and morphological characteristic case of systemic AL-amyloidosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020;(3):151. (In Russ.)].
12. Воробьева ОВ, Романова ЛП. Изменения органов после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с системной склеродермией по данным аутопсии. Современная ревматология. 2022;16(2):69-73. [Vorobeva OV, Romanova LP. Organ changes after SARS-CoV-2 infection in a patient with systemic sclerosis according to autopsy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):69-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-69-73

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.03.2023/24.05.2023/27.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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

Мышечно-скелетные симптомы при системной красной волчанке с ювенильным дебютом

Калед М.И., Арефьева А.Н., Никишина И.П.

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

При ювенильном дебюте системной красной волчанки (СКВ) поражение опорно-двигательного аппарата является одним из наиболее частых проявлений. Мышечно-скелетные симптомы могут быть обусловлены активностью самого заболевания, повреждением, сформировавшимся вследствие активности СКВ, медикаментозным воздействием, а также сопутствующим заболеванием. Не являясь жизнеугрожающими, они, тем не менее, существенно влияют на тяжесть инвалидизации и социальной дезадаптации. В статье рассматривается клиническая характеристика различных причин мышечно-скелетных проявлений при СКВ с дебютом в детском и подростковом возрасте, грамотная интерпретация которых важна для диагностики и оценки активности СКВ, а также для коррекции терапии заболевания, что может способствовать улучшению отдаленного прогноза и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным началом; артрит; миозит; аваскулярные некрозы.

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

Для ссылки: Калед МИ, Арефьева АН, Никишина ИП. Мышечно-скелетные симптомы при системной красной волчанке с ювенильным дебютом. Современная ревматология. 2023;17(4):90–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-90-96

Musculoskeletal symptoms in juvenile onset systemic lupus erythematosus

Kaleda M.I., Arefieva A.N., Nikishina I.P.

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

In juvenile onset systemic lupus erythematosus (SLE), musculoskeletal involvement is one of the most common manifestations. Musculoskeletal symptoms may be due to disease activity itself, organ damage due to SLE activity, drug exposure, or comorbidities. Although they are not life-threatening, they still have a significant impact on disability severity and social exclusion. This article discusses the clinical features of various causes of musculoskeletal manifestations in SLE with onset in childhood and adolescence, the adequate interpretation of which is important for diagnosing and evaluating SLE activity and for correcting the treatment of the disease, thereby improving the long-term prognosis and quality of life of patients.

Keywords: juvenile onset systemic lupus erythematosus; arthritis; myositis; avascular necrosis.

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

For reference: Kaleda MI, Arefieva AN, Nikishina IP. Musculoskeletal symptoms in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):90–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-90-96

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся чрезвычайным разнообразием клинических проявлений и непредсказуемым течением [1]. СКВ с ювенильным началом (юСКВ) расценивается как особый фенотип заболевания с повышенным риском неблагоприятного прогноза [2, 3]. В возрастной структуре СКВ пациенты с ювенильным началом заболевания составляют 10–25% [1, 3, 4].

Мышечно-скелетные симптомы — частое проявление юСКВ, они наблюдаются у 60–90% пациентов [1, 4, 5]. Не являясь жизнеугрожающими, эти симптомы, тем не менее, существенно влияют на качество жизни пациентов, нередко приводят к инвалидизации и нарушению функциональных возможностей.

Мышечно-скелетные симптомы в виде боли, визуальных изменений опорно-двигательного аппарата (припухлость, деформация), ограничения функции суставов, нарушения

походки могут быть проявлением самого заболевания, повреждения, сформировавшегося вследствие активности СКВ, медикаментозного воздействия, а также сопутствующей патологии. В ряде исследований, продемонстрирована зависимость частоты мышечно-скелетных проявлений юСКВ от этнической принадлежности (у представителей белой расы они встречаются чаще, чем у афроамериканцев) и от возраста (чаще возникают при дебюте в подростковом возрасте) [6, 7]. В исследовании G.V. Novak и соавт. [8] наличие мышечно-скелетных проявлений при юСКВ коррелировало с позитивностью по антителам к Ro/SSA (анти-Ro) и La/SSB (анти-La).

Самым распространенным вариантом скелетно-мышечного поражения при СКВ как у взрослых, так и у детей является патология суставов [9]. Суставные проявления СКВ подразделяют на три варианта: артрит, артропатия Жакку и Рупус (Rheupus)-синдром [10].

Высокая частота артрита при СКВ стала основанием для включения его в классификационные критерии ACR (American College of Rheumatology) 1997 г. [11], критерии SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [12], а также критерии EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) / ACR 2019 г. [13]. Примечательно, что поражение суставов по-разному описывается в разных критериях. Так, в критериях ACR 1997 г. оно определяется как «неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических сустава, характеризующийся болезненностью, припухлостью или выпотом» [11]. Критерии SLICC 2012 г. расширяют эту дефиницию, включая в нее сочетание артралгий с утренней скованностью. В этих критериях, поражение суставов, связанное с СКВ, описывается как «синовит 2 или более суставов, характеризующийся отеком, выпотом или болезненностью в 2 или более суставах и по меньшей мере 30-минутной утренней скованностью» [12]. Это определение предполагает пересмотр концепции оценки суставного синдрома при СКВ, что может быть связано с повышением значения методов визуализации у этих пациентов. В критериях EULAR/ACR 2019 г. указано, что артрит вносит существенный вклад в подтверждение диагноза, позволяя набрать 6 из 10 баллов, необходимых для верификации диагноза СКВ [13]. На сегодняшний день в педиатрической практике большинство исследователей склоняются к мнению о наибольшей целесообразности применения у детей и подростков критериев SLICC 2012 г., имеющих оптимальное соотношение чувствительности и специфичности [14, 15].

Неэрозивный недеформирующий артрит, по данным разных исследований, встречается у 40–72,5% пациентов с юСКВ на момент манифестации заболевания [16–19]. Наиболее характерно развитие симметричного полиартрита. Самая распространенная локализация — лучезапястные суставы, пястно-фаланговые и проксимальные межфаланговые суставы кистей. Боль чаще переходящая либо мигрирующая, она может иметь два пика — в утренние и вечерние часы [9]. Утренняя скованность менее продолжительна, чем при ревматоидном артрите (РА), ее длительность составляет 30–60 мин. По сравнению с РА при артрите в рамках СКВ менее выражена припухлость, что нередко служит причиной гиподиагностики [9]. Распространено мнение, что воспалительный процесс в суставах при СКВ редко приводит к эрозиям и деформациям, однако с внедрением в клиническую практику инструментальных методов визуализации доказана вероятность формирования эрозивного артрита на ранней стадии заболевания [20]. Теносиновит и тендинит считаются распространенными проявлениями, но часто остаются незамеченными из-за субклинического течения, если не проводится УЗИ или магнитно-резонансная томография (МРТ) [21, 22].

По данным M.C. Nelson и соавт. [16], при юСКВ частота артрита выше у пациентов старше 10 лет. При сопоставлении встречаемости артрита при юСКВ и при дебюте СКВ у взрослых получены противоречивые данные. L. Wen и соавт. [18] статистически значимых различий в распространенности артрита у детей и взрослых не выявили (61,4 и 67,4% соответственно). Однако N. Ambrose и соавт. [23] обнаружили существенную зависимость частоты артрита от возраста: поражение суставов имели 66% детей, 75% подростков и 93% взрослых. Нарастание частоты артрита в клинической картине заболевания у подростков по сравнению с детьми младше 10 лет зафиксировано также в исследованиях других авторов [7, 16].

В подавляющем большинстве случаев артрит при юСКВ характеризуется кратковременностью, развивается на пике активности заболевания и быстро поддается лечению, крайне редко наблюдается формирование хронического артрита. По данным A.P. Sakamoto и соавт. [24], частота хронического артрита при юСКВ составила 3,7%, в большинстве случаев в патологический процесс были вовлечены лучезапястные и голеностопные суставы, у 56% пациентов заболевание манифестировало с артрита, и первоначальным диагнозом был ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). При сопоставлении частоты формирования хронического артрита у пациентов с юСКВ и у взрослых с СКВ статистически значимых различий не выявлено (2,4 и 3,8% соответственно) [25]. У детей артрит чаще возникал на ранней стадии СКВ, характеризовался большим числом пораженных суставов и более высокой общей активностью заболевания [25].

Следствием хронического воспалительного процесса в суставах и периартикулярных мягких тканях, приводящего к периартикулярному фиброзу, является формирование вправляемых подвывихов межфаланговых и пястно-фаланговых суставов, ульнарной девиации и амиотрофии — деформирующей артропатии Жакку [10]. Артропатия Жакку при юСКВ встречается реже, чем у взрослых. В исследовании A.P. Sakamoto и соавт. [24] ее частота при юСКВ составила 0,2% (6% всех наблюдений юСКВ с хроническим артритом). Большинство исследователей считают артропатию Жакку поздним проявлением СКВ, однако, как отмечают А.П. Жорняк и М.М. Иванова [26], у 26,9% пациентов с высокой воспалительной активностью деформации возникли уже в первый год болезни. Имеются единичные наблюдения ранней манифестации артропатии Жакку при юСКВ [24, 27].

Рупус-синдром, проявляющийся сочетанием симптомов СКВ и серопозитивного по ревматоидному фактору (РФ) РА, редко встречается в клинической практике. Первое описание серии наблюдений у 15 взрослых пациентов было опубликовано в 1960 г. E.C. Toone и соавт. [28]. В 1971 г. P.H. Schur рупус был выделен в отдельный синдром [29]. Его частота у взрослых варьируется от 0,01 до 9,7%. Диагноз РА у взрослых предшествует развитию СКВ в 83% случаев [30]. Рупус-синдром у детей представлен сочетанием серопозитивного по РФ ЮИА и СКВ, его частота составляет 0,7–2,5% [24]. В исследовании V. Ziaee и соавт. [31] эрозивный артрит при рупус-синдроме у детей обнаружен в 45% случаев, полиартикулярное поражение — в 70%. Обычно клинические проявления ЮИА возникали раньше, чем признаки СКВ, которые наблюдались через 2–3 года, медиана времени от начала артрита до верификации СКВ — 50,1 мес. На момент дебюта суставного синдрома у 50% пациентов выявлен антинуклеарный фактор, у 60% — РФ с последующим нарастанием титров и частоты формирования позитивности [31]. По данным N.W. Gormezano и соавт. [25], частота рупус-синдрома у пациентов, имеющих хронический артрит в рамках СКВ, выше, чем в целом при юСКВ, при этом она сопоставима у детей и взрослых — 12 и 17% соответственно.

Кроме суставного синдрома, как у взрослых, так и у детей с СКВ возможно развитие миозита [32, 33]. По данным литературы, поражение скелетной мускулатуры при СКВ в целом встречается у 4–16% больных [33]. У небольшой части пациентов миозит может быть преобладающим проявлением болезни [34]. Клинические признаки миозита включают слабость проксимальных мышц, миалгию и атрофию мышц [35].

У пациентов с миозитом обычно отмечаются повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови, признаки воспаления проксимальных мышц при МРТ и аномальные результаты исследования биоптатов мышц [35]. Частота миозита при юСКВ, по данным разных исследований, колеблется от 5 до 31% [19, 35].

N. Bitencourt и соавт. [33], наблюдавшие как пациентов с юСКВ, так и взрослых больных СКВ, обнаружили миозит в 6,3% случаев. При этом у детей распространенность миозита была выше, 68% всех случаев миозита при юСКВ зафиксированы в дебюте заболевания, у 40% пациентов с СКВ и миозитом выявлены миозит-ассоциированные аутоантитела, включая анти-Ro, анти-La, антитела к рибонуклеопротеину (анти-РНП), Pm-Scl, антигену Смита [33]. Развитие миозита у пациентов с юСКВ, как и у взрослых, возможно в рамках перекрестного синдрома. Распространенность перекрестного синдрома, включающего СКВ и идиопатическую воспалительную миопатию, составляет 3,4–6,3% [36, 37].

Ряд авторов отмечает, что на вероятность развития перекрестного синдрома у больных СКВ, влияет наличие анти-РНП [33, 36, 38]. Это позволяет сделать вывод о том, что позитивные по анти-РНП пациенты с СКВ должны находиться под тщательным наблюдением для выявления формирования перекрестного синдрома, в том числе с присоединением идиопатической воспалительной миопатии. В клиническом наблюдении К.Н. Lin и J.K. Као [39] отмечен интересный факт — по мере развития миозита уровень аутоантител, специфичных для СКВ, снижался.

При наличии у пациента с СКВ миопатического синдрома важно помнить также о том, что его проявления могут быть обусловлены сопутствующей терапией глюкокортикоидами (ГК) и реже — приемом гидроксихлорохина [40]. У таких пациентов общая оценка динамики активности заболевания на момент развития миопатического синдрома с учетом данных инструментальных методов визуализации (УЗИ, МРТ) помогает уточнить его природу.

Мышечно-скелетные симптомы у детей при СКВ могут быть связаны с формированием периферической полиневропатии, которая проявляется нарушением чувствительности по полиневропатическому типу, болью преимущественно в дистальных отделах конечностей, слабостью мышц, ограничением движений в конечностях и двигательной активности в целом (в том числе нарушением ходьбы). По некоторым данным, периферическая полиневропатия как осложнение васкулопатии мелких артерий, питающих пораженные нервы, развивается в целом у 10–15% пациентов с СКВ [41, 42]. Ее частота при юСКВ составляет 0,7–13%, при СКВ у взрослых — 4–27% [43, 44]. В большинстве случаев развивается симметричная сенсомоторная полиневропатия [45]. Для пациентов с периферической полиневропатией характерны высокая активность СКВ, мультисистемное поражение, при рецидивирующем течении хуже ответ на терапию. Ряд авторов указывает на ее возможную ассоциацию с наличием антифосфолипидных антител, антител к рибосомальному протеину [42, 44].

Причиной периферического болевого синдрома, нередко ошибочно трактуемого как проявление артрита, могут быть инфаркты костного мозга (ИКМ) [46]. Частота их неизвестна, так как в основном они диагностируются, когда развивается аваскулярный некроз (АВН). ИКМ ассоциированы с высокой активностью заболевания, васкулитом, молодым возрастом,

высокой дозой ГК [46]. G.Q. Zhu и соавт [47] не обнаружили статистически значимых различий в частоте возникновения ИКМ при юСКВ и у взрослых пациентов, но отметили их ассоциацию с феноменом Рейно и наличием анти-РНП. Y. Zhang и соавт [48], обследовавшие 11 детей с СКВ без клинических признаков поражения опорно-двигательного аппарата, указали на важность проведения МРТ для ранней диагностики этой патологии: с помощью МРТ было выявлено 60 участков ИКМ (30 — в метафизарно-диафизарной области, 8 — в надколеннике, 21 — в эпифизах и 1 — в таранной кости), тогда как при рентгенографии этих зон — менее 50% очагов.

Мышечно-скелетные симптомы при юСКВ могут быть следствием не только проявлений самого заболевания, но и его осложнений — АВН, остеопороза и остеопоротических переломов. В целом, согласно данным M.J. Holland и соавт. [49], 44,2% детей и подростков с медианой продолжительности заболевания 3,8 года имеют различные необратимые изменения в результате болезни. При этом повреждения мышечно-скелетной системы занимают лидирующие позиции наряду изменениями, возникающими в результате нейропсихических нарушений, и наблюдаются у 17% пациентов уже на 2–3-м году заболевания [49].

Дебют СКВ в детском и подростковом возрасте является фактором риска развития АВН, который при локализации в области коленных суставов может проявляться в первую очередь синовитом, в области тазобедренных суставов — болью и ограничением функции, что нередко ошибочно трактуется как обострение артрита вследствие активности заболевания [50–52]. Впервые ассоциация этого осложнения с СКВ описана E.L. Dubois и L. Cozen в 1960 г. [53]. В настоящее время АВН — хорошо известная причина связанного с СКВ стойкого повреждения, распространенность которого, по разным данным, составляет 5–23% при юСКВ и достигает 40% при проведении МРТ бессимптомным пациентам [50, 54, 55]. Наличие множественных ИКМ, а также поверхностное их расположение повышают вероятность формирования АВН [46].

Y. Yang и соавт [56] обнаружили манифестные АВН у 6% пациентов с юСКВ при средней продолжительности заболевания 2,3 года. В этом исследовании у пациентов с АВН отмечалась статистически значимо более высокая частота нейролюпуса и нефрита, им чаще назначалась пульс-терапия, они имели большую кумулятивную дозу ГК с момента установления диагноза по сравнению с больными без АВН. В целом большинство исследований у пациентов с СКВ, независимо от возраста, демонстрируют, что применение ГК является основным фактором риска развития АВН [46, 47, 56, 57], хотя имеются сообщения о возникновении АВН у пациентов, не принимающих ГК [58]. Среди других упоминаемых в литературе факторов риска развития АВН следует отметить высокую общую активность заболевания, артрит, феномен Рейно, васкулит, наличие антифосфолипидных антител, волчаночного антикоагулянта, дефицит витамина D, а также расовую принадлежность (афроамериканцы, представители азиатских народов) [46, 47, 50]. Основная локализация АНБ — область коленных и тазобедренных суставов, значительно более редкая — стопы, локтевые, плечевые суставы. Характерно двустороннее поражение, частота которого при вовлечении тазобедренных суставов может достигать 90% [50]. R. Gurion и соавт. [51] в 47% случаев наблюдали

множественные АВН. По данным H.L. Tsai и соавт. [57], длительное применение гидроксихлорохина при юСКВ ассоциируется с меньшим риском развития АВН. Наибольшая частота выявления АВН в этом исследовании приходилась на возраст от 15 до 23 лет.

Периферический болевой синдром может быть также следствием остеопороза, который осложняет течение юСКВ у каждого 5-го пациента, остеопения в поясничном отделе позвоночника выявляется у 37,5% детей с СКВ [59]. К наиболее значимым факторам риска развития остеопороза у детей с СКВ относят отягощенный семейный анамнез по остеопорозу, поражение почек, выявление анти-Ro, волчаночного антикоагулянта, длительное применение и высокую кумулятивную дозу ГК, прием антикоагулянтов, циклофосфамида, антиконвульсантов, дефицит витамина D, низкую двигательную активность, а также расовую принадлежность (афроамериканцы, представители азиатских народов) [46, 60]. S. Nao и соавт. [60], наблюдавшие 40 детей со средней продолжительностью СКВ 15 мес, продемонстрировали, что низкий уровень витамина D и нарушения костного метаболизма сохраняются, даже если заболевание находится в стадии ремиссии (Systemic Lupus Erythromatosus Disease Activity Index, SLEDAI <4), при этом уровень RANKL (лиганда, связывающегося с внеклеточным доменом рецептора активатора NF-κB) в сыворотке крови повышен, а экспрессия остеопротегерина (ОПГ) снижена. Авторами сделан вывод, что в случае ремиссии заболевания ГК участвуют в возникновении и развитии аномального ремоделирования кости посредством RANKL/ОПГ, способствуя прогрессированию остеопороза, которое коррелирует с кумулятивной дозой ГК [60]. При наличии остеопоротической спондилопатии с компрессионными переломами позвонков при юСКВ нередко наблюдается вторичный корешковый синдром, который при отсутствии локальной симптоматики в месте перелома ошибочно может приниматься за периферический суставной синдром в рамках активности основного заболевания. По данным С.М. LeBlanc и соавт. [61], частота остеопоротических переломов позвонков у детей с ревматическими заболеваниями в целом составила 4,4 на 100 пациенто-лет, доля пациентов с юСКВ среди них достигала 28,6%, бессимптомные переломы выявлены в 43% случаев. Авторы этого исследования установили следующие факторы риска остеопоротического перелома позвонков: наличие активности в первые 12 мес болезни, значительное увеличение индекса массы тела и снижение минеральной плотности костной ткани в первые 6 мес болезни [61].

Еще одной проблемой, связанной с мышечно-скелетной болью, с которой сталкиваются врачи в реальной клинической практике, является фибромиалгия (ФМ). F. Wolfe и соавт. [62] с помощью предварительных критериев ACR 2010 г. диагностировали ФМ у 36,7% пациентов с СКВ. В этом исследовании пациенты имели большую продолжительность заболевания, однако описаны отдельные клинические наблюдения, в которых ФМ возникала за несколько лет до развернутой клинической картины СКВ [63]. ФМ у детей школьного возраста в целом встречается в 2–6% случаев, в основном у девочек [64]. При юСКВ ФМ выявляется чаще — до 12% случаев, у взрослых с СКВ она наблюдается в 8,2–61% случаев. Проявления ФМ не коррелируют с ак-

тивностью СКВ, среди ассоциированных с ее развитием факторов выделяют фотосенсибилизацию, язвы слизистой оболочки, вторичный синдром Шегрена [65, 66]. Наличие ФМ связано с депрессивными состояниями и существенно влияет на качество жизни пациентов с СКВ независимо от возраста [65, 66].

В работе E. Elefante и соавт. [67] частота ФМ у больных с низкой активностью СКВ оказалась существенно выше, чем у пациентов с более высоким уровнем активности болезни (12 и 5,9% соответственно). Большая часть этих пациентов дает своему состоянию худшую оценку, чем врач, что иллюстрирует еще одну проблему, нередко ошибочно трактуемую как проявление обострения СКВ, — катастрофизацию боли. J.T. Jones и соавт. [68] при исследовании 50 пациентов с юСКВ в возрасте 8–20 лет без коморбидной патологии с продолжительностью болезни около 2,5 года, ее низкой активностью и средним значением индекса повреждения 0,6 выявили у 40% из них клинически значимую боль, не коррелировавшую с активностью заболевания. У каждого 5-го пациента в этом исследовании фиксировался максимальный индекс по шкале катастрофизации боли (>26), что существенно отражалось на качестве жизни, несмотря на отсутствие признаков активности СКВ и значимых повреждений. Катастрофизация боли при юСКВ ассоциируется с депрессией и хронической усталостью [68, 69].

Говоря о скелетно-мышечных проявлениях у пациентов с юСКВ, нельзя не отметить еще один важный аспект — возможность появления подобной симптоматики за счет сопутствующих заболеваний, среди которых важное место занимают инфекции и новообразования [46, 70, 71]. По данным S. Bao и соавт. [70], риск инфекций, в первую очередь бактериальных, существенно возрастает у детей с юСКВ уже в первые 6 мес после верификации диагноза, ассоциируется с общей высокой активностью заболевания, лимфопенией и поражением почек. В работе Y.F. Huang и соавт. [71] остеомиелит выявлялся при СКВ в 8,5 раз чаще, чем в популяции, особенно часто при юСКВ, в 50% случаев наблюдалась хронизация процесса. Риск развития остеомиелита ассоциировался с высокой дозой ГК, сосудистыми нарушениями, АВН [46, 71]. Главным образом поражаются кости нижних конечностей, что нередко имитирует суставную боль [46]. Наличие локальной симптоматики с уплотнением мышц при юСКВ требует исключения также гнойного миозита, даже при отсутствии повышения уровня ферментов мышечного распада [72].

Таким образом, скелетно-мышечные проявления при юСКВ представлены широким спектром патологии, включающей не только неэрозивный полиартрит, но и другие признаки активности самого заболевания, а также его осложнений (АВН, остеопороз и ассоциированные с ним состояния), а в ряде случаев и коморбидных заболеваний. Для точной верификации природы скелетно-мышечных нарушений необходима комплексная топическая диагностика, основанная на грамотной клинической оценке (в том числе с участием смежных специалистов) и данных инструментальных методов визуализации. Своевременное распознавание скелетно-мышечных симптомов при юСКВ будет способствовать проведению персонализированной терапии и улучшению отдаленного прогноза.

1. Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, et al. Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Feb;71(2):290-301. doi: 10.1002/art.40697.
2. Alexander T, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus — Are children miniature adults? *Clin Immunol.* 2022 Jan;234:108907. doi: 10.1016/j.clim.2021.108907.
3. Асеева ЕА, Лила АМ, Соловьев СК и др. Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Современная ревматология. 2022;16(5):13-21. [Aseeva EA, Lila AM, Solov'ev SK, et al. Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(5):13-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-13-21.
4. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012 Apr;59(2):345-64. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.007.
5. Gamal SM, Fouad N, Yosry N, et al. Disease characteristics in patients with juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: A multi-center comparative study. *Arch Rheumatol.* 2021 Dec 24;37(2):280-287. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2022.8888.
6. Massias JS, Smith EM, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory phenotypes in juvenile-onset Systemic Lupus Erythematosus across ethnicities in the UK. *Lupus.* 2021 Apr;30(4):597-607. doi: 10.1177/0961203320984251.
7. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus.* 2020 Apr;29(5):474-481. doi: 10.1177/0961203320909156.
8. Novak GV, Marques M, Balbi V, et al. Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: Association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2017 Feb;16(2):132-135. doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.004.
9. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Aug;47(1):53-64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.022.
10. Dörner T, Vital EM, Ohrndorf S, et al. A Narrative Literature Review Comparing the Key Features of Musculoskeletal Involvement in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol Ther.* 2022 Jun;9(3):781-802. doi: 10.1007/s40744-022-00442-z.
11. 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.
12. Petri M, Orbai AM, Alarcon 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.
13. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930.
14. Batu ED, Akca UK, Kisaarslan AP, et al. The Performances of the ACR 1997, SLICC 2012, and EULAR/ACR 2019 Classification Criteria in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2021 Jun;48(6):907-914. doi: 10.3899/jrheum.200871.
15. Chang LS, Huang PY, Kuo HC, et al. Diagnostic accuracy of the American College of Rheumatology-1997, the Systemic Lupus International Collaborating Clinics-2012, and the European League Against Rheumatism-2019 criteria for juvenile systemic lupus erythematosus: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022 Sep;21(9):103144. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103144.
16. Nelson MC, Chandrakasan S, Ponder L, et al. Clinical Determinants of Childhood Onset Systemic Lupus Erythematosus among Early and Peri-Adolescent Age Groups. *Children (Basel).* 2022 Nov 30;9(12):1865. doi: 10.3390/children9121865.
17. Lewandowski LB, Schanberg LE, Thielman N, et al. Severe disease presentation and poor outcomes among pediatric systemic lupus erythematosus patients in South Africa. *Lupus.* 2017 Feb;26(2):186-194. doi: 10.1177/0961203316660625.
18. Wen L, Chen Z, Jin Z, et al. Clinical and laboratorial outcome of different age-onset systemic lupus erythematosus patients in Jiangsu, China: a multicentre retrospective study. *Sci Rep.* 2022 Jun 23;12(1):10683. doi: 10.1038/s41598-022-14840-4.
19. Каледа МИ, Никишина ИП, Салугина СО, Родионовская СР. Особенности дебюта системной красной волчанки в детском возрасте по данным ретроспективного исследования. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019;98(3):99-104. [Kaleda MI, Nikishina IP, Salugina SO, Rodionovskaya SR. Features of the debut of systemic lupus erythematosus in childhood according to a retrospective study. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2019;98(3):99-104. (In Russ.)].
20. Ceccarelli F, Natalucci F, Olivieri G, et al. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: not only Rhupus. *Lupus.* 2021 Nov;30(13):2029-2041. doi: 10.1177/09612033211051637.
21. Tani C, Carli L, Stagnaro C, et al. Imaging of joints in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Sep-Oct;36 Suppl 114(5):68-73. Epub 2018 Oct 1.
22. Ogura T, Hirata A, Hayashi N, et al. Comparison of ultrasonographic joint and tendon findings in hands between early, treatment-naive patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Lupus.* 2017 Jun;26(7):707-714. doi: 10.1177/0961203316676375.
23. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al. UK JSLE Study Group. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus.* 2016 Dec;25(14):1542-1550. doi: 10.1177/0961203316644333.
24. Sakamoto AP, Silva CA, Ferriani MP, et al. Characterization of chronic arthritis in a multicenter study of 852 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int.* 2016 Dec;36(12):1641-1648. doi: 10.1007/s00296-016-3564-6.
25. Gormezano NW, Silva CA, Aikawa NE, et al. Chronic arthritis in systemic lupus erythematosus: distinct features in 336 paediatric and 1830 adult patients. *Clin Rheumatol.* 2016 Jan;35(1):227-31. doi: 10.1007/s10067-015-3127-3.
26. Жорняк АП, Иванова ММ. Деформирующая артропатия кистей (синдром Жакку) при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):42-46. [Zhornyak AP, Ivanova MM. Deforming arthropathy of the hands (Jacquoux syndrome) in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2005;(4):42-46. (In Russ.)].
27. Martini A, Ravelli A, Viola S, Burgio RG. Systemic lupus erythematosus with Jaccoud's arthropathy mimicking juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987 Sep;30(9):1062-4. doi: 10.1002/art.1780300915.
28. Toone EC, Irby R, Pierce EL. The L.E. cell in rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci.* 1960 Nov;240:599-608.
29. Schur PH. Systemic lupus erythematosus. In: Beeson PB, McDermott W, editors. *Cecil-Loeb Textbook of Medicine.* Philadelphia: Sanders; 1971. P. 821.
30. Li J, Wu H, Huang X, et al. Clinical analysis of 56 patients with rhupus syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2014 Aug;93(10):e49. doi: 10.1097/MD.0000000000000049.
31. Ziaee V, Moradinejad MH, Bayat R. RHUPUS Syndrome in Children: A Case Series and Literature Review. *Case Rep Rheumatol.* 2013;2013:819629. doi: 10.1155/2013/819629.
32. Tiniakou E, Goldman D, Corse A, et al. Clinical and histopathological features of myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2022 Mar;9(1):e000635. doi: 10.1136/lupus-2021-000635/

33. Bitencourt N, Solow EB, Wright T, Bermas BL. Inflammatory myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020 Jun;29(7):776-781. doi: 10.1177/0961203320918021.
34. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Feb;33(4):217-30. doi: 10.1053/s0049-0172(03)00133-1.
35. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. High prevalence of myositis in a southeastern United States pediatric systemic lupus erythematosus cohort. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011 Aug 9;9:20. doi: 10.1186/1546-0096-9-20.
36. Maazoun F, Frikha F, Snoussi M, et al. Systemic lupus erythematosus/myositis overlap syndrome: report of 6 cases. *Clin Pract*. 2011 Nov 2;1(4):e89. doi: 10.4081/cp.2011.e89.
37. Mondal R, Sarkar S, Nandi M, et al. Overlap syndrome: a child cohort. *Indian J Pediatr*. 2013 May;80(5):434-5. doi: 10.1007/s12098-012-0825-6.
38. Shah S, Chengappa K, Negi V. Systemic lupus erythematosus and overlap: A clinician perspective. *Clinical Dermatology Review*. 2019; 3(1):12-17. doi: 10.4103/CDR.CDR_44_18.
39. Lin KH, Kao JK. Overlap syndrome in a 12-year-old girl with systemic lupus erythematosus and anti-Jo antibody-positive polymyositis: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022 Oct 21;20(1):92. doi: 10.1186/s12969-022-00753-z.
40. Silver EM, Ochoa W. Glucocorticoid-Induced Myopathy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep*. 2018 Mar 11;19:277-283. doi: 10.12659/ajcr.906377.
41. Florica B, Aghdassi E, Su J, et al. Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Oct;41(2):203-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.001.
42. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin*. 2010 Feb; 28(1):61-73. doi: 10.1016/j.ncl.2009.09.004.
43. Almeida RT, de Arruda Campos LM, Aikawa NE, et al. Peripheral polyneuropathy in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Bras J Rheumatol*. 2009;49:362-374.
44. Giani T, Smith EM, Al-Abadi E, et al; UK JSLE Cohort Study. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK Juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort study. *Lupus*. 2021 Oct;30(12):1955-1965. doi: 10.1177/09612033211045050.
45. Hanly JG, Li Q, Su L, et al. Peripheral Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):67-77. doi: 10.1002/art.41070.
46. Rella V, Rotondo C, Altomare A, et al. Bone Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2022 May 22;23(10):5804. doi: 10.3390/ijms23105804.
47. Zhu GQ, Qiu HX, Ma XM, Liu MX. Clinical Study on Systemic Lupus Erythematosus Complicated with Knee Bone Infarction. *Int J Clin Pract*. 2022 Jul 18;2022:7025811. doi: 10.1155/2022/7025811.
48. Zhang Y, Duan XM, Mei HB. Imaging findings of bone infarction in children with systemic lupus erythematosus. *Zhongguo Gu Shang*. 2018 Mar 25;31(3):272-275. doi: 10.3969/j.issn.1003-0034.2018.03.016.
49. Holland MJ, Beresford MW, Feldman BM, et al; PRINTo and PRCSG Investigators. Measuring Disease Damage and Its Severity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Nov;70(11):1621-1629. doi: 10.1002/acr.23531.
50. Yang Y, Kumar S, Lim LS, et al. Risk Factors for Symptomatic Avascular Necrosis in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2304-9. doi: 10.3899/jrheum.150464.
51. Gurion R, Tangpricha V, Yow E, et al; Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus Investigators. Avascular necrosis in pediatric systemic lupus erythematosus: a brief report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Apr 23;13:13. doi: 10.1186/s12969-015-0008-x.
52. Jin W, Yang X, Lu M. Juvenile-onset multifocal osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 15;100(2):e24031. doi: 10.1097/MD.00000000000024031.
53. Dubois EL, Cozen L. Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 1960 Oct 22;174:966-71. doi: 10.1001/jama.1960.03030080028005.
54. Brunner HI, Silverman ED, To T, et al. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb; 46(2):436-44. doi: 10.1002/art.10072.
55. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug 15; 49(4):501-7. doi: 10.1002/art.
56. Yang Y, Calvo-Alen J, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIV. Cytotoxic treatment is an additional risk factor for the development of symptomatic osteonecrosis in lupus patients: results of a nested matched case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun; 65(6):785-90. doi: 10.1136/ard.2005.040428. Epub 2005 Nov 3.
57. Tsai HL, Chang JW, Lu JH, Liu CS. Epidemiology and risk factors for avascular necrosis in childhood systemic lupus erythematosus in a Taiwanese population. *Sci Rep*. 2020 Sep 23;10(1):15563. doi: 10.1038/s41598-020-71923-w.
58. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1998 Aug; 37(8):895-900. doi: 10.1093/rheumatology/37.8.895.
59. Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, et al. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):1966-73. doi: 10.1002/art.22691.
60. Hao S, Zhang J, Huang B, et al. Bone remodeling serum markers in children with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022 Jul 27;20(1):54. doi: 10.1186/s12969-022-00717-3.
61. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, et al; Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in Pediatric Population (STOPP) Consortium. Incident Vertebral Fractures and Risk Factors in the First Three Years Following Glucocorticoid Initiation Among Pediatric Patients With Rheumatic Disorders. *J Bone Miner Res*. 2015 Sep;30(9):1667-75. doi: 10.1002/jbmr.2511.
62. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):1113-22. doi: 10.3899/jrheum.100594.
63. Kötter I, Neuscheler D, Günaydin I, et al. Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up. *Rheumatol Int*. 2007 Sep;27(11):1031-9. doi: 10.1007/s00296-007-0413-7.
64. Ting TV, Barnett K, Lynch-Jordan A, et al. 2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia. *J Pediatr*. 2016 Feb;169:181-7.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.011.
65. Buskila D, Press J, Abu-Shakra M. Fibromyalgia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical implications. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Aug;25(1):25-8. doi: 10.1385/CRIAI.25.1:25.
66. Torrente-Segarra V, Salman-Monte TC, Rua-Figueroa H, et al; RELESSER Study Group of the Spanish Society of Rheumatology (SER); Study Group of Systemic Autoimmune Diseases of the SER (EAS-SER). Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Mar-Apr;34(2 Suppl 96):S40-7. Epub 2015 Nov 17.
67. Elefante E, Tani C, Stagnaro C, et al. Articular involvement, steroid treatment and fibromyalgia are the main determinants of patient-physician discordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2020 Oct 14; 22(1):241. doi: 10.1186/s13075-020-02334-5.
68. Jones JT, Cunningham N, Kashikar-Zuck S, Brunner HI. Pain, Fatigue, and Psychological Impact on Health-Related Quality of Life in Childhood-Onset Lupus. *Arthritis Care*

Res (Hoboken). 2016 Jan;68(1):73-80. doi: 10.1002/acr.22650.
 69. Donnelly C, Cunningham N, Jones JT, et al. Fatigue and depression predict reduced health-related quality of life in childhood-onset lupus. *Lupus*. 2018 Jan;27(1):124-133. doi: 10.1177/0961203317716317.
 70. Bao S, Lu J, Huang H, et al. Major Infec-

tions of Newly Diagnosed Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Multidiscip Healthc*. 2023 May 24;16:1455-1462. doi: 10.2147/JMDH.S408596.
 71. Huang YF, Chang YS, Chen WS, et al. Incidence and risk factors of osteomyelitis in adult and pediatric systemic lupus erythematosus: a nationwide, population-based cohort

study. *Lupus*. 2019 Jan;28(1):19-26. doi: 10.1177/0961203318811601.
 72. Blay G, Ferriani MP, Buscatti IM, et al. Pyomyositis in childhood-systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016 Jan-Feb;56(1):79-81. *English, Portuguese*. doi: 10.1016/j.rbre.2014.04.005.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
 Received/Reviewed/Accepted
 3.06.2023/20.07.2023/23.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 1021051302580-4. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article has been conducted within basic scientific topic № 1021051302580-4.

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

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>
 Арефьева А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4156-5062>.
 Никишина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Сердечно-сосудистая безопасность ингибиторов ксантиноксидазы: оптимистичная и неоконченная история

Елисеев М.С., Желябина О.В.

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

Подагра ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности. Среди возможных причин заболевания — стойкая неконтролируемая гиперурикемия, хроническое микрокристаллическое воспаление, развивающееся в том числе в сосудистой стенке и даже в атеросклеротических бляшках. Данные процессы, способствующие возникновению окислительного стресса и образованию продуктов перекисного окисления, могут быть мишенью для ингибиторов ксантиноксидазы — аллопуринола и фебуксостата. Результатом их рационального применения, направленного на полное растворение отложений кристаллов уратов у пациентов с подагрой, являются улучшение функции эндотелия, уменьшение артериального давления и, возможно, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности. Считается, что эффективность воздействия на сердечно-сосудистый риск и безопасность указанных препаратов сопоставимы, что существенно расширяет возможности терапии подагры.

Ключевые слова: фебуксостат; ксантиноксидаза; безопасность; сердечно-сосудистая система.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru.

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ. Сердечно-сосудистая безопасность ингибиторов ксантиноксидазы: оптимистичная и неоконченная история. Современная ревматология. 2023;17(4):97–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-97-102

Cardiovascular safety of xanthine oxidase inhibitors: an optimistic and unfinished story

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

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

Gout is associated with a high risk of cardiovascular diseases and associated mortality. Possible causes of the disease include persistent uncontrolled hyperuricemia, a chronic microcrystalline inflammation that develops in the vascular wall and even in atherosclerotic plaques. These processes, which contribute to oxidative stress and the formation of peroxidation products, may be a target for xanthine oxidase inhibitors — allopurinol and febuxostat. Their rational use, aimed at complete dissolution of urate crystal deposits in gout patients, results in improvement of endothelial function, lowering of blood pressure, and possibly reduction of all-cause and cardiovascular mortality. The effects on cardiovascular risk and safety of these drugs are believed to be comparable, greatly expanding the options for gout therapy.

Keywords: febuxostat; xanthine oxidase; safety; cardiovascular system.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV. Cardiovascular safety of xanthine oxidase inhibitors: an optimistic and unfinished story. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(4):97–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-97-102

Подагра — самое частое воспалительное ревматическое заболевание, распространенность которого в последние десятилетия непрерывно растет [1]. Помимо основных клинических проявлений: острых приступов артрита, а при естественном течении заболевания — приступов хронического артрита, подкожных тофусов и костных эрозий, подагра характеризуется высокой, превышающей популяционную, частотой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), общей и сердечно-сосудистой смертностью [2]. Среди возможных причин этого — недостаточное внимание к сопутствующим заболеваниям (например, редкое назначение статинов при гиперхолестеринемии), низкая приверженность терапии, в том числе уратснижающей, длительно существующая до установления диагноза подагры

гиперурикемия (ГУ), являющаяся фактором риска ССЗ, сахарного диабета, хронической болезни почек и др. [3]. Таким образом, высокий риск ССЗ при подагре связан не только с коморбидными заболеваниями, но и со собственной подагре ГУ и персистирующим микрокристаллическим воспалением [4].

Тем не менее предполагаемая взаимосвязь повышенного уровня мочевой кислоты (МК) и сердечно-сосудистого риска остается предметом дискуссий, особенно после публикации в 1999 г. данных Framingham Heart Study [5]. На основании 20-летнего наблюдения за 6763 пациентами авторы пришли к выводу, что повышенный уровень МК, с поправкой на возраст, не связан с повышенным риском неблагоприятного исхода. Основным ограничением анализа

явилось то, что данные были получены только из одного центра в Бостоне, набранная группа пациентов, вероятно, была нерепрезентативной для всей популяции, с более низкой распространенностью смерти, связанной с ССЗ. Однако долгое время причинно-следственной связи между ГУ и ССЗ не усматривали [6], пока не были выявлены основные патогенетические механизмы, посредством которых ГУ приводит к повреждению сердечно-сосудистой системы (ССС). К ним, прежде всего, относится выработка при подагре активных форм кислорода (АФК). В клетках человека в результате метаболизма пуриновых оснований образуется гипоксантин, который превращается в МК при участии ксантиноксидазы (КО). При этом вырабатываются АФК (H_2O_2 и $\text{O}_2^{\cdot-}$), избыток которых может снижать синтез оксида азота, что приводит к эндотелиальной дисфункции, характеризующейся вазоконстрикцией, тромбогенностью вследствие активации тромбоцитов, а также пролиферацией гладких мышц. Этот процесс является важным этапом в развитии атеросклероза и атеротромбоза. АФК также способны снижать сократимость миокарда, вызывая хроническую сердечную недостаточность (ХСН), и вовлечены в ишемически-реперфузионное повреждение [7].

ГУ – и потенциальный фактор риска артериальной гипертензии (АГ) [8]. По мнению D.I. Feig [9], связанная с ГУ АГ – результат двухфазного процесса. Во-первых, МК вызывает вазоконстрикцию за счет активации ренин-ангиотензиновой системы и уменьшения уровня циркулирующего оксида азота, что предполагает возможное благоприятное влияние уратснижающих препаратов на уровень артериального давления (АД). Во-вторых, МК воздействует на гладкомышечные клетки сосудов, поддерживая клеточную пролиферацию, следствием чего является вторичный артериосклероз, который нарушает натрийурез, вызывая гипертензию, чувствительную к натрию. Этот процесс при позднем назначении уратснижающих средств уже не обратим.

Считается также, что отложение кристаллов уратов в просвете артерий может способствовать атерогенезу за счет провоспалительного эффекта и, кроме того, ураты могут вызывать локальную воспалительную реакцию в соседних кальцифицированных бляшках, потенциально делая их более восприимчивыми к разрыву [10].

Предположение о наличии связи между отложением кристаллов уратов и образованием атеросклеротических бляшек высказывалось еще в XX в. [11, 12]. Хотя в экспериментальных исследованиях МК была признана антиоксидантом, известно, что она приводит к воспалению эндотелия сосудов и гладкомышечных клеток, а также к внутриклеточному окислительному стрессу, который влечет за собой дисфункцию эндотелия [13, 14]. Когда макрофаги поглощают кристаллы МК, активируется NLRP3-инфламасома, генерируя синтез провоспалительных цитокинов, развитие и прогрессирование атеросклероза [15]. Еще один механизм, с помощью которого МК может повышать сердечно-сосудистый риск, – увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов в результате окислительного стресса [16].

P. Patetsios и соавт. [17] обнаружили кристаллы МК в атеросклеротических бляшках образцов, полученных при каротидной эндартерэктомии еще в 2001 г. Позже M. Andres и соавт. [18] сообщили о значительном увеличении коронарной кальцификации и отложений МК в коленных и I плюсне-

фаланговых суставах у пациентов с бессимптомной ГУ. Однако эти кальцификации не оценивались с точки зрения их влияния на риск ССЗ.

Недавно была продемонстрирована способность двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) визуализировать отложения кристаллов МК в атеросклеротической бляшке. В проспективном исследовании A.S. Klausel и соавт. [19] с помощью ДЭКТ оценивали количество кальция и отложений кристаллов урата натрия в аорте и коронарных артериях. Отложения кальция в крупных сосудах были выявлены у 86% больных подагрой, в том числе у 32% в коронарных артериях; продемонстрирована прямая связь между наличием отложений урата натрия и коронарного кальция. Это подтверждает гипотезу о подагре как о независимом факторе риска атеросклероза.

Хотя клинические последствия отложений уратов в атеросклеротических бляшках, в том числе кальцифицированных, остаются неясными, показано, что наличие подкожных тофусов – независимый предиктор как сердечно-сосудистых, так и иных причин смерти [20, 21]. Общие объемы тофусов, измеренные с помощью ДЭКТ, значимо коррелировали со шкалой риска Framingham и числом компонентов метаболического синдрома у больных подагрой. Кроме того, у пациентов с положительными результатами ДЭКТ отмечались существенно более высокие систолическое и диастолическое АД, уровень глюкозы натощак и большая частота ХБП, чем у больных, не имевших тофусов по данным ДЭКТ [22].

Очевидно, что само наличие кристаллов урата натрия должно быть основополагающим для назначения больной подагрой уратснижающей терапии (УСТ), которая приводит не только к достижению ремиссии заболевания, но и в целом оптимизирует прогноз с учетом риска развития ССЗ и смертности.

«Неправильное» питание долгое время считалось устранимым фактором риска подагры, а особое внимание уделялось уменьшению потребления богатых пуринами продуктов и алкоголя [23]. Однако само по себе диетическое вмешательство, практически никогда не позволяет достичь целевых значений уровня МК в крови при отсутствии лекарственной терапии, поскольку основным фактором ГУ у большинства пациентов является генетически детерминированная недостаточная экскреция уратов почками и кишечником [24].

Независимо от того, вызвана ли ГУ гиперпродукцией уратов или их недостаточной экскрецией через почки и желудочно-кишечный тракт, назначение ингибиторов КО позволяет блокировать их выработку и снижать уровень МК в крови. При длительном применении соответствующие дозы ингибиторов КО могут предотвращать отложение уратов и растворять уже имеющиеся кристаллы, включая тофусы. При этом скорость растворения кристаллов обратно пропорциональна уровню МК сыворотки (естественно, при достижении его целевых значений) [25]. И напротив, прекращение терапии приводит к неизбежному рецидивированию заболевания. При прерывании УСТ у пациентов с подагрой, не имевших в течение 5 лет приступов артрита, они вскоре рецидивировали, и чем выше был сывороточный уровень уратов, тем быстрее возникал рецидив. Более того, продолжающийся процесс отложения кристаллов уратов в конечном счете приводит к развитию у пациента более тяжелой подагры, а вероятность резистентности к лечению нарастает [26].

Сегодня считается обязательным назначение УСТ для достижения полного контроля над подагрой, который возможен в большинстве случаев при соблюдении основополагающих требований к терапии ингибиторами КО (аллопуринол, фебуксостат) [27]. Наряду с этим все большее внимание уделяется изучению их реального влияния на сердечно-сосудистый риск.

Аллопуринол, являющийся аналогом пуринов, старейший из доступных ингибиторов КО, и его более активный метаболит — оксипуринол — конкурентно ингибируют КО и в меньшей степени другие ферменты в путях деградации пуринов и пиримидинов. Аллопуринол недорог и в целом эффективен.

Фебуксостат — непуриновый неконкурентный ингибитор КО. В отличие от аллопуринола, ингибирует как окисленную, так и восстановленную формы КО и не влияет на другие ферменты. Фебуксостат более эффективно снижает уровень МК у пациентов с подагрой, чем аллопуринол [28, 29]. Он необходим в первую очередь пациентам с рефрактерностью или непереносимостью аллопуринола и не требует ограничения дозы при ХБП I–III стадии [30], его эффективность сохраняется при умеренно сниженной функции почек без нарастания числа нежелательных явлений [31].

В первых рекомендациях ACR (2012) рассматривался как аллопуринол, так и фебуксостат в качестве начального препарата для УСТ. Однако результаты исследования CARES (сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата и аллопуринола у участников с подагрой и сопутствующими ССЗ — ClinicalTrials.gov: NCT01101035) вызвали озабоченность в связи с безопасностью фебуксостата [32]. В частности, у пациентов с подагрой и ССЗ, принимавших фебуксостат, чаще отмечалась сердечная смерть, и смертность от всех причин была выше, чем у принимавших аллопуринол. Основываясь на этих результатах, FDA (United States Food and Drug Administration) выпустило предупреждение для врачей по применению фебуксостата [33]. Тем не менее многие специалисты посчитали, что ограничения дизайна CARES (большой процент выбывания пациентов, непоследовательное использование аспирина для вторичной профилактики ССЗ и др.) затрудняют интерпретацию результатов [34–36].

Ксантиноксидоредуктаза (КОР) и избыток растворимых уратов являются мишенью для ингибиторов КО. Эти препараты, снижая образование АФК за счет окислительного состояния фермента, ограничивают окислительный стресс, изменяют окислительно-восстановительный баланс оксида азота, активацию эндотелиальных клеток и мононуклеарных фагоцитов, а также уменьшают воспаление *in vitro* и *in vivo* [37–39]. Логично предположить, что стойкая ингибция КО и большая вероятность достижения целевого уровня МК должны способствовать снижению сердечно-сосудистого риска, однако результаты CARES были противоположными. Таким образом, CARES в отношении влияния ингибиторов КО на смертность от ССЗ оставило больше вопросов, чем ответов [34–36].

Более того, другие работы и данные метаанализов, не обнаружили различий между препаратами в вероятности развития и исходах ССЗ и смертности [40, 41]. Определяющими стали данные исследования FAST, более совершенный дизайн которого позволил избежать недостатков, имевшихся в CARES, и в котором, в отличие от последнего, не выявлено повышенного риска сердечно-сосудистых событий при на-

значении фебуксостата по сравнению с аллопуринолом [42]. Наконец, L. Gao и соавт. [40], основываясь на результатах проведенного метаанализа, также установили, что применение фебуксостата по сравнению с аллопуринолом не увеличивало риск несмертельного инфаркта миокарда, смертности от ССЗ и от всех причин. Авторы отметили значимо лучшие показатели для фебуксостата в отношении экстренной коронарной реваскуляризации и инсульта.

Однозначно ответить, какой из ингибиторов КО лучше назначать пациентам с подагрой при риске ССЗ, сложно [43], но высока вероятность, что ингибиторы КО в целом могут снижать этот риск [44]. Есть несколько механизмов, объясняющих пользу ингибиторов КО, в частности фебуксостата, при ССЗ. Так, антигипертензивный эффект может быть опосредован уменьшением уровня МК, метаболита, который способствует формированию провоспалительного состояния, активируя ренин-ангиотензиновую систему, подавляя продукцию оксида азота и стимулируя пролиферацию гладких клеток сосудов [45]. Блокада активности КО, генерирующей АФК в процессе превращения гипоксантина в МК, может уменьшить повреждение эндотелиальных клеток и миокарда [46].

Первый метаанализ, в котором был отмечен защитный эффект ингибиторов КО у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми событиями, представили M. Bredemeier и соавт [47]. Результаты этой работы не стали неожиданными, поскольку незадолго до ее публикации появились данные о положительном влиянии УСТ на АД и параметры ССС [48–50]. Кроме того, есть сообщения о положительном действии фебуксостата на функцию эндотелия [46]. Также по сравнению с аллопуринолом фебуксостат обеспечивает более выраженное уменьшение окислительного стресса, скорости пульсовой волны и жесткости сосудистой стенки у пациентов с тяжелой хронической тофусной подагрой [51, 52].

Важно, что кардиопротективный эффект аллопуринола тоже не всегда однозначен: например его высокие дозы (>300 мг) не уменьшали частоту неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса и ГУ, в то время как низкие дозы защищали от подобных исходов [53]. Вероятно, потеря сердечно-сосудистой защиты на фоне применения более высоких доз аллопуринола может быть обусловлена окислительным стрессом, индуцированным высокими концентрациями оксипуринола, на что указывают L.K. Stamp и соавт. [54]. Авторы отметили, что высокие концентрации оксипуринола способствуют «переключению» с антиоксидантного состояния на прооксидантное, так как оксипуринол является хорошим субстратом для миелопероксидазы (лизосомального фермента, высвобождаемого нейтрофилами, в том числе при подагре и ГУ, способствующего повреждению тканей, развитию воспаления в сосудистой стенке и тромбообразованию). Использование же фуросемида, широко применяемого в терапии ХСН, значительно (на ≥50%) повышает уровень оксипуринола [55], также усиливая окислительный стресс.

ДЭКТ, которая проводилась в динамике 77 пациентам с подагрой, получавшим разные виды лечения, показала, что преципитация уратов лучше всего устранялась в группе фебуксостата, в меньшей степени — при назначении аллопуринола и, наконец, меньше всего в группе улучшения образа жизни [56]. Подобные результаты позволяют предполагать, что рассасывание депозитов уратов при радио-

нальном использовании УСТ может происходить не только в суставах, но и в других органах, в том числе в ССС и почках [57].

Возможности лечения подагры в Российской Федерации продолжают расширяться во многом благодаря появлению новых препаратов. В нашей стране фебуксостат представлен в виде таблеток и капсул по 80 мг и 120 мг. Единственная капсулированная форма фебуксостата (Подагрель) полностью

биоэквивалентна оригинальному препарату и имеет высокий профиль безопасности, что делает ее ожидаемо эффективной при практическом применении [58]. Отличительными чертами препарата Подагрель являются максимально доступная цена, отсутствие вспомогательных веществ, хорошая биодоступность, отличные органолептические свойства, удобная для применения форма, которая обеспечивает легкость проглатывания и способствует лучшей приверженности лечению [59].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jul;16(7):380-390. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1. Epub 2020 Jun 15.
- Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol*. 2020 Nov 16;11:582680. doi: 10.3389/fphar.2020.582680. eCollection 2020.
- Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Apr;13(4):200-201. doi: 10.1038/nrrheum.2017.27. Epub 2017 Mar 2.
- Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021 Jul;78(1):51-57. doi: 10.1016/j.jcc.2020.12.013. Epub 2020 Dec 30.
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999 Jul 6;131(1):7-13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
- Katsiki N, Karagiannis A, Athyros VG, Mikhailidis DP. Hyperuricaemia: more than just a cause of gout? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013 Jun;14(6):397-402. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283595adc.
- Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis*. 2018 Nov;278:226-231. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007. Epub 2018 Oct 6.
- Petrikova J, Janicko M, Fedacko J, et al. Serum Uric Acid in Roma and Non-Roma-Its Correlation with Metabolic Syndrome and Other Variables. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jul 4;15(7):1412. doi: 10.3390/ijerph15071412.
- Feig DI. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012 Jun;14(6):346-52. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00662.x. Epub 2012 May 21.
- Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 17;22(22):12394. doi: 10.3390/ijms222212394.
- Curtiss EI, Miller TR, Shapiro LS. Pulmonic regurgitation due to valvular tophi. *Circulation*. 1983 Mar;67(3):699-701. doi: 10.1161/01.cir.67.3.699.
- Scalapino JN, Edwards WD, Steckelberg JM, et al. Mitral stenosis associated with valvular tophi. *Mayo Clin Proc*. 1984 Jul;59(7):509-12. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60443-1.
- Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, et al. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3188. Published 2022 Mar 16. doi:10.3390/ijms23063188.
- Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res*. 2017 Sep;8(5):537-548. doi: 10.1016/j.jare.2016.11.004. Epub 2016 Dec 3.
- Jo EK, Kim JK, Shin DM, Sasakawa C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*. 2016 Mar;13(2):148-59. doi: 10.1038/cmi.2015.95. Epub 2015 Nov 9.
- Zamudio-Cuevas Y, Martinez-Flores K, Fernandez-Torres J, et al. Monosodium urate crystals induce oxidative stress in human synovial cells. *Arthritis Res Ther*. 2016 May 21;18(1):117. doi: 10.1186/s13075-016-1012-3.
- Patetsios P, Song M, Shutze WP, et al. Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque. *Am J Cardiol*. 2001 Jul 15;88(2):188-91. A6. doi: 10.1016/s0002-9149(01)01621-6.
- Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, et al. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1531-9. doi: 10.1002/art.39581.
- Klauser AS, Halpern EJ, Strobl S, et al. Dual-Energy Computed Tomography Detection of Cardiovascular Monosodium Urate Deposits in Patients With Gout. *JAMA Cardiol*. 2019 Oct 1;4(10):1019-1028. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3201.
- Vincent ZL, Gamble G, House M, et al. Predictors of Mortality in People with Recent-onset Gout: A Prospective Observational Study. *J Rheumatol*. 2017 Mar;44(3):368-373. doi: 10.3899/jrheum.160596. Epub 2016 Dec 15.
- Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):10-19. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, et al. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5):10-19. (In Russ.)].
- Lee KA, Ryu SR, Park SJ, et al. Assessment of cardiovascular risk profile based on measurement of tophus volume in patients with gout. *Clin Rheumatol*. 2018 May;37(5):1351-1358. doi: 10.1007/s10067-017-3963-4. Epub 2017 Dec 29.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1093-103. doi: 10.1056/NEJMoa035700.
- Ko YL. Genetics of hyperuricemia and gout: Insights from recent genome-wide association studies and Mendelian randomization studies. *Tzu Chi Med J*. 2021 Nov 24;34(3):261-269. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_117_21. eCollection 2022 Jul-Sep.
- 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):658-668. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.004. Epub 2018 Jun 20.
- 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.
- Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):

- 97-103. (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.
28. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2450-61. doi: 10.1056/NEJMoa050373.
29. 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.
30. Bardin T, Richette P. FAST: new look at the febuxostat safety profile. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1704-1705. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32343-6. Epub 2020 Nov 9.
31. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(3):140-147. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Tkhakokov MM. Efficacy of febuxostat in patients with gout depending on kidney function. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2022; 6(3):140-147. (In Russ.)].
32. 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):879-895. doi: 10.1002/art.41247. Epub 2020 May 11.
33. US Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). 2019. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uloric-febuxostat>
34. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al. New Perspectives in Rheumatology: Implications of the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities Trial and the Associated Food and Drug Administration Public Safety Alert. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Nov;70(11):1702-1709. doi: 10.1002/art.40583.
35. Kang EH, Choi HK, Shin A, et al. Comparative cardiovascular risk of allopurinol versus febuxostat in patients with gout: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 1;58(12):2122-2129. doi: 10.1093/rheumatology/kez189.
36. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. *Современная ревматология*. 2018;12(4):42-46. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-46. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46
37. Kelley EE. A new paradigm for XOR-catalyzed reactive species generation in the endothelium. *Pharmacol Rep*. 2015 Aug;67(4):669-74. doi: 10.1016/j.pharep.2015.05.004. Epub 2015 May 23.
38. Kushiya A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, et al. Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8603164. doi: 10.1155/2016/8603164. Epub 2016 Dec 14.
39. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep*. 2014 Apr 1;4:4554. doi: 10.1038/srep04554.
40. 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):907-916. doi: 10.1002/clc.23643. Epub 2021 May 20.
41. Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol: Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2018 Sep 11;138(11):1116-1126. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033992.
42. 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):1745-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0. Epub 2020 Nov 9.
43. 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.
44. 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):768-779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733. Epub 2022 Feb 2.
45. Miura T, Sakuyama A, Xu L, et al. Febuxostat ameliorates high salt intake-induced hypertension and renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens*. 2022 Feb 1;40(2):327-337. doi: 10.1097/HJH.0000000000003012.
46. Tsuruta Y, Kikuchi K, Tsuruta Y, et al. Febuxostat improves endothelial function in hemodialysis patients with hyperuricemia: A randomized controlled study. *Hemodial Int*. 2015 Oct;19(4):514-20. doi: 10.1111/hdi.12313. Epub 2015 May 21.
47. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Feb 7;18(1):24. doi: 10.1186/s12872-018-0757-9.
48. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1144-1153. doi: 10.1093/rheumatology/keu065.
49. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017 Mar;49(2):142-156. doi: 10.1080/07853890.2016.1243803. Epub 2016 Nov 12.
50. Deng G, Qiu Z, Li D, et al. Effects of Allopurinol on Arterial Stiffness: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Med Sci Monit*. 2016 Apr 25;22:1389-97. doi: 10.12659/msm.898370.
51. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int*. 2014 Jan;34(1):101-9. doi: 10.1007/s00296-013-2857-2. Epub 2013 Sep 12.
52. Sezai A, Soma M, Nakata K, et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NUFLASH Trial). *Circ J*. 2013;77(8):2043-9. doi: 10.1253/circj.cj-13-0082. Epub 2013 May 15.
53. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*. 2015 May 19;131(20):1763-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536. Epub 2015 Apr 14.
54. Stamp LK, Turner R, Khalilova IS, et al. Myeloperoxidase and oxidation of uric acid in gout: implications for the clinical consequences of hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):1958-65. doi: 10.1093/rheumatology/keu218. Epub 2014 Jun 4.
55. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, et al. Furosemide increases plasma oxypurinol without lowering serum urate – a complex drug interaction: implications for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Sep;51(9):1670-6. doi: 10.1093/rheumatology/kes091. Epub 2012 Apr 26.
56. 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):150-156. doi: 10.1002/art.41063. Epub 2019 Dec 10.
57. Tsuji T, Ohishi K, Takeda A, et al. The impact of serum uric acid reduction on renal function and blood pressure in chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Dec;22(6):1300-1308. doi: 10.1007/s10157-018-1580-4. Epub 2018 Apr 26.
58. Елисеев МС, Желябина ОВ. Рациональное использование рекомендаций по

применению уратснижающей терапии:
клинические примеры. Современная рев-
матология. 2022;16(3):85-90.
[Eliseev MS, Zhelyabina OV. Rational use of

recommendations for urate-lowering therapy:
clinical examples. *Sovremennaya revmato-
logiya = Modern Rheumatology Journal*.
2022;16(3):85-90. (In Russ.)].

doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-85-90.
59. Cole G. Evaluating development and pro-
duction costs: tablets versus capsules. *Pharma-
ceutical technology Europe*. 1998;(5):17-26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
4.06.2023/23.07.2023/30.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования, государственный регистрационный №123041800013-3.
Статья спонсируется компанией «АКРИХИН». 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 was prepared as part of applied scientific research, state registration № 123041800013-3.

The article is sponsored by AKRIKHIN. 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.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>
Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Аутоиммунитет и аутовоспаление – ключ к пониманию патогенеза остеоартрита и разработке новых направлений его профилактики и терапии

Сарвилина И.В.¹, Лила А.М.^{2,3}, Алексеева Л.И.², Громова О.А.⁴, Таскина Е.А.²

¹ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва
¹Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44

В обзоре рассматривается весь спектр известных на сегодня аутоантигенов при остеоартрите (ОА) и обсуждается их роль в возникновении и/или сохранении синовита и запуске последующего разрушения суставного хряща с развитием аутоиммунной реакции и аутовоспаления. Большой интерес представляют методы лекарственной профилактики ОА, учитывающие реакции аутоиммунитета и связанного с ним аутовоспаления, в том числе с применением фармаконутрицевтиков.

Представлены доклинические и клинические исследования безопасности и эффективности фармаконутрицевтиков, содержащих нативный коллаген II типа. Обсуждается четкая связь состава/химической структуры компонентов коллагена с его механизмом действия и эффективностью.

Новые комбинированные фармаконутрицевтики разрабатываются с учетом аутоиммунного патогенеза ОА и направлены на уменьшение проявлений аутовоспаления (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат). Они имеют оптимальное соотношение активных компонентов с достаточным уровнем доказательности, что позволяет получить потенцирование их положительных фармакологических эффектов.

Ключевые слова: остеоартрит; аутоиммунитет; аутовоспаление; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; нативный коллаген II типа; фармаконутрицевтик; антиген-специфическая иммунотерапия.

Контакты: Ирина Владиславовна Сарвилина; isarvilina@mail.ru

Для ссылки: Сарвилина ИВ, Лила АМ, Алексеева ЛИ, Громова ОА, Таскина ЕА. Аутоиммунитет и аутовоспаление – ключ к пониманию патогенеза остеоартрита и разработке новых направлений его профилактики и терапии. Современная ревматология. 2023;17(4):103–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-103-114

Autoimmunity and autoinflammation – the key to understanding the pathogenesis of osteoarthritis and developing new ways for its prevention and therapy

Sarvilina I.V.¹, Lila A.M.^{2,3}, Alekseeva L.I.², Gromova O.A.⁴, Taskina E.A.²

¹LLC "Medical Center" Novomeditsina", Rostov-on-Don; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ⁴Federal Research Center "Informatics and Management", Moscow

¹74, Socialisticheskaya Street, Rostov-on-Don 344002, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴44, Vavilov Street, Moscow 119333, Russia

The review considers the full spectrum of currently known autoantigens in osteoarthritis (OA) and discusses their role in the development and/or persistence of synovitis and the initiation of subsequent destruction of articular cartilage with the development of an autoimmune response and auto-inflammation. Of great interest are methods of drug prevention of OA considering autoimmunity responses and associated auto-inflammation, including the use of pharmaconutraceuticals.

Preclinical and clinical studies of the safety and efficacy of pharmaconutraceuticals containing native type II collagen are presented. A clear relationship between the composition/chemical structure of the collagen components and its mechanism of action and efficacy is discussed.

Taking into account the autoimmune pathogenesis of OA, new combined pharmaconutraceuticals aimed at reducing the manifestations of autoinflammation (chondroitin sulfate, glucosamine sulfate) are developed. They have an optimal ratio of active ingredients with a sufficient level of evidence, which allows enhancing their beneficial pharmacological effects.

Keywords: osteoarthritis; autoimmunity; autoinflammation; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; native type II collagen; pharmaconutraceutical; antigen-specific immunotherapy.

Contact: Irina Vladislavovna Sarvilina; isarvilina@mail.ru

For reference: Sarvilina IV, Lila AM, Alekseeva LI, Gromova OA, Taskina EA. Autoimmunity and autoinflammation — the key to understanding the pathogenesis of osteoarthritis and developing new ways for its prevention and therapy. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):103–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-103-114

Остеоартрит (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся тяжелым поражением опорно-двигательного аппарата и приводящее к инвалидности. При ОА в первую очередь страдают коленные (КС), тазобедренные (ТБС) суставы и суставы кистей, при этом наиболее часто наблюдается ОА КС. Заболевание связано с такими факторами риска, как возраст, пол, национальность, травмы суставов в анамнезе, избыточная масса тела и ожирение [1]. ОА страдает 7% населения мира, треть их них — люди старше 65 лет, что составляет около 500 млн человек; с 1990 по 2019 г. этот показатель вырос на 48% [2, 3]. ОА КС и ТБС находится на 11-м месте в мире по количеству больных с инвалидностью и на 38-м месте по показателю «число лет жизни с поправкой на инвалидность» [4, 5]. В общей структуре ревматических заболеваний в Российской Федерации доля ОА составляет 45–49% [6].

ОА поражает весь сустав, включая суставной хрящ (СХ), синовиальную оболочку (СО), субхондральную кость (СК), капсулу сустава, связки и околосуставные мышцы [7]. Новые данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают участие иммунологических механизмов в патогенезе ОА. Развитие синовита при ОА обусловлено синтезом активированными синовиоцитами и мононуклеарными клетками провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ) 1, оказывающего катаболическое действие на хондроциты [8]. Для развития данной иммунной реакции требуются антигены (Аг) и аутоантигены (аутоАг), играющие ключевую роль в прогрессировании ОА [9]. Коллаген II типа (СII), основной компонент СХ, в последнее время вызывает большой интерес как возможный аутоАг, который у индивидов с определенным генетическим профилем может индуцировать аутоиммунную реакцию, ответственную за возникновение и развитие заболевания суставов [10].

Эффективное лечение ОА остается огромной клинической проблемой, несмотря на усилия исследователей. В патогенезе ОА участвуют различные ткани и типы клеток сустава, у разных пациентов отмечается большая гетерогенность клинической картины, генетических характеристик и ответа на терапию. В настоящее время не существует эффективных методов или средств, модифицирующих заболевание [2]. Современное лечение ОА предполагает применение безрецептурных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), внутрисуставное введение глюкокортикоидов или гиалуроновой кислоты, прием опиоидных анальгетиков (например, трамадола) для облегчения боли. Все способы лечения обеспечивают кратковременное облегчение симптомов ОА, их действие на патогенез ОА отличается небольшой продолжительностью и связано с риском нежелательных явлений (НЯ) [11, 12]. Хирургическое вмешательство с заменой сустава по-прежнему остается единственным вариантом ведения пациентов с терминальной стадией заболевания, что диктует необходимость поиска более эффективных стратегий лечения.

В настоящем обзоре рассматривается весь спектр известных при ОА аутоАг и обсуждается их роль в возникновении

и/или сохранении синовита и разрушении СХ с развитием аутоиммунной реакции и аутовоспаления. Изучение потенциальной роли Т-лимфоцитов и аутоантител (аутоАТ) к компонентам СХ при ОА не только формирует новое понимание его патогенеза, но и способствует разработке и внедрению новых стратегий лечения, таких как применение иммуномодулирующих средств. В связи с этим сегодня большой интерес представляют методы лечения ОА, учитывающие реакции аутоиммунитета и аутовоспаления, в том числе применение фармаконутрицевтиков [13].

Аутоиммунитет и аутовоспаление — два звена патогенеза ОА

В ходе расширенного протеомного исследования белков и пептидов сыворотки крови и синовиальной жидкости (СЖ) при ОА и ревматоидном артрите (РА) было обнаружено сопоставимое количество аутоАг и показано, что некоторые из них выявляются преимущественно при ОА. При этом иммунизация белками промежуточного слоя СХ лабораторных мышей способствовала развитию кальцификации сухожилий, что указывало на модуляцию функции молекул-мишеней под влиянием аутоиммунных реакций [8].

Посттрансляционная модификация (ПТМ) белков (окисление, карбамилрование, цитруллинирование) связана с синовитом и может привести к появлению аутоАТ. Известны аутоиммунные реакции против белков опорно-двигательного аппарата: агреккана, протеогликана, фибронектина, олигомерного белка матрикса хряща и нативной формы коллагена I типа (CI) и CII [14]. Распространенность этих аутоАТ в крови пациентов с ОА изучена недостаточно, но некоторые из них были предложены в качестве биомаркеров [15, 16]. Представлено много сообщений о присутствии в СЖ при ОА аутоАТ, в том числе к белкам, связанным с костной тканью (остеокальцину, остеоопонтину — ОПН, — остеопротегерину), гиалуроновой кислоте, протеазам и родственными ферментам (матриксной металлопротеиназе 9 — ММП9; тканевому ингибитору металлопротеиназ 1 — ТИМП1) [17, 18].

Известно, что формирование аутоАТ увеличивается при старении [19], однако остаются открытыми вопросы их значимости для ОА как возраст-ассоциированного заболевания.

Отличительной чертой синовита при ОА является клеточный стресс, приводящий к синтезу ферментов, выработке химических соединений, ответственных за ПТМ белков путем цитруллинирования, окисления, гликирования или карбамилрования [20–22]. ПТМ опосредована вредными конформационными изменениями в нативных белковых структурах и участвует в развитии заболеваний, связанных со старением [23], являясь важным источником Аг для формирования аутоАТ. Установлено, что аутоАТ к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и карбамилрованному протеину (анти-КарП) в сыворотке при ОА встречаются редко [24], аутоАТ к окисленному CII (анти-ROS-CII) были обнаружены в сыворотке и СЖ больных ОА с признаками синовита [25].

Х. Хие и соавт. [26] продемонстрировали, что в то время как АЦЦП и анти-КарП в сыворотке крови больше связаны с прогрессированием РА, аутоАТ к СII присутствуют в сыворотке крови больных ОА в 17–30% случаев. Напротив, в СЖ АЦЦП и аутоАТ к коллагену обнаруживаются как при ОА, так и при РА. АутоАТ к нативным белкам коллагена в сыворотке выявлялись и при ОА, и при РА с одинаковой частотой (~17%). Они определяются также в СЖ, хотя чаще при РА, чем при ОА. Результаты данной работы показывают, что эти аутоАТ к нативным белкам возникают независимо от типа заболевания и связаны с повреждением структурных компонентов сустава. Авторы отмечают более частую выявляемость АЦЦП в СЖ, чем в крови больных ОА. Следовательно, аутореактивность к цитруллинированию и окислению встречается с высокой частотой при РА и ОА (СЖ), и толерантность В-клеток к цитруллинированным и окисленным Аг может быть изменена при обоих заболеваниях.

ОПН экспрессируется различными клетками и тканями (почки, плацента, опухолевые клетки, выстилающие эпителиальные клетки, островковые клетки и активированные Т-лимфоциты), при этом основным источником ОПН являются хондроциты и остеокласты [27]. ОПН представляет собой кислый кальций-связывающий гликозилированный фосфопроtein и является одним из основных неколлагеновых белков кости, который участвует в энхондральном окостенении и remodelировании костной ткани [28]. ОПН взаимодействует с интегриновыми рецепторами через Arg-Gly-Asp-мотив и способствует прикреплению клеток к внеклеточному матриксу. ОПН связывается с молекулой адгезии CD44, которая сверхэкспрессируется в суставах при ОА [29]. Продукция аутоАТ к ОПН регистрировалась у 9,5% пациентов с ОА [30]. Считается, что аутоАТ к разным эпитопам на молекуле ОПН могут по-разному модулировать его функции, и, таким образом, эффекты аутоАТ будут различаться.

Человеческий протеогликан агрекан при удалении хондроитинсульфатных цепей из хрящей плода может вызывать CD4+Т-зависимый полиартрит у мышей линии BALB/c. Агрекан взрослых лабораторных животных, богатый кератансульфатом (Кс), не обладает этим свойством. После удаления Кс с помощью кератаназы домен молекулы G1 самостоятельно вызывает тяжелый эрозивный полиартрит и спондилит у мышей линии BALB/c, т. е. функционирует как артритогенный домен агрекана, и этот эффект является иммунопосредованным. В определении артритогенности агрекана и его фрагментов крайне важными являются процессы гликозилирования и протеолиза [31]. Удаление цепей хондроитина сульфата (ХС) из сердцевинного белка протеогликана плода человека ускоряет индукцию заболевания вследствие увеличения выработки антител к протеогликану [32]. Протеогликан взрослого человека содержит большое количество Кс [33] и редко вызывает артрит, даже после удаления ХС. Следовательно, Кс, ковалентно связанный с сердцевинным белком протеогликана, может, как и ХС, влиять на иммунный ответ протеогликан-реактивных Т-лимфоцитов, распознающих потенциально артритогенные эпитопы.

Анализ иммунного ответа на такие компоненты СХ, как белок промежуточного слоя хряща (CILP) и YKL39, показал, что эндогенные компоненты СХ являются источником антигенных детерминант при ОА [34]. Ранее при ОА были выявлены CD3 Т-лимфоциты в СО и CD4+CD8+ клетки в субсиновиальном слое. При этом количество Т-лимфоцитов,

экспрессирующих интерферон (ИФН) γ , было в 5 раз больше, чем ИЛ4+ клеток. Данные об экспансии олигоклональных Т-лимфоцитов в СО при ОА и наличии скопления Т-лимфоцитов, указывают на то, что при ОА в СО может иметь место опосредованный Th1-клетками специфический иммунный ответ, управляемый локальными Аг.

Специфичные для ОА аутоАг вызывают развитие хронического синовита и, таким образом, способствуют выработке цитокинов для активации протеаз, что приводит к повреждению хондроцитов и СХ в целом, запуску аутоиммунных реакций, сопряженных с повреждением других компонентов сустава и модулирующих функции молекул-мишеней.

СХ, состоящий в основном из СII и агрекановых протеогликанов, не имеет васкуляризации и защищен от иммунных воздействий. Однако процессы старения, механический стресс и травма могут способствовать формированию антигенных детерминант, экспозиция которых в иммунной системе индуцирует развитие аутоиммунного артрита, сопровождаясь выработкой провоспалительных цитокинов: ИЛ1 β , фактора некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ6. Взаимодействуя с рецепторами, они индуцируют сигнальный каскад NF- κ B, усиливающий воспаление и катаболизм за счет синтеза дополнительных цитокинов, стимуляции экспрессии молекул адгезии, хемокинов, оксида азота (NO), простагландинов и ферментов с катаболической активностью (ММП1, ММП3, ММП13, агреканазы), разрушающих нативный коллаген и агрекан [35] с формированием аномального фенотипа хондроцитов, который непосредственно препятствует синтезу коллагена и агрекана [36]. Разрушение СХ увеличивает представление его антигенных детерминант иммунной системе, что приводит к развитию самоподдерживающейся аутоиммунной реакции на СХ при ОА. Этот процесс обуславливает прогрессирование деструкции СХ с высвобождением все большего количества аутоАг, что способствует хроническому течению воспаления. Считают, что в пораженных суставах присутствует большое количество антигенных пептидов, отвечающих за активацию иммунного ответа. Распад экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) приводит к фибрилляции и последующему образованию трещин СХ. При этом расположенная непосредственно под ним СХ подвергается remodelированию с повышением ее метаболизма, развитием микропереломов и усилением ангиогенеза. Полагают, что высокий уровень тканевого фактора роста (ТФР) β вызывает образование остеоцитов и увеличивает гипертрофию хондроцитов через альтернативные сигнальные пути [37].

Формирование аутоиммунного ответа на аутоАг при ОА связано с изменениями в функционировании иммунной системы, различающей собственные и чужие Аг посредством нескольких механизмов. Иммунные клетки врожденного иммунитета распознают определенные структуры патогенов через патоген-распознающие рецепторы (PRR), присутствующие на поверхности клеток или в эндосомальных компартментах [38]. Специфичность адаптивных иммунных реакций регулируется центральной и периферической толерантностью. Центральная толерантность возникает во время развития В- и Т-лимфоцитов в костном мозге и тимусе до того, как клетки достигнут периферии. Аутореактивные В-клетки, реагирующие с поверхностными аутоАг, удаляются до достижения периферии. Зрелые аутореактивные В-клетки, ускользнувшие от центральной толерантности,

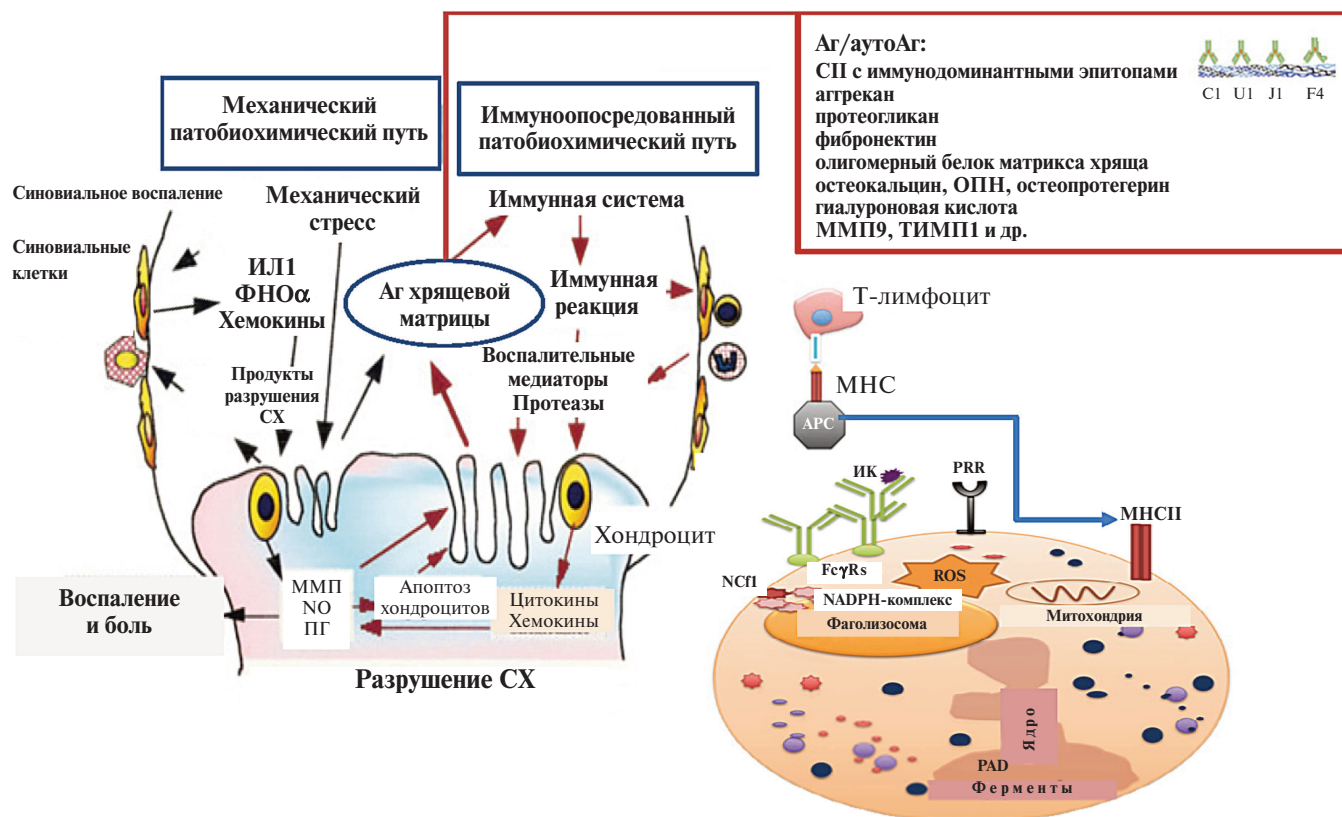


Рис. 1. Схема патогенеза разрушения СХ при ОА в условиях воздействия механического стресса и иммуноопосредованного патобиохимического пути (адаптировано из [46]).

PG – простагландины; APC – антигенпредставляющие клетки; ROS – свободно-радикальное окисление; FcγRs – Fcγ-рецепторы; NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный; NCF1 – цитозольный фактор нейтрофилов 1; PAD – пептидиларгинин дезаминаза¹

Fig. 1. Scheme of the pathogenesis of articular cartilage destruction in OA under mechanical stress and immune-mediated pathobiochemical pathway (adapted from [46])

PG – prostaglandins; APC – antigen-presenting cells; ROS – free radical oxidation; FcγRs – Fcγ receptors; NADPH – reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NCF1 – neutrophil cytosolic factor 1; PAD – peptidylarginine deaminase

часто не активируются на периферии, поскольку они экспрессируют только IgD и становятся ареактивными. Т-клетки претерпевают положительный и отрицательный отбор: на основе положительной селекции клетки, связывающие аутоАг, представленные главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) с соответствующей аффинностью, являются положительно отобранными; при отрицательном отборе аутореактивные Т-клетки, которые связывают MHC презентующие аутоАг, удаляются [39]. Регуляторные В- и Т-клетки подавляют воспаление, продуцируя иммуносупрессивные цитокины, такие как ИЛ10 и ТФРβ [40, 41]. Нарушение любого из этих механизмов может привести к возникновению аутоиммунного звена в механизме развития ОА. Антитела (иммуноглобулины) представляют собой гликопротеины пяти изотипов, вырабатываемые В-лимфоцитами и плазматическими клетками (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD). Антитела, связывающие чужеродные Аг, образуют иммунные комплексы (ИК), активирующие эффекторные механизмы, которые зависят от классического пути комплемента, опосредованного

Fc-рецептором фагоцитоза и антителозависимой клеточной цитотоксичности. При некоторых аутоиммунных заболеваниях ИК не выводятся из кровотока и вызывают воспаление после секвестрации в тканях [42].

Толл-подобные рецепторы (TLR), присутствующие в антигенпрезентирующих клетках и фагоцитах, играют важную роль во врожденном и адаптивном иммунитете, и представляют собой тип PRR, который также участвует в развитии аутоиммунных заболеваний [43]. TLR2 и TLR4 активируются в СО больных РА [44]. При ИК-опосредованных аутоиммунных заболеваниях взаимодействие между рецепторами TLR и FcγR усиливает ответ воспалительных клеток. Блокирование TLR4 вызывает значительное снижение воспалительной активности при ИК-FcγR-опосредованном артрите [45]. На рис. 1 представлена схема патогенеза разрушения СХ при ОА в условиях воздействия механического стресса и иммуноопосредованного патобиохимического пути [46].

В последнее время уделяется внимание синтезу в синовиальной ткани ИЛ8, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ22 [47]. ИЛ17 играет важную роль в иммуноопосредованном повреждении тканей,

¹Цветные рисунки размещены на сайте журнала mj.ima-press.net

включая органоспецифические аутоиммунные реакции [48], а Th17-клетки участвуют в ремоделировании костной ткани [49]. Считается, что количество активированных макрофагов в СО при ОА коррелируют с тяжестью и прогрессированием заболевания [50]. Синовиальные макрофаги реагируют на связанные с опасностью молекулярные паттерны, включая фрагменты хрящей и внутриклеточные белки из некротических клеток, что способствует повреждению СХ и изменению СК за счет высвобождения цитокинов (ИЛ1 β , ФНО α , ТФР β) [51]. Полиморфоядерные нейтрофилы (ПМН) высвобождают хроматиновые нити с активирующими сигналами в качестве нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), которые вносят вклад в развитие аутоиммунитета [52]. Нейтрофильная эластаза ПМН увеличивает продукцию CXCL8 посредством TLR4 [53]. ПМН при усилении нетоза работают как источник цитруллинированных аутоАг при РА [54]. Полиморфизмы в гене *Ncf1* связаны с опосредованной Т-регуляторными клетками супрессией CD4 $^{+}$ лимфоцитов, которые модифицируют Т-клеточно-зависимый аутоиммунный ответ [55]. Механизм возникновения заболевания, связанный с субпопуляциями макрофагов, свидетельствует о наличии возможных фенотипов ОА.

Роль СII в аутоиммунном механизме развития ОА

СХ содержит хондроциты, которые производят коллагеновую матрицу. Существует много типов коллагена, таких как фибриллярный коллаген, коллаген, ассоциированный с базальной мембраной, коллаген, ассоциированный с фибриллами, с прерванными тройными спиралями и коллаген с короткой цепью. СII — это фибриллярный коллаген и основной компонент СХ (>90%), который также содержит коллаген IX и XI [56].

СII является потенциальным аутоАг, вовлеченным в аутоиммунный механизм формирования ОА с образованием антител к СII (анти-СII) в сыворотке крови, СЖ и СХ. Анти-СII выявляются при РА [57] и при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) [58].

Большая часть знаний об аутоиммунном ответе на СII получена в эксперименте, в частности на модели коллаген-индуцированного артрита (КИА) с иммунизацией аутологичными или гетерологичными СII с адьювантом [59]. Введение нативного СII лабораторным крысам и мышам приводит к развитию у этих животных РА-подобного полиартрита и продукции циркулирующих антител к коллагену [60]. Для развития артрита в этих моделях необходимы функциональные Т-лимфоциты [61], играющие роль в эффекторной фазе артрита, индуцированного СII, хотя в других исследованиях указывается на роль гуморальных механизмов, зависящих от Т-лимфоцитов. КИА в эксперименте опосредован связывающими комплемент антителами к СII.

Подавляющее большинство исследований встречаемости анти-СII при ЮИА и РА направлены на определение распространенности антител к цитруллинированному СII [62, 63]. Антитела к нативному цитруллинированному СII обнаружены у 78,5% больных РА [64] и у 24% больных ЮИА [62]. Различия в распространенности анти-СII в опубликованных исследованиях связаны с тем, что в качестве Аг использовались разные виды СII. Анализ специфичности СII показал, что аутоАТ связаны со специфическими артритогенными эпитопами, присутствующими в молекулах СII разных видов [65].

Выявлен повышенный уровень анти-СII у пациентов с ранним ЮИА [58], что согласуется с данными о более высокой частоте этих антител на ранних стадиях РА [66]. На модели КИА у мышей линии MRL уровни циркулирующих анти-СII также были самыми высокими сразу после развития артрита (до 6 мес) [67]. Вероятно, высокие уровни анти-СII могут индуцировать острое воспаление, опосредованное поверхностно-связанными ИК, содержащими анти-СII. Циркулирующие ИК, в состав которых входят анти-СII, могут активировать систему комплемента и стимулировать продукцию участвующих в развитии воспалительного процесса цитокинов, таких как ИЛ1, ИЛ6, ИЛ10 и ФНО α , что способствует хроническому течению артрита [68]. Уровень антител, проявляющих высокую авидность к СII, был значительно выше у пациентов с активным заболеванием; анти-СII образуют ИК с СII СХ, которые, если их не удалить, активируют комплемент и поддерживают хроническое воспаление [69].

Исследования указывают на специфичность антител, при этом антитела к нативному СII эффективно блокируются нативным СII, а блокирующая активность с денатурированным СII и нативным или денатурированным СI практически отсутствует. Следовательно, нативные антитела к СII направлены против конформационных детерминант, зависящих от всей тройной спирали, а не от детерминант отдельных α -цепей [70]. Коктейль из анти-СII, отобранных по их эпитопной специфичности, может быстро вызывать артрит со 100% синхронностью [71]. Коктейль антител состоял из четырех моноклональных антител к СII, которые связываются с четко определенными эпитопами: C1, J1, D3 и U1. Эти эпитопы распространены по всей области СII, обнаруживаются у мышей, иммунизированных СII с развитием артрита, и способствуют интенсивному образованию ИК на поверхности хряща или в СО [71]. Затем эти комплексы могут активировать, усиливать и вызывать воспаление как классическим, так и альтернативным путями. Моноциты в суставе также активируются этими комплексами через Fc-рецепторы, высвобождая провоспалительные цитокины (ФНО α и ИЛ1 β), обеспечивающие миграцию нейтрофилов и макрофагов, причем антитела к эпитопу F4 СII защищают от развития КИА [72].

Ранее сообщалось, что Т-лимфоциты реагируют на СII при совместном культивировании с синовиальными фибробластами и усиливают выработку хемокинов [73]. ФНО α может прикрепляться к фибронектину внеклеточного матрикса и привлекать активирующиеся другими хемокинами (RANTES и SDF1 α) Т-клетки, играя для них роль якоря во время воспаления [74]. RANTES активируют дифференцировку остеокластов и способствуют резорбции кости при артрите [75]. Таким образом, иммунные клетки и ЭЦМ регулируют синтез цитокинов и хемокинов, способствуя развитию ОА.

Механизм действия и перспективы применения неденатурированного СII в составе фармаконутрицевтиков при ОА

J. Strid и соавт. [76] показали, что кожная иммунизация СII ингибировала развитие и прогрессирование экспериментального хронического КИА у мышей и облегчала течение заболевания. Авторы наблюдали снижение пролиферации Т-лимфоцитов, вызванное СII, и продукции ИФН γ , а также значительно более низкие уровни сывороточных антител к СII (IgG2a). Напротив, стимулируемая СII продукция ИЛ4 и

уровень IgE-антител были повышены в соответствии с трансформацией ответа на СП от Th1 к Th2 у лабораторных мышей, при этом продукция ИЛ4 обратно коррелировала с тяжестью заболевания. Ответ на СП со стороны Т-лимфоцитов указывал на индукцию регуляторных Т-клеток, которые активно ингибируют эффекторные реакции на модели мышей с артритом. Уровень CD4+CD25+ Т-лимфоцитов после накожной иммунизации СП не повышался [76]. За ингибирующим эффектом накожной иммунизации СП на патогенный Th1-ответ и тяжесть заболевания могут стоять несколько механизмов. Наблюдаемое общее переключение с Th1- на Th2-тип иммунитета может представлять собой индукцию *de novo* доминантной антиген-специфической популяции Th2 или может быть связано с фактическим изменением дифференцировки СП-специфических Th-клеток. На дифференцировку клеток Th1 и Th2 существенно влияет присутствие ИФН γ и ИЛ4, контролирующей экспрессию факторов транскрипции TFR β [77] и GATA-3 [78]. Дифференцировка Т-клеток на популяционном уровне зависит от динамики экспрессии TFR β и GATA-3, которые являются антагонистами [79]. Введение СП подавляет развитие КИА [80]. Под влиянием терапии СП отмечалось также уменьшение выраженности симптомов РА [81, 82]. Эти данные позволяют предположить, что иммуномодулирующий эффект СП обеспечивает возможность активного перепрограммирования патогенного Th1-ответа, создавая предпосылки для использования СП в качестве нового специфического и простого средства для лечения хронических аутоиммунных воспалительных заболеваний, в том числе ОА.

В нативной форме коллаген обладает специфическим механизмом действия, известным как пероральная толерантность. Пероральная толерантность определяется как активное подавление специфического иммунного ответа на Аг, впервые встречающиеся в желудочно-кишечном тракте, и представляет собой иммунопосредованный механизм, ответственный за избегание иммунного ответа на безвредные Аг, такие как пищевые белки или комменсальные микроорганизмы [83]. Механизм пероральной толерантности иницируется в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (gut-associated lymphoid tissues, GALT), но влияет на системный иммунитет [84]. Большие скопления GALT формируют пейеровы бляшки [85], а куполообразный эпителий, расположенный над ними, содержит интраэпителиальные лимфоциты и эпителиальные клетки, часть из которых имеет микроскладки (М-клетки). М-клетки транспортируют Аг из просвета кишечника в пейеровы бляшки, где формируется иммунный ответ в слизистой оболочке. Аг в просвете кишечника захватываются антигенпрезентирующими клетками, которые мигрируют в дренирующие кишечник мезентериальные лимфатические узлы и иницируют активацию и дифференцировку эффекторных или регуляторных Т-клеток (Tregs) [86]. Эти антигенспецифические регуляторные клетки контролируют иммунный ответ, индуцируя секрецию подавляющих модуляцию цитокинов, таких как TFR β , ИЛ4, ИЛ10, снижая при этом активность провоспалительных цитокинов [84, 87]. Для лимфатических узлов тонкой кишки характерна высокая экспрессия формирующихся в тимусе Foxp3+ Tregs и толерогенных дендритных клеток в собственной пластинке и проксимальных лимфатических узлах. Активированные лимфоциты попадают в системный кровоток через грудной лимфатический проток, в результате чего регистрируется системный эффект пероральной толерантности [88].

Пероральная толерантность к СП была впервые описана в 1986 г. С. Nagler-Anderson и соавт. [89], которые показали, что пероральное введение нативного, но не денатурированного СП, снижало аутоиммунный ответ. Авторы также установили, что трехцепочечная структура коллагена необходима для того, чтобы вызвать реакцию пероральной толерантности. Кроме того, эффективность нативного СП в борьбе с воспалением суставов была подтверждена на лабораторных моделях РА [90].

В ряде клинических работ доказано наличие кишечно-синовиальной оси при аутоиммунном воспалении суставов [91].

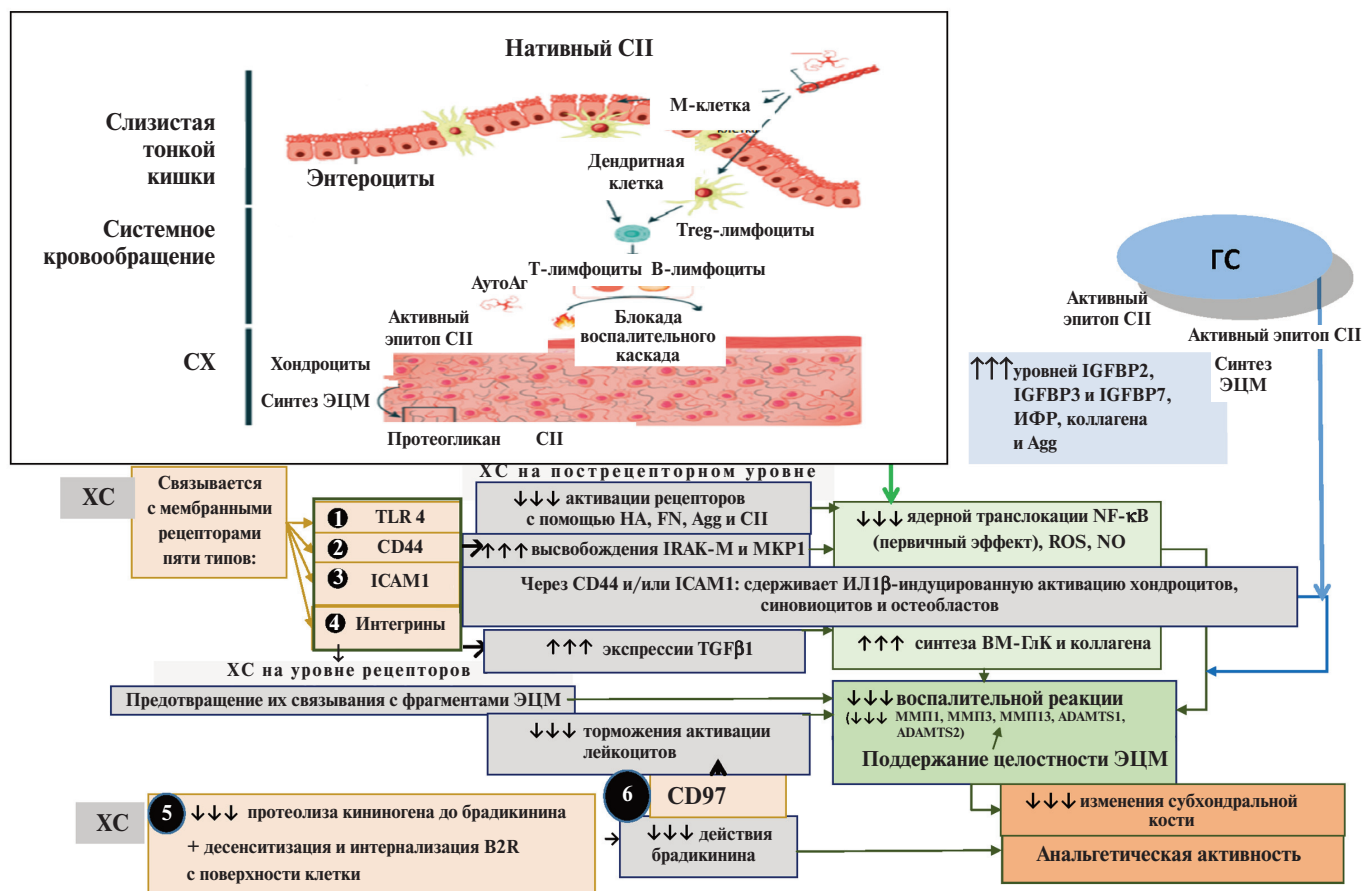
На сегодняшний день проведено несколько клинических исследований эффективности и безопасности применения коллагена в качестве фармаконутрицевтика для поддержания здоровья суставов у пациентов с ОА. В большинстве исследований оценивали терапевтический потенциал нативного СП [92–97] или гидролизованного коллагена [98–101] у пациентов с ОА. Оба типа коллагена были протестированы у лиц, страдающих от дискомфорта в суставах при отсутствии ОА [102–104].

В целом в исследованиях, оценивающих эффективность применения нативного СП при ОА, были получены положительные результаты. При его назначении отмечалось уменьшение боли и улучшение функции суставов. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании J. Lugo и соавт. [93] наблюдались уменьшение боли и улучшение функции через 6 мес после начала терапии нативным СП по 40 мг/сут по сравнению со стандартным лечением ХС по 1200 мг/сут и глюкозамин (1500 мг/сут). Уменьшение боли и улучшение функции суставов отмечалось также в обсервационном исследовании А. Jain и соавт. [97] при использовании СП в дозе 40 мг/сут в сочетании с экстрактом босвеллии (1500 мг/сут) в течение 90 дней. Во всех исследованиях нативный СП куриного происхождения применяли в дозе 40 мг/сут.

Механизм действия и перспективы применения ХС и глюкозамина сульфата в составе фармаконутрицевтиков при ОА

Основываясь на представленных выше данных о роли аутовоспаления в патогенезе ОА, при разработке новых средств его профилактики и терапии необходимо обратить внимание на комбинированные фармаконутрицевтики сбалансированного состава, которые содержат в оптимальном соотношении активные компоненты, уменьшающие проявления аутовоспаления, что позволяет получить потенцирование их положительных фармакологических эффектов. Такими активными соединениями с доказанными симптом- и болезнь-модифицирующими (структурно-модифицирующими) эффектами являются ХС и глюкозамина сульфат (ГС).

ХС — высокомолекулярный мукополисахарид, являющийся субстратом для образования хрящевого матрикса, который нормализует обмен веществ в хрящевой ткани, стимулирует синтез протеогликанов, гиалуроната, СП, способствует регенерации СХ, суставной сумки, поддержанию вязкости СЖ. Фармакологические эффекты объясняются связыванием ХС с пятью мембранными рецепторами (TLR4, CD44, CD97, ICAM1, интегринами), что существенно снижает ядерную транслокацию транскрипционного фактора NF- κ B, активность свободнорадикального окисления, экспрессию



Выраженное уменьшение боли в суставе, отека синовиальной ткани, ликвидация функциональной недостаточности на основе блокады аутоиммунной реакции и аутовоспаления за счет синергизма трех активных компонентов (ХС, ГС, нативного СII) новой фармаконутрицевтической композиции (Хондрогард®ТРИО)

Рис. 2. Механизм действия новой комплексной фармаконутрицевтической композиции Хондрогард® ТРИО, включающей три активных соединения (ХС, ГС, нативный коллаген II типа). IGFBP – белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста; ИФР – инсулиноподобный фактор роста; HA – гиалуроновая кислота; FN – фибронектин; Agg – агрекан; IRAK-M – активатор NF-κB; MKP1 – митоген-активируемая протеинкиназа 1; ICAM1 – молекула клеточной адгезии на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток 1; ROS – свободно-радикальное окисление; VM-ГЛК – внематричная гиалуроновая кислота; ADAMTS – металлопротеиназа с тромбоспондиновым мотивом; CD – кластер дифференцировки; B2R – брадикининовые рецепторы

Fig. 2. The mechanism of action of the new complex pharmaconutriceutical composition Chondroguard® TRIO, which contains three active ingredients (CS, GS, native collagen type II collagen). IGFBP – insulin-like growth factor binding protein; IGF – insulin-like growth factor; HA – hyaluronic acid; FN – fibronectin; Agg – aggrecan; IRAK-M – NF-κB activator; MKP1 – mitogen-activated protein kinase 1; ICAM1 – cell adhesion molecule on the membranes of leukocytes and endothelial cells 1; ROS – free radical oxidation; VM-GLK – extra-matrix hyaluronic acid; ADAMTS – metalloproteinase with a thrombospondin motif; CD – cluster of differentiation; B2R – bradykinin receptors

провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ1β) и увеличивает синтез коллагена, обеспечивая тем самым пролонгированное противовоспалительное и обезболивающее действие. При систематическом применении ХС замедляет прогрессирование ОА, уменьшает выраженность болевого синдрома и снижает потребность в НПВП [105].

ГС обладает анальгетическим и противовоспалительным эффектом, замедляет прогрессирование дегенеративных изменений в суставах, ограничивает активность нейродегенеративных процессов. Механизм действия ГС связан с активацией синтеза протеогликанов, гиалуроновой, хондроитинсерной кислот и около 40 регуляторных белков на внутриклеточном уровне, которые участвуют в восстановлении структуры СО и хрящевой ткани сустава, контроле образования СЖ [106]. Противовоспалительный эффект ГС об-

условлен блокадой транслокации внутрь клеточного ядра транскрипционного фактора NF-κB через связывание с рецептором CD44 со снижением активности провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ1β), а также блокадой экспрессии гена циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), кодирующего фермент ЦОГ2 [107].

Рабочая группа ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) рекомендует применение ХС на первом этапе для длительной базисной терапии ОА КС (оценка по системе градации качества, разработки и оценки рекомендаций – 81%) [11]. Метаанализ данных об эффективности ХС продемонстрировал его умеренное влияние на боль и более выраженное – на функциональную активность при ОА КС [108]. ХС оказывает

благоприятное структурно-модифицирующее действие при ОА [109, 110]. В сетевом метаанализе долгосрочных (≥ 12 мес) клинических исследований эффективности разных режимов терапии ОА ХС в дозах до 1200 мг/сут показано положительное влияние на структурные изменения КС [111].

В метаанализе 8 российских клинических исследований применения препарата Хондрогад® в комплексной терапии ОА показано, что препарат высокоочищенного ХС является эффективным средством лечения ОА, обеспечивая уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале, индекса Лекена и индекса WOMAC. Он также имеет высокий уровень безопасности [112].

В консенсусе Совета экспертов 2021 г. констатируется, что в рутинной клинической практике в большинстве случаев лечение ОА ограничивается НПВП и пероральными формами симптоматических средств замедленного действия (SYSADOA) [113]. Защита СХ осуществляется SYSADOA, среди которых наибольшей доказательной базой эффективности обладают ХС и ГС, включенные наряду с неденатурированным СП в состав нового фармаконутрицевтика Хондрогад® ТРИО. Симптоматический эффект указанных препаратов развивается через 8–12 нед после начала приема, структурно-модифицирующий эффект — при продолжительности лечения не менее 2 лет. Для ХС и ГС характерен эффект последействия, который наблюдается в течение 2–4 мес после прекращения лечения. Преимуществом ХС является возможность снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне его приема, что значительно уменьшает частоту связанных с НПВП НЯ [114].

Действие ГС изучалось в клинических исследованиях [115, 116]. Метаанализ 6 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований выявил эффективность ГС со стандартизированным средним различием 0,44 (95% доверительный интервал 0,24–0,64) [116]. Авторы систематического обзора 16 сравнительных рандомизированных контролируемых исследований ГС и плацебо, ГС и НПВП показали, что лечение ГС (15 исследований) сопровождается уменьшением боли и улучшением функции суставов в такой же степени, как и при использовании анальгетиков и НПВП, при высоком уровне безопасности [116]. Среди пациентов с ОА КС II–III рентгенологической стадии ($n=318$), ответивших на 6-месячную терапию по критерию OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International), доля принимавших ГС оказалась выше, чем среди получавших ацетаминофен [117]. В 2 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых 3-летних исследованиях с участием 212 и 202 больных ОА КС доказано наличие структурно-модифицирующего действия ГС в суточной дозе 1500 мг [118].

На рис. 2 представлен механизм действия новой комплексной фармаконутрицевтической композиции Хондрогад® ТРИО, включающей три активных соединения: ХС, ГС, нативный СП.

Заключение

Вопрос о потенциальной роли аутоАТ в локальном патогенезе ОА требует дальнейшего изучения. Анализ эпигенов у большого числа пациентов с аутоАТ к аутоАг более точно прояснит клиническую значимость каждого из аутоАг в развитии заболевания. Путем отбора пациентов на основе определенных молекулярных особенностей ОА, таких как сигнальные пути или различные молекулярные механизмы, а не только по клиническому фенотипу легче будет идентифицировать подгруппы больных, у которых эффективность и безопасность терапии окажутся наилучшими. Выявление молекулярных эндотипов ОА является чрезвычайно сложной задачей. При этом большое значение имеет совершенствование методов визуализации, идентификация новых биомаркеров ОА и углубление наших знаний о клеточных коммуникациях в тканях суставов. В конечном счете этот подход способствует разработке более эффективных стратегий лечения пациентов с ОА.

Современное понимание роли аутоиммунитета и аутовоспаления в патогенезе ОА стимулирует быстрое развитие фармаконутрициологии, которая открывает новые перспективы в профилактике и вспомогательной терапии ОА с помощью новых фармаконутрицевтиков.

Коллаген рассматривается как новое направление исследований в ревматологии. Сегодня становится понятным, что под термином «коллаген» объединены продукты с различной структурой, свойствами и механизмами действия. Нативный СП обладает специфическим иммуноопосредованным механизмом действия, известным как пероральная толерантность, который ингибирует воспаление и катаболизм тканей сустава. Существуют доклинические и клинические исследования, показывающие безопасность и эффективность ингредиентов, содержащих нативный СП или гидролизированный коллаген. Их авторы указывают на четкую связь между составом/химической структурой компонентов коллагена и механизмом его действия, а также эффективностью. Необходимы дальнейшие правильно спланированные исследования для оценки терапевтического потенциала каждого типа коллагена с учетом конкретной клинической модели заболевания суставов.

Разработка новых средств профилактики и терапии ОА должна учитывать многие звенья аутоиммунного патогенеза заболевания и предполагать создание комбинированных фармаконутрицевтиков сбалансированного состава. Включение в эти препараты активных компонентов с достаточным уровнем доказательности, уменьшающих проявление аутовоспаления (ХС, ГС и др.), позволяет получить потенцирование их положительных фармакологических эффектов.

Таким образом, необходимо изучение потенциальной пользы такой терапии в популяциях лиц с факторами риска ОА, а также с различными фенотипами ОА и связанными с ними расстройствами с точки зрения как симптоматического улучшения, так и прогрессирования дегенерации СХ и развития ремоделирования субхондральной кости.

1. Felson D, Lawrence R, Dieppe P, Hirsch R. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med.* 2000 Oct 17;133(8):635-46. doi: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016.
2. Hunter D, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and Beyond: A Lancet Commission. *Lancet.* 2020 Nov 28;396(10264):1711-1712. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3. Epub 2020 Nov 4.
3. Hunter D, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019 Apr 27;393(10182):1745-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
4. Murray C, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380(9859):2197-223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
5. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763. Epub 2014 Feb 19.
6. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017].
7. Loeser R, Goldring S, Scanzello C, Goldring M. Osteoarthritis: A Disease of the Joint as An Organ. *Arthritis Rheum.* 2012 Jun; 64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453. Epub 2012 Mar 5.
8. Tomohiro K, Yang X, Hiroshi N, Kusuki N. Neoantigens in osteoarthritic cartilage. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Sep;16(5):604-8. doi: 10.1097/01.bor.0000133661.52599.bf.
9. Banerjee S, Poole A. Immunity to cartilage proteoglycans. *J Rheumatol Suppl.* 1992 Apr; 33:36-9.
10. Choi E, Gatenby P, McGill N, et al. Autoantibodies to type II collagen: occurrence in rheumatoid arthritis, other arthritides, autoimmune connective tissue diseases, and chronic inflammatory syndromes. *Ann Rheum Dis.* 1988 Apr;47(4):313-22. doi: 10.1136/ard.47.4.313.
11. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
12. Kolasinski S, Neogi T, Hochberg M, et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
13. Сарвилина ИВ, Лиля АМ, Громова ОА. Новая фармаконутрицевтическая композиция для антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний. *Русский медицинский журнал.* 2023;(2):44-50. [Sarvilina IV, Lila AM, Gromova OA. A new pharmaconutriceutical composition for antigen-specific prevention and adjunctive therapy of musculoskeletal diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2023;(2):44-50. (In Russ.)].
14. Mobasher A, Bay-Jensen A, van Spil W, et al. Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Feb;25(2):199-208. doi: 10.1016/j.joca.2016.12.016. Epub 2017 Jan 16.
15. Blanco F. Osteoarthritis year in review 2014: we need more biochemical biomarkers in qualification phase. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Dec;22(12):2025-32. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.009. Epub 2014 Nov 22.
16. Camacho-Encina M, Balboa-Barreiro V, Rego-Perez I, et al. Discovery of an autoantibody signature for the early diagnosis of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2019 Dec;78(12):1699-1705. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215325. Epub 2019 Aug 30.
17. Honsawek S, Tanavalee A, Sakdinakiatkoon M, et al. Correlation of plasma and synovial fluid osteopontin with disease severity in knee osteoarthritis. *Clin Biochem.* 2009 Jun;42(9):808-12. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.02.002. Epub 2009 Feb 13.
18. Naito K, Takahashi M, Kushida K, et al. Measurement of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in patients with knee osteoarthritis: comparison with generalized osteoarthritis. *Rheumatology.* 1999;38(6):510-5.
19. Tomer Y, Shoenfeld Y. Ageing and autoantibodies. *Autoimmunity.* 1988;1(2):141-9. doi: 10.3109/08916938809001927.
20. Yang M, Doyle H, Clarke S, et al. Oxidative modifications in tissue pathology and autoimmune disease. *Antioxid Redox Signal.* 2018 Nov 10;29(14):1415-1431. doi: 10.1089/ars.2017.7382. Epub 2017 Dec 11.
21. Ahmed U, Anwar A, Savage R, et al. Biomarkers of early stage osteoarthritis, rheumatoid arthritis and musculoskeletal health. *Sci Rep.* 2015 Mar 19;5:9259. doi: 10.1038/srep09259.
22. Nguyen H, James E. Immune recognition of citrullinated epitopes. *Immunology.* 2016 Oct;149(2):131-8. doi: 10.1111/imm.12640. Epub 2016 Aug 17.
23. Santos A, Lindner A. Protein posttranslational modifications: roles in aging and age-related disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:5716409. doi: 10.1155/2017/5716409. Epub 2017 Aug 15.
24. Van Delft MAM, van Beest S, Kloppenburg M, et al. Presence of autoantibodies in erosive hand osteoarthritis and association with clinical presentation. *J Rheumatol.* 2019 Jan;46(1):101-105. doi: 10.3899/jrheum.180256. Epub 2018 Sep 15.
25. Strollo R, Ponchel F, Malmstrom V, et al. Autoantibodies to posttranslationally modified type II collagen as potential biomarkers for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Jul;65(7):1702-12. doi: 10.1002/art.37964.
26. Xie X, van Delft MAM, Shuweihi F, et al. Auto-antibodies to post-translationally modified proteins in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021 Jun;29(6):924-933. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.008. Epub 2021 Mar 20.
27. Brown L, Berse B, van de Water L. Expression and distribution of osteopontin in human tissues: widespread association with luminal epithelial surfaces. *Mol Biol Cell.* 1992 Oct;3(10):1169-80. doi: 10.1091/mbc.3.10.1169.
28. Dodds R, Connor J, James I, et al. Human osteoclasts, not osteoblasts, deposit osteopontin onto resorption surfaces: an in vitro and ex vivo study of remodeling bone. *J Bone Miner Res.* 1995 Nov;10(11):1666-80. doi: 10.1002/jbmr.5650101109.
29. Naot D, Sionov R, Ish-Shalom D. CD44: structure, function, and association with the malignant process [review]. *Adv Cancer Res.* 1997;71:241-319. doi: 10.1016/s0065-230x(08)60101-3.
30. Sakata M, Tsuruha JI, Masuko-Hongo K, et al. Autoantibodies to Osteopontin in Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Jul;28(7):1492-5.
31. Leroux JY, Guerassimov A, Cartman A, et al. Poole Immunity to the G1 Globular Domain of the Cartilage Proteoglycan Aggrecan Can Induce Inflammatory Erosive Polyarthritis and Spondylitis in BALB/c Mice but Immunity to G1 Is Inhibited by Covalently Bound Keratan Sulfate In Vitro and In Vivo. *J Clin Invest.* 1996 Feb 1;97(3):621-32. doi: 10.1172/JCI118458.
32. Mikecz K, Glant T, Poole A. Immunity to cartilage proteoglycans in BALB/c mice with progressive polyarthritis and ankylosing spondylitis induced by injection of human cartilage proteoglycan. *Arthritis Rheum.* 1987 Mar; 30(3):306-18. doi: 10.1002/art.1780300310.
33. Glant T, Mikecz K, Roughley P, et al. Age-related changes in protein-related epitopes of human articular cartilage proteoglycans. *Biochem J.* 1986 May 15;236(1):71-5. doi: 10.1042/bj2360071.
34. Nishioka K. Autoimmune response in cartilage-delivered peptides in a patient with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(1):6-7. doi: 10.1186/ar1025. Epub 2003 Dec 5.
35. Sandy J. Contentious Issue Finds Some Clarity: On the Independent and Complementary Roles of Aggrecanase Activity and MMP Activity in Human Joint Aggrecanoly-

- sis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Feb;14(2): 95-100. doi: 10.1016/j.joca.2005.09.004. Epub 2005 Oct 27.
36. Fan Z, Bau B, Yang H, et al. Freshly Isolated Osteoarthritic Chondrocytes are Catabolically More Active Than Normal Chondrocytes, But Less Responsive to Catabolic Stimulation With Interleukin-1? *Arthritis Rheum*. 2005 Jan;52(1):136-43. doi: 10.1002/art.20725.
37. Van der Kraan P. Differential Role of Transforming Growth Factor-Beta in an Osteoarthritic or a Healthy Joint. *J Bone Metab*. 2018 May;25(2):65-72. doi: 10.11005/jbm.2018.25.2.65. Epub 2018 May 31.
38. Brubaker S, Bonham K, Zanolini I, Kagan J. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:257-90. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112240. Epub 2015 Jan 2.
39. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M. The Immune System in Health and Disease. New York: Garland Science; 2001.
40. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, et al. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology*. 2006 Apr;117(4):433-42. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02321.x.
41. Lee K, Stott R, Zhao G, et al. TGF-beta-producing regulatory B cells induce regulatory T cells and promote transplantation tolerance. *Eur J Immunol*. 2014 Jun;44(6):1728-36. doi: 10.1002/eji.201344062. Epub 2014 May 3.
42. Rojko J, Evans M, Price S, et al. Formation, clearance, deposition, pathogenicity, and identification of biopharmaceutical-related immune complexes: review and case studies. *Toxicol Pathol*. 2014 Jun;42(4):725-64. doi: 10.1177/0192623314526475. Epub 2014 Apr 3.
43. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol*. 2005 Jan;17(1):1-14. doi: 10.1093/intimm/dxh186.
44. Radstake T, Roelofs M, Jenniskens Y, et al. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory cytokines interleukin-12 and interleukin-18 via interferon-gamma. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3856-65. doi: 10.1002/art.20678.
45. Van Lent P, Blom A, Grevers L, et al. Toll-like receptor 4 induced FcgammaR expression potentiates early onset of joint inflammation and cartilage destruction during immune complex arthritis: Toll-like receptor 4 largely regulates FcgammaR expression by interleukin 10. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar;66(3):334-40. doi: 10.1136/ard.2006.057471. Epub 2006 Oct 26.
46. Yuan GH, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Mar;48(3):602-11. doi: 10.1002/art.10768.
47. Deligne C, Casulli S, Pigenet A, et al. Differential Expression of Interleukin-17 and Interleukin-22 in Inflamed and Non-Inflamed Synovium From Osteoarthritis Patients. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1843-52. doi: 10.1016/j.joca.2014.12.007.
48. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol*. 2003 Dec 1;171(11):6173-7. doi: 10.4049/jimmunol.171.11.6173.
49. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 function as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006 Nov 27;203(12):2673-82. doi: 10.1084/jem.20061775. Epub 2006 Nov 6.
50. Kraus V, McDaniel G, Huebner J, et al. Direct In Vivo Evidence of Activated Macrophages in Human Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Sep;24(9):1613-21. doi: 10.1016/j.joca.2016.04.010. Epub 2016 Apr 12.
51. Thomson A, Hilkens CMU. Synovial Macrophages in Osteoarthritis: The Key to Understanding Pathogenesis? *Front Immunol*. 2021 Jun 15;12:678757. doi: 10.3389/fimmu.2021.678757. eCollection 2021.
52. Kaplan M, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol*. 2012 Sep 15;189(6):2689-95. doi: 10.4049/jimmunol.1201719.
53. Devaney J, Greene C, Taggart C, et al. Neutrophil elastase up-regulates interleukin-8 via toll-like receptor 4. *FEBS Lett*. 2003 Jun 5;544(1-3):129-32. doi: 10.1016/s0014-5793(03)00482-4.
54. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013 Mar 27;5(178):178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580.
55. Hultqvist M, Olofsson P, Holmberg J, et al. Enhanced autoimmunity, arthritis, and encephalomyelitis in mice with a reduced oxidative burst due to a mutation in the Ncf1 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Aug 24;101(34):12646-51. doi: 10.1073/pnas.0403831101. Epub 2004 Aug 13.
56. Kadler K, Baldock C, Bella J, Boot-Handford R. Collagens at a glance. *J Cell Sci*. 2007 Jun 15;120(Pt 12):1955-8. doi: 10.1242/jcs.03453.
57. Kim W, Yoo W, Park W, et al. IgG antibodies to type II collagen reflect inflammatory activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):575-81.
58. Galber R, Fonseca J, Fujimura P, et al. Anti-type II collagen antibodies detection and avidity in patients with oligoarticular and polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis. *Immunol Lett*. 2015 May;165(1):20-5. doi: 10.1016/j.imlet.2015.03.006. Epub 2015 Mar 20.
59. Williams R. Collagen-induced arthritis as a model for rheumatoid arthritis. *Methods Mol Med*. 2004;98:207-16. doi: 10.1385/1-59259-771-8:207.
60. Stuart J, Townes A, Kang A. Nature and specificity of the immune response to collagen in type II collagen-induced arthritis in mice. *J Clin Invest*. 1982 Mar;69(3):673-83. doi: 10.1172/jci110495.
61. Stuart J, Townes A, Kang A. Collagen autoimmune arthritis. *Annu Rev Immunol*. 1984;2:199-218. doi: 10.1146/annurev.iy.02.040184.001215.
62. Gilliam B, Chauhan A, Moore T. Evaluation of anti-citrullinated type II collagen and anti-citrullinated vimentin antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013 Aug 29;11(1):31. doi: 10.1186/1546-0096-11-31.
63. Suwannalai P, van de Stadt L, Radner H, et al. Avidity maturation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1323-8. doi: 10.1002/art.33489.
64. Yoshida M, Tsuji M, Kurosaka D, et al. Autoimmunity to citrullinated type II collagen in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2006;16(5):276-81. doi: 10.1007/s10165-006-0498-y.
65. Terato K, Shimozuru Y, Katayama K, et al. Specificity of antibodies to type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990 Oct;33(10):1493-500. doi: 10.1002/art.1780331006.
66. Cook A, Rowley M, Stockman A, et al. Specificity of antibodies to type II collagen in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994 Jul;21(7):1186-91.
67. Tarkowski A, Holmdahl R, Rubin K, et al. Patterns of autoreactivity to collagen type II in autoimmune MRL/l mice. *Clin Exp Immunol*. 1986 Feb;63(2):441-9.
68. Mullazehi M, Mathsson L, Lampa J, Ronnelid J. High anti-collagen type-II antibody levels and induction of proinflammatory cytokines by anti-collagen antibody-containing immune complexes in vitro characterise a distinct rheumatoid arthritis phenotype associated with acute inflammation at the time of disease onset. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):537-41. doi: 10.1136/ard.2006.064782. Epub 2006 Oct 13.
69. Mathsson L, Tejeda A, Carlson K, et al. Cryoglobulin-induced cytokine production via Fcgamma RIIa: inverse effects of complement blockade on the production of TNF-alpha and IL-10. Implications for the growth of malignant B-cell clones. *Br J Haematol*. 2005 Jun;129(6):830-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05538.x.
70. Miller E. The structure of fibril-forming collagens. Biology, chemistry and pathology of collagen. *Ann N Y Acad Sci*. 1985;460:1-13. doi: 10.1111/j.1749-6632.1985.tb51152.x.
71. Nandakumar K, Holmdahl R. Efficient promotion of collagen antibody induced arthritis (CAIA) using four monoclonal antibodies specific for the major epitopes recognized in both collagen induced arthritis and rheumatoid arthritis. *J Immunol Methods*. 2005 Sep;304(1-2):126-36. doi: 10.1016/j.jim.2005.06.017.
72. Using a cocktail of anti-collagen type II antibodies induces a synchronized model of arthritis in just a few days. *BioTechniques*. 2010;48:237. doi: 10.2144/000113384.

73. Min D, Cho M, Lee S, et al. Augmented production of chemokines by the interaction of type II collagen-reactive T cells with rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1146-55. doi: 10.1002/art.20133.
74. Franitza S, Hershkovitz R, Kam N, et al. TNF-alpha associated with extracellular matrix fibronectin provides a stop signal for chemotactically migrating T cells. *J Immunol*. 2000 Sep 1;165(5):2738-47. doi: 10.4049/jimmunol.165.5.2738.
75. Kim M, Day C, Morrison N. MCP-1 is induced by receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, promotes human osteoclast fusion, and rescues granulocyte macrophage colony-stimulating factor suppression of osteoclast formation. *J Biol Chem*. 2005 Apr 22;280(16):16163-9. doi: 10.1074/jbc.M412713200. Epub 2005 Feb 17.
76. Strid J, Tan L, Strobel S, et al. Epicutaneous Immunization with Type II Collagen Inhibits both Onset and Progression of Chronic Collagen-Induced Arthritis. *PLoS One*. 2007 Apr 18;2(4):e387. doi: 10.1371/journal.pone.0000387.
77. Szabo S, Kim S, Costa G, et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*. 2000 Mar 17;100(6):655-69. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80702-3.
78. Zheng W, Flavell R. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell*. 1997 May 16;89(4):587-96. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80240-8.
79. Yates A, Callard R, Stark J. Combining cytokine signalling with T-bet and GATA-3 regulation in Th1 and Th2 differentiation: a model for cellular decision-making. *J Theor Biol*. 2004 Nov 21;231(2):181-96. doi: 10.1016/j.jtbi.2004.06.013.
80. Zhao X, Long J, Liang F, et al. Different protective efficacies of a novel antigen-specific DNA vaccine encoding chicken type II collagen via intramuscular, subcutaneous, and intravenous vaccination against experimental rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*. 2021 Dec;144:112294. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112294. Epub 2021 Oct 12.
81. Wei W, Zhang L, Xu J, et al. A multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III clinical trial of chicken type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(6):R180. doi: 10.1186/ar2870. Epub 2009 Dec 1.
82. Batsalova T, Dzhambazov B. Significance of Type II Collagen Posttranslational Modifications: From Autoantigenesis to Improved Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 8;24(12):9884. doi: 10.3390/ijms24129884.
83. Tordesillas L, Berin M. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Oct;55(2):107-117. doi: 10.1007/s12016-018-8680-5.
84. Faria A, Weiner H. Oral Tolerance: Therapeutic Implications for Autoimmune Diseases. *Clin Dev Immunol*. 2006 Jun-Dec;13(2-4):143-57. doi: 10.1080/17402520600876804.
85. Weiner H. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol Today*. 1997 Jul;18(7):335-43. doi: 10.1016/S0167-5699(97)01053-0.
86. Coombes J, Powrie F. Dendritic Cells in Intestinal Immune Regulation. *Nat Rev Immunol*. 2008 Jun;8(6):435-46. doi: 10.1038/nri2335.
87. Asnagli H, Martire D, Belmonte N, et al. Type 1 Regulatory T Cells Specific for Collagen Type II as an Efficient Cell-Based Therapy in Arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014 May 22;16(3):R115. doi: 10.1186/ar4567.
88. Pabst O, Mowat A. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol*. 2012 May;5(3):232-9. doi: 10.1038/mi.2012.4. Epub 2012 Feb 8.
89. Nagler-Anderson C, Bober L, Robinson M, et al. Suppression of Type II Collagen-Induced Arthritis by Intragastric Administration of Soluble Type II Collagen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Oct;83(19):7443-6. doi: 10.1073/pnas.83.19.7443.
90. Thompson H, Harper N, Bevan D, Staines N. Suppression of Collagen Induced Arthritis by Oral Administration of Type II Collagen: Changes in Immune and Arthritic Responses Mediated by Active Peripheral Suppression. *Autoimmunity*. 1993;16(3):189-99. doi: 10.3109/08916939308993327.
91. Trollmo C, Sollerman C, Carlsten H, et al. The gut as an inductive site for synovial and extra-articular immune responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Jun;53(6):377-82. doi: 10.1136/ard.53.6.377.
92. Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, et al. Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Eurasian J Med*. 2016 Jun;48(2):95-101. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.15030.
93. Lugo J, Saiyed Z, Lane N. Efficacy and Tolerability of an Undenatured Type II Collagen Supplement in Modulating Knee Osteoarthritis Symptoms: A Multicenter Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutr J*. 2016 Jan 29;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8.
94. Mehra A, Anand P, Borate M, et al. A Non-Interventional, Prospective, Multicentric Real Life Indian Study to Assess Safety and Effectiveness of Un-Denatured Type 2 Collagen in Management of Osteoarthritis. *Int J Res Orthop*. 2019;5:315-320.
95. Costa A, Cunha Teixeira V, Pereira M, et al. Associated Strengthening Exercises to Undenatured Oral Type II Collagen (UC-II). A Randomized Study in Patients Affected by Knee Osteoarthritis. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2020;10:481-492.
96. Sadigursky D, Magnavita V, Sa C, et al. Undenatured Collagen Type II for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Acta Orthop Bras*. 2022 Apr 15;30(2):e240572. doi: 10.1590/1413-785220223002240572.
97. Jain A, Jain K, Vijayaraghavan N. AflaB2® and Osteoarthritis: A Multicentric, Observational, Post-Marketing Surveillance Study in Indian Patients Suffering from Knee Osteoarthritis. *Int J Res Orthop*. 2020;7:110.
98. McAlindon T, Nuite M, Krishnan N, et al. Change in Knee Osteoarthritis Cartilage Detected by Delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging Following Treatment with Collagen Hydrolysate: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Apr;19(4):399-405. doi: 10.1016/j.joca.2011.01.001. Epub 2011 Jan 18.
99. Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Clinical Study on the Effectiveness of Collagen Peptide on Osteoarthritis: Effect of Collagen Peptide on Arthritis. *J Sci Food Agric*. 2015 Mar 15;95(4):702-7. doi: 10.1002/jsfa.6752. Epub 2014 Jun 24.
100. Kilinc B, Oc Y, Alibakan G, et al. An Observational 1-Month Trial on the Efficacy and Safety of Promerim for Improving Knee Joint. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord*. 2018 Feb 11;11:1179544118757496. doi: 10.1177/1179544118757496. eCollection 2018.
101. Puigdemalliv J, Comellas Berenger C, Perez Fernandez M, et al. Effectiveness of a Dietary Supplement Containing Hydrolyzed Collagen, Chondroitin Sulfate, and Glucosamine in Pain Reduction and Functional Capacity in Osteoarthritis Patients. *J Diet Suppl*. 2019;16(4):379-389. doi: 10.1080/19390211.2018.1461726. Epub 2018 Apr 27.
102. Schön C, Knaub K, Alt W, et al. UC-II Undenatured Type II Collagen for Knee Joint Flexibility: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *J Integr Complement Med*. 2022 Jun; 28(6):540-548. doi: 10.1089/jicm.2021.0365. Epub 2022 Apr 4.
103. Knaub K, Schön C, Alt W, et al. UC-II® Undenatured Type II Collagen Reduces Knee Joint Discomfort and Improves Mobility in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *J Clin Trials*. 2022;12:1-8.
104. Bongers CCWG, Ten Haaf DSM, Catoire M, et al. Effectiveness of Collagen Supplementation on Pain Scores in Healthy Individuals with Self-Reported Knee Pain: A Randomized Controlled Trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020 Jul;45(7):793-800. doi: 10.1139/apnm-2019-0654. Epub 2020 Jan 28.
105. Martel-Pelletier J, Kwan Tat S, Pelletier J. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1:S7-11. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.015. Epub 2010 Apr 27.
106. Аннефельд М. Новые данные о глюкозамине сульфате. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):76-80. [Annefeld M. New data about glucosamin sulfate. eCollection 2022.

- phate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005;43(4):76-80. (In Russ.).
107. Chan P, Caron J, Orth M. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants. *Am J Vet Res*. 2005 Nov;66(11):1870-6. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.1870.
108. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019 May;36(5):1085-1099. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w. Epub 2019 Mar 16.
109. Pelletier J, Raynauld J, Beaulieu A, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 3;18(1):256. doi: 10.1186/s13075-016-1149-0.
110. Сарвилина ИВ, Минасов ТБ, Лила АМ и др. Об эффективности парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата в режиме периоперационной подготовки к эндопротезированию коленных суставов. *Русский медицинский журнал*. 2022;(7):7-16.
- [Sarvilina IV, Minasov TB, Lila AM, et al. On the efficacy of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate in the mode of perioperative preparation for total knee arthroplasty. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2022;(7):7-16. (In Russ.)].
111. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018 Dec 25;320(24):2564-2579. doi: 10.1001/jama.2018.19319.
112. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрокард. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):388-399.
- [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):388-399. (In Russ.)].
113. Лила АМ, Ткачева ОН, Наумов АВ и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный консенсус. *Русский медицинский журнал*. 2021;(6):68-74.
- [Lila AM, Tkacheva ON, Naumov AV, et al. Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: multidisciplinary consensus. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2021;(6):68-74. (In Russ.)].
114. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Зайцева ЕМ и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрокард у пациентов с остеоартрозом. *Русский медицинский журнал*. 2013;32:1624.
- [Alekseeva LI, Anikin SG, Zaitseva EM, et al. Efficacy, tolerability and safety study of Chondroguard in patients with osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;32:1624. (In Russ.)].
115. Bruyere O, Burlet N, Delmas P, et al. Evaluation of Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis Using the GRADE System. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Dec 16;9:165. doi: 10.1186/1471-2474-9-165.
116. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades T, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;2005(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
117. Herrero-Beaumont G, Ivorra J, Del Carmen Irabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as side comparator. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):555-67. doi: 10.1002/art.22371.
118. Pawelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3 year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2113-23. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.06.2023/27.07.2023/30.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сарвилина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

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

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

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

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

Резолюция Совета экспертов от 20 мая 2023 г. «Вопросы безопасности лечения ревматологического пациента»

Алексеева Л.И.^{1,2}, Аношенкова О.Н.³, Долганова Н.Г.⁴, Жолобова Е.С.^{5,6},
Зонова Е.В.⁷, Лапшина С.А.⁸, Королев М.А.⁹, Меньшикова Л.В.¹⁰,
Шестерня П.А.¹¹, Часовских Ю.П.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ⁴БУЗ Республики Алтай «Республиканская больница», Горно-Алтайск; ⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ⁶Центр детской ревматологии на базе ГБУЗ «Морозовская детская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ⁷ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁸ФГБОУ ВО «Казанский медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁹ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск; ¹⁰Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск; ¹¹ГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ⁴Россия, 649002, Горно-Алтайск, Коммунистический проспект, 130; ⁵Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁶Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9; ⁷Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ⁸Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁹Россия, 630090, Новосибирск, Проспект академика Лаврентьева, 10; ¹⁰Россия, 664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100; ¹¹Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

На заседании Совета экспертов 20 мая 2023 г. были рассмотрены вопросы безопасности лечения пациентов с остеоартритом (ОА) — самой распространенной формой заболеваний суставов. Первым шагом терапии ОА должно быть назначение симптоматических средств замедленного действия (SYSADOA) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако, учитывая современные представления о патогенезе воспаления, а также то, что это активный процесс с участием большого числа провоспалительных и проразрешающих медиаторов, представляется актуальной тактика ограничения терапии с подавлением циклооксигеназы 2 и включения в схемы лечения лекарственных средств с многоцелевым действием, способствующих разрешению воспаления, в частности препаратов Цель® Т и Траумель® С. Траумель® С оказывает воздействие на все этапы воспаления, в большей степени на синтез проразрешающих медиаторов, а Цель® Т влияет на хондрогенез, воспаление, метаболические процессы в хрящевой ткани и предотвращает ангиогенез.

Отмечено, что при невозможности назначения системных НПВП для купирования боли целесообразно применение препарата Траумель® С. Сочетание доказанной терапевтической эффективности препаратов Цель® Т и Траумель® С с минимальным числом нежелательных явлений и отсутствием взаимодействий с другими лекарственными средствами позволяет использовать их как самостоятельную схему терапии при ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; лечение; лекарственные средства с многоцелевым действием.

Контакты: Елена Владимировна Зонова; elena_zonova@list.ru

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Аношенкова ОН, Долганова НГ, Жолобова ЕС, Зонова ЕВ, Лапшина СА, Королев МА, Меньшикова ЛВ, Шестерня ПА, Часовских ЮП. Резолюция Совета экспертов от 20 мая 2023 г. «Вопросы безопасности лечения ревматологического пациента». Современная ревматология. 2023;17(4):115–119. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-115-119

**Resolution of the Council of Experts of May 20, 2023
"Issues of safety in the treatment of a rheumatological patient"**

Alekseeva L.I.^{1,2}, Anoshenkova O.N.³, Dolganova N.G.⁴, Zholobova E.S.^{5,6}, Zonova E.V.⁷, Lapshina S.A.⁸, Korolev M.A.⁹, Menshikova L.V.¹⁰, Shesternya P.A.¹¹, Chasovskikh Yu.P.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ⁴Republican Hospital, Gorno-Altaysk; ⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; ⁶Center for Pediatric Rheumatology, Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Health Department, Moscow; ⁷Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁸Kazan State Medical University, Kazan; ⁹Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ¹⁰Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk; ¹¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³2, Moskovsky Trakt, Tomsk 634050, Russia; ⁴130, Kommunistichesky Prospekt, Gorno-Altaysk 649002, Russia; ⁵8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁶1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow 119049, Russia; ⁷52, Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia; ⁸49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ⁹10, Akademik Lavrentyev Prospekt, Novosibirsk 630090, Russia; ¹⁰100, Yubileyny Microdistrict, Irkutsk 664049, Russia; ¹¹1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk 660022, Russia

At the meeting of the Expert Council on May 20, the safety of treatment for patients with osteoarthritis (OA), the most common form of joint disease, was discussed. The first step in the treatment of OA should be the administration of symptomatic delayed-acting agents (SYSADOA) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, given the current understanding of the pathogenesis of inflammation, as well as the fact that it is an active process involving multiple proinflammatory and pro-resolving mediators, it is reasonable to limit the cyclooxygenase-2 suppressive treatment and to include medications with multipurpose effects that contribute to the resolution of inflammation, in particular Zeel® T and Traumeel® S. Traumeel® S affects all stages of inflammation, mostly on the pro-resolving mediators synthesis, and Zeel® T affects chondrogenesis, inflammation, metabolic processes in cartilage tissue and prevents angiogenesis.

It was found that it is advisable to use Traumeel® S when it is not possible to prescribe systemic NSAIDs for pain relief. The combination of the proven therapeutic efficacy of Zeel® T and Traumeel® S with a minimal number of adverse events and the absence of interactions with other drugs allows them to be used as an independent treatment regimen for OA.

Key words: osteoarthritis; treatment; drugs with multipurpose action.

Contact: Elena Vladimirovna Zonova; elena_zonova@list.ru

For reference: Alekseeva LI, Anoshenkova ON, Dolganova NG, Zholobova ES, Zonova EV, Lapshina SA, Korolev MA, Menshikova LV, Shesternya PA, Chasovskikh YuP. Resolution of the Council of Experts of May 20, 2023. "Issues of safety in the treatment of a rheumatological patient". *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):115–119. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-115-119

Заболевания опорно-двигательного аппарата — важная социальная проблема, приводящая к ухудшению качества жизни пациентов. По данным ВОЗ, около 1,71 млрд человек в мире страдают от нарушений и болезней костно-мышечной системы [1].

Остеoarтрит (OA), самая распространенная форма заболеваний суставов, в последнее время диагностируется не только у пациентов старших возрастных групп, но и у более молодых пациентов. Этому способствуют травмы, эндокринные, аутоиммунные заболевания, наследственность, особенно при наличии избыточной массы тела, чрезмерная нагрузка на суставы, например при занятиях спортом. Поиск терапевтических решений часто осложняется тем, что у ряда пациентов имеется мультиморбидность, а это требует индивидуального подхода и соблюдения правил рациональной фармакотерапии [2]. Таким образом, OA — междисциплинарная патология, встречающаяся в практической деятельности терапевтов, семейных врачей, ревматологов, геронтологов, травматологов, спортивных врачей и ортопедов.

Основными целями терапии OA являются уменьшение боли, поддержание активного образа жизни и сохранение социальной функции.

Согласно российским федеральным и европейским клиническим рекомендациям, первым шагом терапии OA должно быть назначение симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Сегодня в арсенале врачей существует достаточное количество SYSADOA, чаще всего это моно- и двухкомпонентные препараты, которые имеют ряд ограничений у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Препарат Цель® Т для терапии OA разработан более 40 лет назад и применяется более чем в 30 странах. В его состав входят 15 компонентов (14 — в растворе для инъекций), что обуславливает многоцелевое действие препарата. Цель® Т в лекарственной форме мази разрешен к применению с 12 лет, а в форме раствора для инъекций и таблеток — с 18 лет; препарат зарегистрирован к применению при артрозах, в том

числе гонартрозах, спондилоартрозах, плечелопаточном периартрите [3–5].

Механизм действия многокомпонентного препарата Цель® Т хорошо изучен, в том числе с помощью анализа транскриптома в хондроцитах коленного сустава пациентов с ОА. Было показано, что Цель® Т значительно модифицирует экспрессию генов в хондроцитах: способствует выработке агрекана, подавляя разрушающие его ферменты (агреканазы ADAMTS4), стимулирует синтез коллагена 2-го типа, угнетает продукцию матриксной металлопротеиназы 13. Активируя факторы хондрогенеза, модулирует метаболические пути циклооксигеназы (ЦОГ) и липооксигеназы, снижает продукцию лейкотриена В₄ и простагландина Е₂, уменьшает негативное влияние интерлейкина 1β. Все эти факторы ведут к подавлению лейкоцитарной инфильтрации, предотвращают развитие воспаления и переход воспаления в хроническую форму, уменьшают боль [6–9]. В эксперименте *in vivo* было показано, что при индуцированном артрозе под влиянием препарата Цель® Т наблюдалось уменьшение эрозий хряща, а уровень патологической васкуляризации был во много раз меньше, чем в группе сравнения. На основании этого был сделан вывод о способности препарата ингибировать сосудисто-эндотелиальный фактор роста [10]. Таким образом, Цель® Т предотвращает ангиогенез хрящевой ткани [11, 12], сдерживает деструкцию хряща [13–15], стимулирует выработку противовоспалительного тканевого фактора роста β, способствуя замедлению разрушения хряща, увеличению его пролиферации и повышению жизнеспособности хондроцитов [14–16]. Подобное многоцелевое действие позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на пациента с сохранением эффективности терапии.

Доктрина использования НПВП с противовоспалительной целью ограничивает возможности эффективного лечения мультиморбидных пациентов. Основные противопоказания связаны с применением НПВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и почек [17].

Как известно, механизм действия НПВП основан на ингибировании ЦОГ [18], играющей важную роль в развитии воспаления, которая, однако, необходима для своевременного прекращения активного воспалительного процесса на стадии разрешения и восстановления. При активном подавлении ЦОГ баланс провоспалительных и проразрешающих (pro-resolving) агентов нарушается, и воспаление может перейти в хроническую стадию [19, 20]. Учитывая современный взгляд на патогенез воспаления, а также то, что это активный процесс с участием большого числа провоспалительных и проразрешающих медиаторов, представляется актуальной тактика ограничения терапии с подавлением ЦОГ₂ путем включения в схемы лечения многокомпонентных лекарственных средств с многоцелевым действием, способствующих разрешению воспаления [21].

Во многих странах мира в качестве биорегуляционного противовоспалительного препарата практически уже 80 лет применяется препарат Траумель® С, который выпускается в четырех лекарственных формах: раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический (разрешен к применению с 12 лет) [22, 23]; таблетки для рассасывания гомеопатические (разрешены к применению с 12 лет) [24]; капли для приема внутрь гомеопатические (разрешены к применению с 12 лет) [25]; мазь для наружного применения

(может назначаться с 3 лет) [26]. Траумель® С зарегистрирован для комплексной терапии воспалительных заболеваний различных органов и тканей, особенно опорно-двигательного аппарата (в том числе тендовагинита, бурсита, стилоидита, эпикондилита, периартрита), а также посттравматических состояний (вывих, растяжение связок, сухожилий и мышц, отек мягких тканей после операции и травмы) [24, 23].

Механизм действия препарата Траумель® С исследован на молекулярном уровне на экспериментальной модели воспаления *in vivo*.

G.St. Laurent и соавт. [27] провели глубокий транскриптомный анализ с секвенированием заживления ран у мышей. Было выполнено картирование транскриптома через 12 ч – 8 дней после травмы и в ответ на воздействие многокомпонентного многоцелевого препарата природного происхождения. Лечение препаратом Траумель® С модулировало более 100 транскриптов, связанных с ключевыми механизмами заживления ран, такими как реакция на ранение, стягивание краев раны и цитокиновый ответ [28]. Изучение влияния на генные онтологии позволило выявить многоцелевое (более 900 целей на карте воспаления) действие препарата Траумель® С на провоспалительные и проразрешающие медиаторы без подавления ЦОГ, что существенно повышает профиль безопасности терапии при сохранении ее эффективности [27–29].

Траумель® С активирует синтез специализированных проразрешающих медиаторов воспаления, что приводит к торможению экссудации, ускорению эпителизации, закрытию раны, купированию боли, предотвращению васкуляризации [30, 31]. 14 основных ингредиентов препарата Траумель® С влияют на разные факторы воспаления, при этом не происходит пересечения эффектов и взаимодействия компонентов препарата.

Доказательства клинической эффективности Траумель® С получены в рандомизированных контролируемых исследованиях при сравнении с плацебо и диклофенаком [32–35].

Многокомпонентный состав и многоцелевое действие препарата Траумель® С обеспечивают возможность более широкого его применения при патологических процессах, связанных с воспалением, для уменьшения полипрагмазии и числа нежелательных явлений (НЯ), а также для противовоспалительной терапии при ограничениях или невозможности назначения НПВП. Сочетанное применение препарата Траумель® С и НПВП, как показало клиническое наблюдательное исследование, способствует уменьшению длительности приема и дозы НПВП [36].

Траумель® С практически не имеет противопоказаний, связанных с наличием сопутствующих заболеваний. Для него характерно минимальное число НЯ, отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Препараты Траумель® С и Цель® Т хорошо дополняют друг друга. В 2014 г. опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого клинического исследования MOZaT, которое включало 232 пациента с ОА коленного сустава. На фоне 3 внутрисуставных инъекций препаратов Траумель® С и Цель® Т, выполненных в 1-й, на 8-й и 15-й дни исследования, отмечено снижение интенсивности боли на 60% по индексу WOMAC. Данный эффект сохранялся в течение 90 дней после окончания терапии. Совместное введение препаратов Траумель® С и Цель® Т оказалось значительно эффективнее плацебо [37].

По результатам обсуждения экспертами принята следующая резолюция:

- Многокомпонентные препараты являются актуальным и патогенетически обоснованным выбором для комплексного лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата.

- Цель® Т оказывает многоцелевое действие, способствуя активации хондрогенеза, замедлению деструкции хряща, уменьшению боли, метаболической поддержке хрящевой ткани. Траумель® С обеспечивает биорегуляционный многоцелевой подход к лечению воспаления, при этом механизм его действия не связан с ингибированием ЦОГ.

- Сочетанное применение Траумель® С и Цель® Т обеспечивает множество потребностей терапии ОА, позволяя уменьшить полипрагмазию и число НЯ при лекарственной нагрузке.

- Механизмы действия Траумель® С и Цель® Т заключаются во влиянии на процессы хондрогенеза, воспаления, метаболических нарушений на молекулярном уровне, синтез проразрешающих медиаторов.

- Сочетание доказанной терапевтической эффективности препаратов Цель® Т и Траумель® С с минимальным числом НЯ и отсутствием взаимодействий с другими лекарственными средствами позволяет использовать их как

самостоятельную схему терапии при ОА.

- При ограничениях или невозможности назначения системных НПВП для купирования воспаления и боли целесообразно применение препарата Траумель® С.

- При необходимости назначения НПВП добавление в схему лечения препарата Траумель® С способствует снижению длительности использования и дозы НПВП.

- Возможность подбора комбинированной противовоспалительной терапии крайне важна в практике врача-клинициста, особенно у коморбидных пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника.

- Многообразие лекарственных форм позволяет менять схему терапии, адаптируя ее к конкретной клинической ситуации и предпочтениям пациента.

- Совет экспертов обращается к Ассоциации ревматологов России с предложением внести в национальные рекомендации по ведению пациентов с ревматическими заболеваниями препарат Траумель® С в качестве монотерапии или в комбинации с другими обезболивающими и противовоспалительными средствами, в том числе с препаратом Цель® Т. Низкая токсичность препаратов Траумель® С и Цель® Т позволяет рекомендовать их использование у пациентов с факторами риска коморбидной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>
2. Зоткин ЕГ, Дыдыкина ИС, Лиля АМ. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит. Русский медицинский журнал. 2020;(7):33-38. [Zotkin EG, Dydykina IS, Lila AM. Inflammatory theory of aging, age-associated diseases and osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2020;(7):33-38. (In Russ.)].
3. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4d32482f-b9d4-482e-b3a3-560ab062ab25
4. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=12722d14-1d5d-45d9-9d31-a6cb8eb1a969
5. Sanchez C, Hemmer K, Krömmelbein N, et al. Reduction of Matrix Metalloproteinase 13 and Promotion of Chondrogenesis by Zeel T in Primary Human Osteoarthritic Chondrocytes. *Front Pharmacol*. 2021 May 11;12:635034. doi: 10.3389/fphar.2021.635034. eCollection 2021.
6. Tunyn H, Tunyn H, Olavsdotter C, Bohlin L. Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis. *J Ethnopharmacol*. 1995 Oct;48(2):61-76. doi: 10.1016/0378-8741(95)01285-1.
7. Leone S, Ottani A, Bertolini A. Dual acting anti-inflammatory drugs. *Curr Top Med Chem*. 2007;7(3):265-75. doi: 10.2174/156802607779941341.
8. Basini G, Santini SE, Bussolati S, Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced Akt phosphorylation. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jan;1095:371-376. doi: 10.1196/annals.1397.
9. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dd923ce7-1cb5-4188-914b-541f91159b3c
10. Дыдыкина ИС, Зоткин ЕГ, Коваленко ПС. Вклад биорегуляционной терапии в лечение заболеваний костно-мышечной системы. Резолюция по результатам форума 01.03.2019. *Consilium Medicum*. 2019; 21(9):103-109. [Dydykina IS, Zotkin EG, Kovalenko PS. The contribution of bioregulation therapy to the treatment of diseases of the musculoskeletal system. Resolution on the results of the forum 01.03.2019. *Consilium Medicum*. 2019; 21(9):103-109. (In Russ.)].
11. Basini G, Bussolati S, Santini SE, Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced angiogenesis in a fibrin gel matrix. *Biofactors*. 2007;29(1):11-8. doi: 10.1002/biof.5520290102.
12. Heine H, Andra F. The Antiinflammatory Action Mechanism of an Antihomotoxic Composite Remedy. *Arzteitschrift für Naturheilverfahren*. 2002;(4):96-104.
13. Seilheimer B, Wierzbacz C, Gebhardt R. Influence of Traumeel on cultured chondrocytes and recombinant human matrix metalloproteinases: implications for chronic joint diseases. *Eur J Integr Med*. 2009;1(4):252-3.
14. Schmolz M. Transforming Growth Factor beta (TGF-α): eine neue Regelstrecke für antiphlogistische Therapien? *Biol Med*. 2000; 29(1):31-34
15. Weh L. Incubation in preparations as a means of in uencing cartilage mechanics: a mechanical study. *Biological Therapy*. 1990;8(4):91-93.
16. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL, et al. Should nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs Aging*. 2010 Oct 1;27(10):775-89. doi: 10.2165/11539430-000000000-00000.
17. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015; 9(1):4-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
18. Fredman G, Tabas I. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis: The Next Frontier for Therapy. *Am J Pathol*. 2017 Jun; 187(6):1211-1221. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.01.018.
19. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):871-82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
20. Междисциплинарная проблема воспаления. Совет экспертов. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):96-101. [Interdisciplinary problem of inflammation. *Expert Council. Consilium Medicum*. 2020; 22(9):96-101. (In Russ.)].
21. St Laurent G^{3rd}, Seilheimer B, Tackett M, et al. Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci*. 2017 Aug 17;4:57. doi: 10.3389/fmolb.2017.00057. eCollection 2017.

22. https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Kompleksnye_bioregulyacionnye_preparaty_v_terapii_osteoartrita/
23. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=659f724e-8f5f-434c-85f5-6239cf355966
24. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cdb8f87d-ea6c-4f27-bff0-15b3d2170e70
25. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d82b8433-896f-43bb-aa78-d756a589da87
26. Gonzalez de Vega C, Speed C, Wolfarth B, Gonzalez J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: a multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract*. 2013 Oct;67(10):979–89. doi: 10.1111/ijcp.12219. Epub 2013 Jul 25.
27. St Laurent G^{3rd}, Seilheimer B, Tackett M, et al. Deep sequencing transcriptome analysis of the effect of Traumeel versus diclofenac therapeutic action in wound healing. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl. 2):202
28. Sugimoto MA, Vago JP, Perretti M, Teixeira MM. Mediators of the Resolution of the Inflammatory Response. *Trends Immunol*. 2019 Mar;40(3):212–227. doi: 10.1016/j.it.2019.01.007. Epub 2019 Feb 13.
29. Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Журавлева МВ, Зоткин ЕГ. От эмпирических результатов клинической эффективности к доказательствам противовоспалительного действия Траумель® C in vitro и in vivo. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(6):16–21. [Kovalenko PS, Dydykina IS, Zhuravleva MV, Zotkin EG. From empirical results of clinical efficacy to evidence of the anti-inflammatory effect of Traumeel® in vitro and in vivo. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(6):16–21. (In Russ.)].
30. Serhan CN. Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology. *Mol Aspects Med*. 2017 Dec;58:1–11. doi: 10.1016/j.mam.2017.03.001. Epub 2017 Mar 3.
31. Гаркави АВ, Кавалерский ГВ, Терхин СВ, Мещеряков ВА. Купирование болевого синдрома — есть ли альтернатива НПВС? Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018;(1):50–3. [Garkavi AV, Kavalerskii GV, Terkhin SV, Meshcheryakov VA. Relief of pain syndrome — is there an alternative to NSAIDs? *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2018;(1):50–3. (In Russ.)].
32. Orizola AJ, Vargas F. The efficacy of Traumeel S versus diclofenac and placebo ointment in tendinous pain in elite athletes: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Med Exerc*. 2007;39(Suppl. 5):858.
33. Böhmer D, Ambrus P. Treatment of sports injuries with Traumeel ointment: a controlled doubleblind study. *Biol Ther*. 1992;10:290–300.
34. Zell J, Connert WD, Mau J, Feuerstake G. Behandlung von akuten Sprunggelenksdistorsionen: Doppelblindstudie zum Wirksamkeitsnachweis eines homöopathischen Salbenpräparats. *Fortschr Med*. 1988 Feb 20;106(5):96–100.
35. Jäggi R, Würigler U, Grandjean F, Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy; possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability. *Inflamm Res*. 2004 Apr;53(4):150–7. doi: 10.1007/s00011-003-1236-y. Epub 2004 Mar 18.
36. Lozada C, del Rio E, Reitberg D, et al. A multi-center double-blind, randomized, controlled trial (db-RCT) to evaluate the effectiveness and safety of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections versus IA placebo in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(S1):266.
37. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a6a2a741-bfd4-4312-817f-e7f4d7bd5a0c

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.05.2023/10.07.2023/14.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «Хеель Рус». 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 Heel. 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.

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

Жолобова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2835-2839>

Зонина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Лапшина С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>

Королев М.А. <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Меньшикова Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-1525-2003>

Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Часовских Ю.П. <https://orcid.org/0000-0002-6408-0965>

Локальная инъекционная терапия в комплексном лечении болезней костно-мышечной системы: основные принципы использования, доказательная база, безопасность

Лила А.М.^{1,2}, Загородний Н.В.³, Каратеев А.Е.¹, Алексеева Л.И.^{1,2}, Чичасова Н.В.^{1,2}, Лазышвили Г.Д.⁴, Ахтямов И.Ф.⁵, Бялик Е.И.¹, Макаров М.А.¹, Таскина Е.А.¹, Шмидт Е.И.⁶, Крылов В.В.⁷, Бялик В.Е.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 национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁵ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань; ⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ⁷Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск
¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
³Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10; ⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
⁵Россия, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138; ⁶Россия, 119049, Москва, Ленинский проспект, 8;
⁷Россия, 249036, Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

Локальная инъекционная терапия (ЛИТ) — важная составляющая комплексного лечения болезней костно-мышечной системы (БКМС), широко используемая в реальной клинической практике. Для ЛИТ применяются глюкокортикоиды, препараты гиалуроновой кислоты (ГлК), аутологичные клеточные препараты, ботулинический токсин типа А, радиоактивные изотопы и др. ЛИТ позволяет добиться выраженного симптоматического эффекта, при этом в ряде случаев, например при проведении повторных курсов лечения ГлК у пациентов с остеоартритом, обсуждается возможность замедления прогрессирования заболевания и снижения потребности в хирургическом лечении.

Проведение ЛИТ требует специальной компетенции и навыков врача, тщательного соблюдения правил асептики и антисептики, инструментальной визуализации. ЛИТ может быть сопряжена с серьезными осложнениями, поэтому должна выполняться по строгим показаниям.

Совет экспертов был посвящен определению основных принципов ЛИТ. Были рассмотрены показания для применения тех или иных видов данной терапии, доказательная база ее эффективности и безопасности, последовательность использования различных препаратов, а также необходимость комбинации ЛИТ с другими медикаментозными и немедикаментозными методами лечения БКМС.

Ключевые слова: локальная инъекционная терапия; ревматические заболевания; глюкокортикоиды; гиалуроновая кислота; обогащенная тромбоцитами плазма; ботулинический токсин типа А; радиосиноэктомия.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Лила АМ, Загородний НВ, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Чичасова НВ, Лазышвили ГД, Ахтямов ИФ, Бялик ЕИ, Макаров МА, Таскина ЕА, Шмидт ЕИ, Крылов ВВ, Бялик ВЕ, Нестеренко ВА. Локальная инъекционная терапия в комплексном лечении болезней костно-мышечной системы: основные принципы использования, доказательная база, безопасность. Современная ревматология. 2023;17(4):120–137. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-120-137

Local injection therapy in the complex treatment of musculoskeletal disorders: principles of application, evidence base, safety

Lila A.M.^{1,2}, Zagorodniy N.V.³, Karateev A.E.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Chichasova N.V.^{1,2}, Lazishvili G.D.⁴, Akhtyamov I.F.⁵, Bialik E.I.¹, Makarov M.A.¹, Taskina E.A.¹, Schmidt E.I.⁶, Krylov V.V.⁷, Bialik V.E.¹, Nesterenko V. A.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow; ⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan; ⁶N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1 of Moscow City Health Department, Moscow; ⁷A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center, branch of National Medical Research Center for Radiology, Ministry of Health of Russia, Obninsk

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³10, Priorova Street, Moscow 127299, Russia; ⁴1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia; ⁵138, Orenburgsky Trakt, Kazan 420064, Russia; ⁶8, Leninsky Prospect, Moscow 119049, Russia; ⁷10, Marshal Zhukov Street, Obninsk 249036, Russia

Local injection therapy (LIT) is an important component of the complex treatment of musculoskeletal disorders (MSD), which is widely used in real clinical practice. Glucocorticoids, hyaluronic acid drugs (HA), autologous cell drugs, botulinum toxin type A, radioactive isotopes, etc. are used for LIT. LIT makes it possible to achieve a pronounced symptomatic effect, while in some cases, for example, repeated HA treatments in patients with osteoarthritis, the possibility of slowing the progression of the disease and reducing the need for surgical treatment is discussed. The performance of LIT requires special skills and abilities of the physician, careful compliance with the rules of asepsis and antisepsis, and instrumental visualization. LIT can be associated with serious complications and therefore must be performed according to strict indications. The Expert Council was devoted to defining the basic principles of LIT. The indications for the use of certain types of this therapies, the evidence base for its efficacy and safety, the order of application of different drugs, and the need to combine LIT with other drug and non-drug treatments of MSD were reviewed.

Keywords: local injection therapy; rheumatic diseases; glucocorticoids; hyaluronic acid; platelet-rich plasma; botulinum toxin type A; radiosynovectomy.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Lila AM, Zagorodniy NV, Karateev AE, Alekseeva LI, Chichasova NV, Lazishvili GD, Akhtyamov IF, Bialik EI, Makarov MA, Taskina EA, Schmidt EI, Krylov VV, Bialik VE, Nesterenko VA. Local injection therapy in the complex treatment of musculoskeletal disorders: principles of application, evidence base, safety. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):120–137. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-120-137

Локальная инъекционная терапия (ЛИТ) — метод лечения, основанный на непосредственном введении фармакологических препаратов или биологически активных субстанций, оказывающих местное терапевтическое действие, в область, связанную с патологическим процессом. Рациональное использование ЛИТ позволяет уменьшить боль и функциональные нарушения, повысить качество жизни пациентов, поэтому рассматривается как важная составляющая комплексного лечения болезней костно-мышечной системы (БКМС), вызванных травмой, воспалением и дегенеративными процессами. Данный метод активно используется в терапии БКМС — остеоартрита (ОА), системных ревматических заболеваний (РЗ), подагрического артрита, патологии околоуставных мягких тканей (ПОМТ), последствий травм, туннельных синдромов, состояний, обусловленных мышечным гипертонусом, и др. Для ЛИТ применяются препараты и биологически активные субстанции с различным механизмом действия, такие как глюкокортикоиды (ГК), препараты гиалуроновой кислоты (ГлК), аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП), ботулинический токсин типа А (БТА) и др. [1–6]. Важным преимуществом ЛИТ является относительно низкая частота системных нежелательных реакций (НР). Это дает возможность использовать ЛИТ у пациентов с серьезной коморбидной патологией и наличием противопоказаний для назначения ряда обезболивающих средств с системным действием, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Кроме того,

ЛИТ позволяет снизить потребность в анальгетиках и тем самым уменьшить риск развития осложнений, связанных с этими препаратами [1, 6, 7].

ЛИТ — инвазивное вмешательство, успех и безопасность которого напрямую зависят от точной топической диагностики, корректной техники проведения процедуры, а также хорошей подготовки и опыта врача. Данный метод лечения сопряжен с определенным риском развития местных и общих НР: механического повреждения биологических структур (сосудов, нервных стволов, сухожилий и др.), инфицирования, неточного введения действующей субстанции и др. Поэтому врач, выполняющий ЛИТ, должен обладать соответствующей компетенцией, подтвержденной официальным сертификатом. ЛИТ следует проводить с использованием четкой методологии, инструментальной визуализации, тщательным соблюдением правил асептики и антисептики [8, 9].

Хотя ЛИТ широко применяется в медицинской практике, до настоящего времени не разработаны общепризнанные принципы и стандарты данного метода лечения. Это касается показаний, алгоритма выбора того или иного препарата, кратности инъекций, длительности терапевтического курса, возможности комбинирования средств с разным механизмом действия, подходов к оценке результатов лечения. Недостаточно проработана и юридическая база применения ряда лекарственных препаратов и биологически активных субстанций, используемых для ЛИТ. Учитывая востребованность ЛИТ во многих отраслях медицины, пред-

ставляется целесообразным создать национальные рекомендации по применению этого метода лечения при БКМС, основанные на имеющейся доказательной базе и консолидированном мнении экспертов — специалистов из различных областей медицины.

Представляем проект рекомендаций по использованию ЛИТ для лечения БКМС с соответствующей оценкой уровней доказательности (УД — от 1 до 5) и уровней убедительности рекомендаций (УУР — А, В, С; табл. 1–3).

Общие положения

Препараты, используемые для ЛИТ

• ГК — метилпреднизолон, триамцинолон, бетаметазон, гидрокортизон, — которые оказывают местное противовоспалительное действие, уменьшая воспалительную реакцию, отек и боль.

• Препараты ГЛК, которые выполняют функцию виско-супплементации, заменяя утраченную при патологии способность естественной смазки суставов и связочного аппарата (гиалуронат), а также активируют синтез естественных протеогликанов за счет стимуляции клеточных рецепторов хондроцитов.

• Биологические средства — аутологичная ОТП, аутологичная кондиционированная плазма, стромально-васкулярная фракция (СВФ), взвесь аутологичных хондроцитов и др., которые содержат факторы роста и/или мезенхимальные стволовые клетки (МСК), способные ускорять репаративные процессы в поврежденной ткани.

• БТА, который подавляет нейромышечную передачу, устраняет мышечный спазм и снижает болевую афферентацию в области пораженных суставов и околосуставных структур.

• Радиоактивные изотопы — рений-188, литий-177, иттрий-90 и др., — которые используются для лечения стойкого некупируемого консервативными методами синовита (радиосиновэктомия, РСЭ).

• Методы и средства с недостаточно определенным механизмом действия или недостаточной доказательной базой — прелотерапия (пролиферационная, или регенеративная терапия), препараты модифицированного коллагена, полиакриламидный гель, НПВП и др.

Общие принципы проведения ЛИТ

• ЛИТ позволяет добиться симптоматического улучшения — уменьшения боли и функциональных нарушений, повышения качества жизни. Вопрос о влиянии некоторых видов ЛИТ, в частности внутрисуставных (в/с) инъекций ГЛК, на прогрессирование ОА остается открытым. ЛИТ не должна рассматриваться как единственный или основной метод лечения, ее всегда следует применять в рамках комбинированной терапии, включающей медикаментозные и немедикаментозные методы, а также медицинскую и социальную реабилитацию (УУР — В).

• Целесообразность и возможность проведения ЛИТ, а также ее характер (препараты, дозы, длительность курса, необходимость повторных курсов) определяются индивидуально в зависимости от клинической ситуации на основании совместного решения лечащего врача, пациента и специалиста, выполняющего ЛИТ, при необходимости — врачебной комиссии (УУР — С).

Таблица 1. Оценка УД для диагностических методов
Table 1. Estimates of level of evidence for diagnostic methods

УД	Описание
1	Метаанализ и систематический обзор хорошо организованных РКИ
2	Отдельные хорошо организованные РКИ и систематические обзоры
3	Нерандомизированные, сравнительные и когортные исследования
4	Несравнительные и описательные исследования
5	Теоретическое обоснование или мнение экспертов

Примечание. РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

Таблица 2. Оценка УД для терапевтических методов
Table 2. Estimates for level of evidence for therapies

УД	Описание
1	Метаанализ и систематический обзор хорошо организованных РКИ
2	Отдельные хорошо организованные РКИ и систематические обзоры
3	Нерандомизированные, сравнительные и когортные исследования
4	Несравнительные и описательные исследования, исследования «случай-контроль»
5	Теоретическое обоснование, доклинические исследования или мнение экспертов

Таблица 3. Оценка УУР
Table 3. Evaluation of the level of conviction for recommendations

УУР	Описание
А	Сильная рекомендация: все критерии эффективности представляются важными, исследования имеют высокий или удовлетворительный методологический уровень, выводы по основным параметрам оценки не имеют значимых расхождений
В	Условная рекомендация: не все рассматриваемые критерии эффективности представляются важными, не все исследования имели высокий или удовлетворительный методологический уровень, их выводы по основным параметрам имеют расхождения
С	Слабая рекомендация: отсутствие четких доказательств — все исследования имеют невысокий методологический уровень, их выводы по основным параметрам значительно различаются

• Проводить ЛИТ может врач, имеющий соответствующую компетенцию, подтвержденную действующим сертификатом травматолога-ортопеда или ревматолога (для инъекций в суставы и околосуставные структуры), травматолога-ортопеда, нейрохирурга, анестезиолога-реаниматолога (для инъекций в область нервов и нервных сплетений; УУР — С).

• ЛИТ должна выполняться в условиях малой операционной или специализированного процедурного кабинета с соблюдением требований асептики и антисептики. Проведение РСЭ требует соблюдения специальных мер безопасно-

сти, связанных с использованием радиофармпрепаратов — РФП (УУР — С).

- Для методически правильного проведения ЛИТ целесообразно применять инструментальную визуализацию (УЗИ, рентгенологическое исследование), позволяющую подтвердить корректное положение инъекционной иглы в конкретной анатомической структуре (УУР — А).

- При планировании эндопротезирования сустава не следует выполнять ЛИТ с в/с введением препаратов менее чем за 3 мес до предполагаемой операции (УУР — С).

- Нужно рекомендовать пациенту избегать повышенных нагрузок на сустав в течение 24 ч после ЛИТ; при этом иммобилизации не требуется (УУР — С).

- Следует регулярно оценивать и документировать результаты ЛИТ. Хорошим ответом на лечение считается уменьшение боли и улучшение функции $\geq 50\%$ от исходного уровня или сохранение выраженности боли < 4 см/баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) / числовой рейтинговой шкале (ЧРШ; УУР — С).

- Общим противопоказанием для проведения любого вида ЛИТ (за исключением местного введения антибактериальных средств) являются наличие или подозрение на наличие септического процесса, а также изменения кожи воспалительного характера в месте предполагаемой пункции (УУР — С).

Комментарии

Применение ЛИТ включено в национальные и международные рекомендации по лечению ОА коленного сустава (КС). Целесообразность использования в/с инъекций ГК и ГлК при этом заболевании отмечена в рекомендациях OARSI (Osteoarthritis Research Society International) 2019 г. (УУР — 1В и 2) [10], ACR (American College of Rheumatology) 2019 г. (только для ГК — твердо рекомендуются) [11], ESCO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) 2019 г. (слабые рекомендации для ГК и ГлК) [12] и национальных российских рекомендаций 2021 г. (УУР — А, УД — 2) [13]. На возможность использования при ОА тазобедренного сустава (ТБС) в/с инъекций ГК указано в рекомендациях ACR 2019 г. [11], в/с инъекций ГК и ГлК — в национальных российских рекомендациях (УУР — А, УД — 1) [14]. Согласно данным систематического обзора М. Phillips и соавт. [15], на 2021 г. о применении ОТП при ОА упоминалось в 11 рекомендациях, причем большинство из них имели неопределенный характер, а в 18,2% из них авторы выступали против использования этого метода ЛИТ. В рекомендациях EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2021 г. по в/с терапии отмечается, что в/с инъекции ГК, как правило, не следует применять у пациентов с ОА кисти, но их целесообразность можно рассмотреть у пациентов с болезненными межфаланговыми суставами (МФС) [8].

ЛИТ широко используется для лечения ПОМТ (тендинопатии, энтезопатии, бурсит и др.), однако имеется лишь ограниченное число рекомендаций, касающихся терапии данной патологии [16–18]. Так, согласно рекомендациям AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) 2019 г., при синдроме сдавления ротаторов плеча (ССРП) есть умеренные доказательства кратковременного улучшения после ЛИТ ГК, ограниченные — улучшения после ЛИТ ГлК и ограниченные — против использования ЛИТ ОТП [19].

Во всех представленных рекомендациях ЛИТ рассматривается как компонент комплексной терапии, однако при этом нам не удалось найти исследований, в которых оценивается комбинированное применение ЛИТ и других медикаментозных и немедикаментозных методов лечения при ОА и ПОМТ. При ревматоидном артрите (РА) регулярное проведение ЛИТ (в/с инъекции ГК) может повышать эффективность базисной терапии [3]. Это подтверждает РКИ CIMESTRA, включавшее 160 больных РА, в течение 2 лет получавших метотрексат и/или циклоспорин А, а также в/с инъекции ГК (бетаметазон) во все суставы, в которых отмечались признаки синовита. За время наблюдения было проведено 1373 инъекции ГК в проксимальные МФС, плюс- и пястно-фаланговые, лучезапястные, голеностопные, локтевые, плечевые суставы и КС, причем в 531 и 262 случаях потребовалось соответственно второе и третье введение ГК. Хороший ответ по DAS28 был получен более чем у половины пациентов — у 50,0; 58,1 и 61,7% через 2, 4 и 6 нед после ЛИТ соответственно. У 62,3 и 55,5% больных обострения артрита не зафиксировано на протяжении 1 и 2 лет наблюдения соответственно [20].

ЛИТ, особенно с применением ГК, может приводить к тяжелым НР [21–24]. Так, в Германии (согласно данным Medical Error Reporting System, MERS) в 2005–2009 гг. было зарегистрировано 137 случаев септических осложнений при в/с и паравертебральных введениях ГК. При анализе НР в 39,6% случаев были обнаружены следующие ошибки: несоблюдение правил асептики; отсутствие показаний для ЛИТ; слишком короткие интервалы между инъекциями; чрезмерные дозы; неправильные организация процедуры и оформление документации и др. [25]. С.Р. Charalambous и соавт. [26] провели анонимный опрос 250 врачей, выполнявших ЛИТ в реальной практике, и выявили многочисленные ошибки, прежде всего связанные с нарушением правил асептики/антисептики. Так, 28 врачей сообщили о единичных или повторных эпизодах септического артрита после ЛИТ, которые они наблюдали у своих пациентов. С.У. Lin и соавт. [27] исследовали когорту из 1025 пациентов с болью в плече, 205 из которых проводилась, а 820 не проводилась ЛИТ ГК. Суммарно частота повреждения сухожилий ротаторов оказалась в 7,44 раза выше у пациентов, получавших ЛИТ ГК.

Серия исследований показала, что в/с инъекции, которые были выполнены менее чем за 3 мес до операции, способны существенно повышать риск септических осложнений после тотального эндопротезирования (ТЭ) крупных суставов. Учитывая это, эксперты EULAR рекомендуют воздерживаться от проведения ЛИТ за 3 мес до предполагаемой операции [8].

РСЭ считается достаточно безопасным способом ЛИТ. Однако, принимая во внимание риск радиационного заражения, при выполнении этой методики необходимо строгое соблюдение правил проведения в/с инъекций и радиационной безопасности [28–30].

Использование инструментальных методов визуализации (УЗИ, рентгенологических) позволяет более точно выполнять инъекции в область патологического процесса и избегать НР, связанных с ошибочным введением препаратов в периартикулярные ткани. Так, по данным метаанализа 9 РКИ ($n=431$), УЗИ-навигация давала возможность добиться 100% точности при в/с инъекциях в ТБС в сравнении с 72% точностью при введении по ориентирам ($p<0,0001$) [31]. Анало-

гичные результаты получены в метаанализе 12 РКИ: УЗИ-навигация обеспечивала значимо лучший результат через 2 и 6 нед после ЛИТ с в/с и околосуставным введением препаратов, чем инъекции по ориентирам [32].

Важным аспектом успешного применения ЛИТ является сохранение функционального покоя сустава в ближайшие сутки после в/с инъекции. Это положение специально отмечено в рекомендациях EULAR, касающихся данного вида терапии [8].

Следует учитывать, что ЛИТ обеспечивает существенное уменьшение боли и улучшение функции не у всех пациентов. В ряде метаанализов продемонстрирована неоднозначная эффективность основных препаратов, используемых для ЛИТ БКМС [33, 34]. Поэтому важно оценивать результаты ЛИТ в каждом отдельном случае, определяя динамику основных симптомов с помощью стандартных показателей (ВАШ, ЧРШ), чтобы принять взвешенное решение о целесообразности продолжения или изменения индивидуальной схемы лечения [35].

ЛИТ с использованием ГК

Общие положения

- ЛИТ ГК эффективно уменьшает боль при ОА КС (УД – 1), артритах и энтезитах в рамках системных РЗ (УД – 3), ПОМТ (УД – 2), позволяет купировать подагрический артрит (УД – 2).

- Хороший эффект ЛИТ ГК сохраняется относительно недолго, обычно не более 12 нед (УД – 1).

- Нет данных о нарастании эффекта ЛИТ ГК при повторных введениях этих препаратов (УД – 3).

- ЛИТ ГК ассоциируется с риском локальных и системных НР – атрофии ткани сухожилий с возможностью их разрыва, атрофии кожи и подкожной жировой клетчатки, септических осложнений, гипергликемии, повышения артериального давления и др. Повторные инъекции и длительное применение ГК повышают риск развития НР (УД – 3).

- Показанием для ЛИТ ГК при ОА является выраженная локальная боль, связанная с синовитом, при неэффективности или противопоказаниях для использования НПВП, а также немедикаментозных методов лечения (УД – 3).

- Показанием для ЛИТ ГК при ПОМТ являются выраженная локальная боль и воспаление при неэффективности или противопоказаниях для использования НПВП, а также немедикаментозных методов лечения (УД – 3).

- Показанием для ЛИТ ГК при системных РЗ являются артрит, тендинит, энтезит, бурсит, тендовагинит и другая локальная патология скелетно-мышечной системы, сопровождающаяся выраженной локальной болью и воспалением при недостаточном терапевтическом действии базисных противовоспалительных препаратов, неэффективности или противопоказаниях для использования НПВП, а также немедикаментозных методов лечения (УРР – С).

- При ЛИТ ГК целесообразно отдавать предпочтение препаратам ГК с пролонгированным эффектом (бетаметазон, триамцинолон; УРР – С).

- При проведении ЛИТ ГК курс лечения в большинстве случаев должен ограничиваться однократным введением препарата (УРР – С). Для снижения риска НР (в том числе более быстрого прогрессирования БКМС) не следует приме-

нять более 3 курсов ЛИТ ГК на одну локализацию в течение 12 мес (УРР – С).

- Пациенты с сахарным диабетом должны быть предупреждены о риске транзиторной гипергликемии после в/с введения ГК, о необходимости дополнительного контроля уровня глюкозы в течение 3 дней после инъекции (УРР – С).

- В/с введение ГК не противопоказано пациентам с нарушением свертывания крови или получающим антитромботическую терапию, кроме случаев высокого риска кровотечения (УРР – С).

Комментарии

Механизм действия ЛИТ ГК связан с подавлением синтеза провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления, хемотаксиса моноцитов и нейтрофилов, молекул адгезии и снижением активности металлопротеиназ [36].

В настоящее время в мире для в/с введения одобрены следующие ГК: бетаметазона натрия фосфат/дипропионат (0,25–2 мл), бетаметазона натрия фосфат/ацетат (0,25–2 мл), метилпреднизолона ацетат (20–80 мг), триамцинолона ацетат (10–40 мг), триамцинолона гексациетонид (10–20 мг) и гидрокортизона ацетат (10–25 мг).

Эффективность ЛИТ ГК доказана большой серией РКИ и соответствующими метаанализами. Так, согласно данным метаанализа 15 РКИ, проведенного А. Najm и соавт. [37], ЛИТ ГК при наблюдении до 6 нед обеспечивала значимое уменьшение боли и улучшение функции при ОА КС: стандартизированное различие средних (СРС) составило –0,61 (95% доверительный интервал, ДИ –1,25, –0,03) и –1,02 (95% ДИ –2,14, –0,10) соответственно. Хороший результат также показан для ЛИТ ГК при ОА ТБС в метаанализе 12 РКИ [38].

ГК эффективны при в/с введении в мелкие и средние суставы. По данным D.M. Cushman и соавт. [39], которые провели обзор 11 РКИ, ЛИТ ГК обеспечивала существенное улучшение на срок до 12 нед при поражении МФС, плечно- и плюснефаланговых суставов, а также лучезапястных суставов.

ЛИТ ГК широко используется для лечения ПОМТ. В метаанализе 41 РКИ (n=2672) показан хороший анальгетический и функциональный результат ЛИТ ГК при ССРП и латеральном эпикондилите [40]. ЛИТ ГК – один из немногих методов, демонстрирующих значимое кратковременное улучшение при адгезивном капсулите плеча [41].

ЛИТ ГК может применяться для лечения периферического артрита и энтезита при аксиальном спондилоартрите и псориатическом артрите, а также как элемент комплексной терапии РА [42–44].

В/с введение ГК используется для купирования острого приступа подагры наряду с фармакотерапией другими противовоспалительными препаратами (НПВП, колхицин и пероральные ГК) [45].

Эффект ЛИТ ГК сохраняется относительно недолго. По данным метаанализа 27 РКИ (n=1767), проведенного P. Jüni и соавт. [46], в течение первых 2 нед после в/с инъекций ГК при ОА КС эффект был умеренным (СРС – 0,48), в пределах 6 нед – умеренным или слабым (ССР – 0,41), 13 нед – слабым (СРС – 0,22) и практически отсутствовал через 6 мес (СРС – 0,07). Аналогично при тендинопатиях ЛИТ ГК обеспечивала значимое улучшение при наблюдении до 4 нед (СРС – 1,44; 95% ДИ 1,17–1,71), однако через 6 и 12 мес эффект практически не определялся [40].

ЛИТ ГК может сопровождаться развитием системных и локальных НР — артериальной гипертензии, гипергликемии, дислипидемии, септических осложнений и др. Повторные инъекции ГК способны вызывать развитие дегенеративных изменений в подкожной жировой клетчатке, сухожилиях и хряще, что может приводить к разрыву связок и ускорить прогрессирование ОА [47–49]. Локальные инъекции ГК в ТБС могут спровоцировать аваскулярный некроз головки бедренной кости [50]. Согласно данным метаанализа 6 исследований, в которых оценивался результат множественных в/с инъекций ГК при ОА КС, эффект этих препаратов при длительном наблюдении не отличается от эффекта плацебо, темпы разрушения хряща ускоряются примерно в 2 раза, а риск прогрессирования болезни и ТЭ увеличивается в 3 и 2,5 раза соответственно [51].

Медленно растворимые ГК, особенно фосфатированные молекулы, оказывают более длительное терапевтическое действие, поэтому их применение для ЛИТ у пациентов с поражением суставов и ПОМТ является предпочтительным [47, 48]. К лекарствам такого типа относится комбинированный препарат бетаметазона дипропионата 5 мг и бетаметазона фосфата 2 мг¹.

ЛИТ с использованием препаратов ГЛК

Общие положения

- ЛИТ ГЛК уменьшает боль и улучшает функцию при ОА КС (УД — 1), ОА ТБС (УД — 2), ПОМТ (УД — 3).

- Анальгетический эффект ЛИТ ГЛК сохраняется длительно, обычно ≥ 24 нед (УД — 1).

Имеются ограниченные данные, полученные в ходе отдельных РКИ и наблюдательных исследований, свидетельствующие о способности ЛИТ ГЛК замедлять прогрессирование ОА и отдалять сроки проведения хирургического лечения, в частности ТЭ (УД — 3).

- Синтетические препараты ГЛК с высокой молекулярной массой (ВМ) и поперечными «сшивками» могут быть более эффективны, чем препараты ГЛК с низкой молекулярной массой (НМ; УД — 1). Препараты, содержащие ГЛК в комбинации с симптоматическими средствами замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), демонстрируют более высокую эффективность, чем монопрепараты ГЛК (УД — 3).

- ЛИТ ГЛК при ОА КС проводится при отсутствии синовиита (УД — 2).

- Эффективность ЛИТ ГЛК у пациентов с ОА КС может быть ниже при выраженных структурных изменениях (III–IV стадия по Kellgren–Lawrence; УД — 3).

- ЛИТ ГЛК может сопровождаться НР, общими для всех видов ЛИТ. Наиболее частой НР после в/с введения ГЛК является кратковременный синовит (у 1–3% пациентов). Серьезные НР после ЛИТ ГЛК отмечаются существенно реже, чем после ЛИТ ГК (УД — 1).

Рекомендации по проведению ЛИТ ГЛК

- Показанием для проведения ЛИТ ГЛК являются выраженная локальная боль и нарушение функции при ОА и

ПОМТ при отсутствии признаков явного воспаления и недостаточном эффекте других методов лечения (в том числе ЛИТ ГК; УРР — А).

- При проведении ЛИТ ГЛК курс лечения определяется инструкцией производителя и обычно составляет от 1 (для препаратов ВМ ГЛК) до 5 (для препаратов НМ ГЛК) последовательных еженедельных инъекций (УРР — С).

- При достижении хорошего клинического ответа и благоприятной переносимости ЛИТ ГЛК целесообразно рассмотреть возможность повторных курсов ГЛК, но не ранее чем через 3 мес после завершения первого курса лечения этими препаратами (УРР — С).

Комментарии

Применение ГЛК оказывает многоплановое влияние на состояние суставов и околосуставных мягких тканей. При ОА и ПОМТ происходят уменьшение синтеза естественного гиалуроната, а также ускорение его катаболизма, что приводит к снижению гидрофильных и реологических свойств синовиальной жидкости и содержимого околосуставного пространства. Экзогенная ГЛК способствует уменьшению выраженности этих нарушений, обеспечивая восстановление вязкоэластических свойств пораженной ткани. Кроме того, экзогенная ГЛК стимулирует рецепторы хондроцитов (CD44 и RHAMM), а также toll-подобные рецепторы макрофагов и дендритных клеток, что усиливает выработку факторов роста, пролиферацию и дифференцировку хондроцитов, а также продукцию протеогликанов, являющихся основой для образования естественного гиалуроната. ГЛК способна также снижать выраженность воспаления и активность матриксных металлопротеиназ — протеолитических ферментов, участвующих в деградации хряща [52–55].

ЛИТ с использованием ГЛК в сравнении с ГК обеспечивает более продолжительный контроль основных симптомов ОА [15]. Подтверждением этого является работа С. Соорег и соавт. [56], обобщивших результаты 15 метаанализов, в которых сравнивалось действие ГЛК и плацебо при ОА КС. Было показано, что размер эффекта в отношении уменьшения боли и улучшения функции колеблется от 0,2 до 0,46. При этом наилучший результат после ЛИТ ГЛК отмечался в среднем через 8 нед (размер эффекта 0,46; 95% ДИ 0,28–0,65) и был заметно хуже спустя 24 нед (0,21; 95% ДИ 0,10–0,31).

По-видимому, разнородность данных об эффективности ГЛК связана с различными свойствами используемых препаратов, в частности с молекулярной массой, наличием «сшивок» между макромолекулами, определяющими их большую устойчивость к механическому стрессу и биодegradации, а также с технологией производства, позволяющей получать качественный однородный продукт. Так, в настоящее время имеются веские доказательства лучшего терапевтического потенциала препаратов ВМ ГЛК в сравнении с препаратами НМ ГЛК. В недавно опубликованной работе С.Д. Hummer и соавт. [57] на основании данных 14 РКИ (n=2796) было показано, что СРС при использовании ВМ ГЛК составляет -0,57 (95% ДИ от -1,04 до -0,11), т. е. соответствует хорошему терапевтическому результату. Абсолютное значение

¹В Российской Федерации зарегистрирован и широко используется препарат **Дипромета** (бетаметазон, суспензия для инъекций 7 мг/мл, РУ № ЛП-006338, К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния), представленный в преднаполненных шприцах и ампулах, обеспечивающий возможность проведения ЛИТ в необходимом объеме в различных клинических ситуациях.

уменьшения боли по WOMAC (шкала 0–100) при использовании ВМ ГлК равнялось -30,24 (95% ДИ от -42,35 до -18,37), НМ ГлК — -21,45 (95% ДИ от -32,83 до -10,35), плацебо (физиологический раствор) — -15,59 (95% ДИ от -28,42 до -2,75). Среднее различие эффекта ВМ ГлК и плацебо достигало, таким образом, 14,65 (динамика боли по WOMAC), что существенно превышало минимальное клинически значимое улучшение, которое по стандартам AAOS определено как 8,3.

Установлено, что регулярные повторные курсы ГлК могут улучшить прогноз при ОА. Так, в масштабной работе R. Altman и соавт. [58] был проведен анализ влияния ГлК на срок ТЭ КС у 182 022 пациентов. Суммарно ГлК (>1 курса) получили 50 349 (27,7%) пациентов. Было показано, что повторные курсы ГлК существенно отодвигали необходимость операции: у пациентов, получавших ЛИТ ГлК, средний период от установления диагноза ОА до ТЭ составил 484 дня, в то время как у пациентов, не получавших ГлК, — 112 дней ($p < 0,0001$). Авторы отметили, что >5 курсов ГлК в среднем откладывали проведение ТЭ КС на 3,6 года. Правда, это не нашло подтверждения в более позднем исследовании, основанном на анализе частоты ТЭ у 7 335 301 пациента с ОА КС в США (операция была проведена 6,0% из них) [59].

Имеются данные, что комбинация ВМ ГлК и SYSADOA (хондроитина сульфат, ХС) эффективна и безопасна при лечении ОА КС. Так, в многоцентровом исследовании Л.И. Алексеевой и соавт. [60]² 79 пациентов с ОА КС получили по 1 в/с инъекции фиксированной комбинации ГлК+ХС, что обеспечило снижение боли по ВАШ за 6 мес в среднем с 62 (95% ДИ 55–72) до 20 (95% ДИ 12–42) мм; статистически значимой была динамика всех шкал WOMAC; потребность в НПВП снизилась с 96,2 до 54,4%.

Помимо ОА КС, имеется большой опыт применения ГлК при ОА иной локализации. Так, недавно были опубликованы результаты работы Совета европейских экспертов, посвященного изучению эффективности ГлК при ОА КС, ТБС, суставов кистей и плечевого сустава. Эксперты считают, что препараты ГлК целесообразно применять у пациентов не только с ОА КС, но и с ОА ТБС II, III стадии по Kellgren–Lawrence, без смещения и асимметрии нижних конечностей с индексом массы тела <30 кг/м² [61]. Длительность эффекта, установленная в этом исследовании, обеспечивается наличием ХС, который оказывает противовоспалительное действие и выступает естественным агентом «сшивки» молекул ГлК, что увеличивает биосовместимость компонентов и общую молекулярную массу.

Препараты ГлК зарекомендовали себя и как действенное средство для ЛИТ при ПОМТ. Весьма показательны данные метаанализа 19 РКИ (n=1629), в которых сравнивались результаты ЛИТ ГлК и локальных инъекций плацебо при ССРП, эпикондилите, стенозирующем лигаментите, плантарном фасциите, тендините области голеностопного сустава [62]. Результат лечения был более благоприятным при использовании активной терапии: различие средних значений по уменьшению боли составило при сроке наблюдения до

8 нед -2,48, до 12 нед -2,03, более 12 нед -3,57. Различия были статистически значимыми при ССРП. Этот результат подтверждают данные метаанализа 7 РКИ, в которых оценивалась ЛИТ ГлК при тендините мышц ротаторов плеча [63]³.

Однако у ряда экспертов эффективность ГлК вызывает сомнения [64, 65]. В приведенном выше обзоре работ, посвященных данной теме, было зафиксировано, что лишь в 6 из 15 метаанализов, в которых изучалось действие ЛИТ ГлК при ОА КС, результат применения этого средства оценивался как однозначно позитивный [56]. Показательно, что использование ГлК не включено в рекомендации AOSS и ACR по лечению ОА КС [10, 11].

Важное преимущество ГлК — хороший профиль безопасности и низкая частота серьезных НР, что определяет возможность назначения данного вида ЛИТ пациентам старших возрастных групп с серьезной коморбидной патологией [66, 67].

Показано, что препараты ГлК более эффективны у относительно молодых пациентов и при начальных стадиях ОА [68]. Так, J.P. Pelletier и соавт. [69] в ходе когортного наблюдения оценили результаты ЛИТ ГлК у 310 пациентов с ОА КС: ответившие на лечение были моложе и имели менее выраженные структурные изменения суставов. По данным исследования P. Vincent и соавт. [70], включавшего 1117 пациентов с ОА КС, получавших ЛИТ ГлК, отмечена статистически значимая зависимость результата (динамика индекса WOMAC) от рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence. Наличие выраженного суставного воспаления (синовит, остеоит) снижает эффективность ГлК. Так, N. Deseyne и соавт. [71] показали, что наличие воспалительных изменений ТБС при магнитно-резонансной томографии (МРТ, оценка по HIRMISS) ассоциировалось с менее значимым улучшением при ЛИТ ГлК. В работе T. Conrozier и соавт. [72], которые оценивали результаты применения ВМ ГлК у 155 пациентов с ОА КС, наличие выраженного суставного выпота ассоциировалось с наибольшим числом неудачных результатов — 51,7% (при умеренном выпоте — лишь 6,7%). С.С. Wang и соавт. [73], анализировавшие эффективность ЛИТ ГлК при ОА в зависимости от выраженности суставного выпота (n=137), указали на однозначно негативное влияние этого фактора на результат терапии — динамику боли и индекса WOMAC.

ЛИТ с использованием препаратов ОТП

Общие положения

- Не существует общей методологии приготовления препаратов ОТП, а также данных, однозначно подтверждающих преимущества и безопасность какой-либо разновидности ОТП.
- ЛИТ ОТП уменьшает боль и улучшает функцию при ОА КС (УД – 2), ОА ТБС (УД – 2), ПОМТ (УД – 2).
- ЛИТ ОТП не уступает по эффективности ЛИТ ГлК (УД – 1).
- Хороший эффект ЛИТ ОТП сохраняется длительно, обычно до 24–48 нед (УД – 2).

²Исследование проведено с целью оценки эффективности и безопасности протеза синовиальной жидкости **Гиалуром CS** (гиалуронат натрия 60,00 мг + ХС натрия 90,00 мг; РЗН 2016/3722, К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния).

³Для в/с и околосуставного введения в Российской Федерации зарегистрирован раствор гиалуроната натрия и маннитола — **Гиалуром Тендон** (РЗН 2018/7335, К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния).

• Эффективность ЛИТ ОТП может быть ниже при выраженных структурных изменениях и у лиц пожилого возраста (УД – 3).

• ЛИТ ОТП может сопровождаться НР, общими для всех видов ЛИТ. Наиболее частой НР после локального введения ОТП является кратковременное (2–7 дней) усиление боли в области пораженной структуры скелетно-мышечной системы (30–50% случаев). Серьезные НР после ЛИТ ОТП отмечаются редко (УД – 1).

Рекомендации по проведению ЛИТ ОТП

• Показанием для проведения ЛИТ ОТП являются выраженная локальная боль и нарушение функции у пациентов с ОА и ПОМТ при отсутствии признаков явного воспаления и недостаточном эффекте других методов лечения (в том числе ЛИТ ГК и ГЛК; УРР – В).

• При проведении ЛИТ ОТП курс лечения определяется индивидуально и обычно составляет от 3 до 5 последовательных еженедельных инъекций (УРР – С).

• При достижении хорошего клинического ответа и благоприятной переносимости первого курса ЛИТ ОТП, целесообразно повторять данные курсы каждые 6 мес (УРР – С).

• Юридическая база для терапии ОТП проработана недостаточно, поэтому возможность этого вида лечения должна в каждом случае определяться индивидуально и подтверждаться заключением врачебной комиссии (УРР – С).

Комментарии

ОТП является наиболее известным из биологических средств, применяемых для ЛИТ и относящихся к так называемой регенеративной медицине. ОТП представляет собой концентрат аутологичных тромбоцитов (>1 млн/мкл), полученный путем последовательного центрифугирования крови (исходно 20–100 мл), взятой у пациента непосредственно перед процедурой. Считается, что тромбоцитарная масса содержит большое количество факторов роста, способствующих снижению воспалительной активности и репарации поврежденной ткани при ОА и/или ПОМТ. Для изготовления ОТП используются различные техники, в результате готовый препарат для локального введения может содержать разное количество тромбоцитов и других форменных элементов крови, что существенно затрудняет стандартизацию данного метода ЛИТ [74, 75].

В настоящее время проведено множество исследований эффективности и безопасности ОТП при БКМС. Так, недавно О.С. Сах и соавт. [76] представили метаанализ 24 РКИ, в которых сравнивалась эффективность ЛИТ ОТП и ГЛК (11 РКИ), ЛИТ ОТП и ГК (6 РКИ), ЛИТ ОТП и плацебо (5 РКИ), ЛИТ ОТП и лечебной физкультуры (ЛФК; 3 РКИ) при ОА КС. Согласно полученным данным, эффект ОТП превосходил действие ГЛК: среднее различие динамики боли по ЧРШ составило -0,66 (95% ДИ -1,43, -0,11; $p < 0,001$); ГК – -1,29 (95% ДИ -2,31, -0,28; $p < 0,001$), плацебо – -1,14 (95% ДИ -2,49, -0,20; $p = 0,02$), а также эффект ЛФК (в 2 из 3 работ). Ранее М. McLarnon и N. Негон [77] опубликовали метаанализ 8 РКИ ($n = 648$), в которых также сравнивалось действие ОТП и ГЛК при ОА КС. Было показано, что при использовании ОТП через 3, 6 и 9 мес уменьшение интенсивности боли и функциональных нарушений было более значимым ($p < 0,01$): через 6 и 9 мес СРС составило -0,78 (95% ДИ от -1,34 до -0,23) и -1,63 (95% ДИ от -2,14 до -1,12) соответственно.

ОТП – действенное средство для лечения ОА ТБС. Так, по данным метаанализа 5 РКИ ($n = 408$), при наблюдении до 12 мес эффективность ЛИТ ОТП и ГЛК была сопоставима (оценивалась динамика боли по ВАШ, индексов WOMAC и Harris) [78].

ОТП широко используется для лечения ПОМТ различной локализации. Проведена большая серия РКИ, в которых оценивались эффективность и безопасность данного метода ЛИТ при тендинопатиях, в основном при ССРП и эпикондилите. Результаты этих работ неоднозначны. Так, недавно W. Dai и соавт. [79] представили метаанализ 13 исследований ($n = 586$), в которых ОТП сравнивалась с плацебо при тендинопатии ахиллова сухожилия (4 работы), сухожилия надколенника (2 работы), ССРП (2 работы) и латеральном эпикондилите (5 работ). При анализе результатов через ≥ 6 , 12 и 24 нед статистически значимых различий в динамике боли не выявлено: СРС – 0,11 (95% ДИ -0,13–0,35), 0,18 (95% ДИ -0,13–0,49) и 0,26 (95% ДИ -0,14–0,66) соответственно. Не установлено существенных различий и в динамике функциональных нарушений. Недостаточный УД эффективности ЛИТ ОТП при тендинопатии был отмечен в опубликованном ранее метаанализе Кохрановского общества [80].

В то же время проведенный М.Т. Lin и соавт. [81] метаанализ 5 работ, посвященных ЛИТ ССРП, показал значимое различие в снижении боли при использовании ОТП, плацебо, при отсутствии инъекций и психотерапии при наблюдении ≥ 24 нед: СРС составило 0,42 (95% ДИ 0,12–0,72). Аналогично метаанализ 9 РКИ ($n = 581$) эффективности ЛИТ при латеральном эпикондилите свидетельствует о значимом преимуществе ОТП в сравнении с ГК при наблюдении ≥ 24 нед [82].

Как и при применении ГЛК, важное преимущество ОТП – хороший профиль безопасности и низкая частота серьезных НР. Так, по данным приведенного выше метаанализа Кохрановского общества, частота НР при использовании ОТП, плацебо, «сухой иглы» и при отсутствии терапии существенно не различалась. Наиболее часто непосредственно после введения ОТП отмечается кратковременное (1–3 дня) усиление боли, которое проходит самостоятельно или после приема парацетамола [80].

Недавно В.А. Нестеренко и соавт. [83] представили результаты сравнения эффективности и безопасности ГЛК и ОТП у 100 больных ССРП. В этой группе уменьшение интенсивности боли и улучшение функции плечевого сустава после курса ЛИТ ГЛК и ОТП не различались. При этом существенное улучшение (уровень боли ≤ 40 мм по ВАШ) через 6 мес наблюдалось примерно у 50% пациентов.

ЛИТ с использованием аутологичных биологических препаратов, содержащих МСК

Общие положения

• Локальное введение аутологичных биологических препаратов, содержащих МСК, – СВФ, ААДС (МСК жировой ткани), аспират костного мозга и др., – позволяет снизить выраженность воспаления, боли и нарушения функции при ОА и ПОМТ (УД – 2).

• Серьезные НР после локального введения аутологичных биологических препаратов, содержащих МСК, возникают редко (УД – 2).

Рекомендации по проведению ЛИТ МСК

- Показания для проведения ЛИТ биологическими препаратами, содержащими МСК, сходны с показаниями для использования ОТП (см. выше; УРР – С).
- При проведении ЛИТ биологическими препаратами, содержащими МСК, курс лечения определяется индивидуально (УРР – С).
- Юридическая база для проведения терапии аутологичными биологическими препаратами, содержащими МСК, проработана недостаточно, поэтому возможность данного вида лечения должна в каждом случае определяться индивидуально и подтверждаться заключением врачебной комиссии (УРР – С).

Комментарии

МСК – мультипотентные недифференцированные клетки мезенхимы, которые могут развиваться в зрелые остеобласты, хондроциты, теноциты, миоциты, фибробласты, адипоциты, участвующие в образовании структур скелетно-мышечной системы. МСК активно синтезируют факторы роста (трансформирующий фактор роста β , сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов и др.) и противовоспалительные цитокины (интерлейкин – ИЛ – 4, ИЛ10), оказывая противовоспалительное, анаболическое и антиапоптотическое действие. Введение взвеси жизнеспособных аутологичных МСК в область повреждения способствует подавлению воспалительной реакции и стимуляции репаративных процессов. На этом основано применение препаратов МСК для лечения ОА и ПОМТ [84–86].

Главными источниками МСК являются подкожный жир и костный мозг. Полученная в результате липосакции или аспирации костного мозга клеточная масса подвергается механической и ферментативной обработке для удаления большей части жировой ткани. Этот препарат, содержащий МСК вместе с другими клетками (макрофагами, фибробластами, адипоцитами и др.) и рядом биологически активных субстанций, может вводиться пациенту непосредственно после приготовления [84–86].

В последнее время проведена серия исследований, подтверждающих хороший терапевтический потенциал и безопасность препаратов на основе МСК при лечении ОА и ПОМТ. Так, по данным метаанализа 5 РКИ, выполненного К.И. Kim и соавт. [87], ЛИТ СВФ и ААДСС при ОА КС обеспечивала более значимое уменьшение интенсивности боли и функциональных нарушений в сравнении с контролем. Эти данные подтверждает систематический обзор S.I. Shoukrie и соавт. [88], оценивавших результаты в/с введения препаратов МСК при ОА КС в 10 исследованиях (6 РКИ и 4 наблюдательных, $n=723$). Было показано, что при применении препаратов МСК наблюдалась более значимая динамика боли по ВАШ, индексов KOOS и WOMAC, а также данных МРТ в сравнении с ЛИТ плацебо, ГлК и консервативной терапией. Имеются данные об успешном применении препаратов МСК после высокой тibiальной остеотомии [89].

В ряде работ продемонстрирован хороший терапевтический потенциал ЛИТ МСК при ОА ТБС [90, 91]. Также имеется ограниченный клинический опыт применения препаратов МСК при тендопатиях, в частности при ССРП и латеральном эпикондилите [92–94]. Однако клинические исследования ЛИТ МСК отличает высокая гетерогенность, поэтому однозначно трактовать их результаты не представляется

возможным. Кроме того, не существует общепризнанных методик приготовления препаратов МСК. Это ограничивает доказательную базу их назначения при БКМС и не позволяет рекомендовать для широкого клинического использования; пока этот метод ЛИТ оценивается как экспериментальный.

ЛИТ с использованием БТА**Общие положения**

- ЛИТ БТА снижает интенсивность боли и улучшает функциональный статус пациентов с ОА и ПОМТ, в том числе в тех случаях, когда другие анальгетические средства не дают желаемого результата (УД – 2).
- ЛИТ БТА хорошо переносится и при правильном применении редко сопровождается серьезными НР (УД – 2).

Рекомендации по проведению ЛИТ БТА

- Показанием для проведения ЛИТ БТА является интенсивная хроническая боль, которую не удается контролировать с помощью других анальгетических средств (УУР – С).
- Курс лечения ЛИТ БТА определяется индивидуально (УУР – С).
- Юридическая база для терапии препаратами БТА при БКМС проработана недостаточно, поэтому возможность данного вида лечения должна в каждом случае определяться индивидуально и подтверждаться заключением врачебной комиссии (УУР – С).

Комментарии

Основным показанием для ЛИТ БТА является болезненный мышечный спазм, который наблюдается при таких состояниях, как блефароспазм, спастическая кривошея, детский церебральный паралич, гиперактивный мочевого пузыря, последствия инсульта, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и др. [95–99]. Однако этот препарат представляется весьма перспективным и для лечения БКМС вследствие его многопланового действия на ноцицептивные процессы. БТА, помимо блокады синаптической передачи, уменьшает активацию болевых рецепторов, болевую афферентацию, проявления периферической и центральной сенситизации, устраняет локальное мышечное напряжение (один из важных элементов патогенеза хронической боли). Это позволило использовать БТА для лечения ОА и ПОМТ [100, 101]. Так, S. Zhai и соавт. [102] представили метаанализ 5 РКИ ($n=314$), в которых сравнивалось однократная в/с инъекция БТА или плацебо при ОА КС. Активный препарат оказался значительно более эффективным: через 4 нед после инъекции различие средних составило $-1,21$ (95% ДИ от $-1,88$ до $-0,55$; $p=0,0004$), через 8 нед – $-1,40$ (95% ДИ от $-2,21$ до $-0,60$; $p=0,0006$). Серьезных НР при использовании БТА не отмечалось.

Интересные результаты получены М. Courseau и соавт. [103], которые провели метаанализ 6 исследований ($n=382$), в которых сравнивался эффект БТА и плацебо при рефрактерной к другим видам лечения боли у пациентов с ОА. Через 1–2 мес после инъекции БТА отмечалось существенное уменьшение интенсивности боли в сравнении с плацебо: СРС составило $-1,10$ (95% ДИ от $-1,62$ до $-0,58$; $p<0,0001$). Однако более поздняя работа С. Wang и соавт. [104], представляющая собой метаанализ 7 РКИ ($n=548$), показала, что статистически значимое различие в динамике боли у пациентов с ОА КС, получавших ЛИТ БТА, в сравнении с контролем

(ЛИТ ГК, ГК, плацебо, консервативная терапия) наблюдалось лишь непосредственно после процедуры (первые 4 нед): СРС — $-0,86$ (95% ДИ $-1,52, -0,19$; $p=0,011$). При сроке наблюдения от 8 до 24 нед различий в анальгетическом эффекте между БТА и контролем не было. Также не выявлено значимых различий в динамике функционального статуса.

Р.С. Hsu и соавт. [105] был проведен метаанализ 9 РКИ ($n=666$), в которых сравнивалась эффективность БТА при боли в плече, связанной с ПОМТ области плечевого сустава, и при миофасциальном синдроме. При ПОМТ области плечевого сустава ЛИТ БТА через 3 мес после инъекции превосходила по эффективности ЛИТ ГК: СРС — $-0,648$ (95% ДИ от $-0,1071$ до $-0,225$), у пациентов с миофасциальным синдромом, наблюдавшихся 1–3 мес, ЛИТ БТА была более эффективна, чем плацебо: СРС — $-0,314$ (95% ДИ от $-0,516$ до $-0,111$). В этой работе также не отмечено серьезных НР БТА, потребовавших прерывания лечения или специфической терапии.

Суммарно число НР при использовании БТА было не больше, чем при введении плацебо. Обычно НР были умеренными или слабо выраженными и в основном были представлены мышечной болью, кратковременной мышечной слабостью и парестезиями.

БТА может быть действенным средством для лечения боли при поражении суставов и ПОМТ, особенно когда другие методы лечения неэффективны. Однако серьезной проблемой при использовании БТА для лечения таких пациентов в нашей стране является отсутствие четких юридически оформленных показаний для применения этого средства при БКМС.

ЛИТ с использованием РФП

Общие положения

- ЛИТ (в/с введение) РФП применяется при РСЭ в случаях рефрактерного к лечению артрита (синовит). РСЭ позволяет добиться стойкого снижения интенсивности боли и признаков локального воспаления (УД — 2).

- ЛИТ РФП хорошо переносится и при правильном использовании редко сопровождается серьезными НР (УД — 2).

Рекомендации по проведению ЛИТ РФП

- Показанием для ЛИТ РФП является хронический артрит (синовит), сопровождающийся выраженной болью и нарушением функции, не поддающийся лечению другими противовоспалительными средствами на протяжении ≥ 3 –6 мес (УУР — С).

- Решение о возможности проведения ЛИТ РФП принимается индивидуально и подтверждается заключением врачебной комиссии (УУР — С).

Комментарии

После в/с введения РФП фагоцитируется синовиальными макрофагами и фибробластами, накапливаясь в синовиальной оболочке в высокой концентрации; радиоактивное излучение, возникающее при распаде изотопов, входящих в состав РФП (рений-188, литий-177, иттрий-90, золото-198 и др.), разрушает клетки синовиоциты и вызывает фиброз синовиальной оболочки — на этом основан метод РСЭ. В результате устраняется «субстрат» для развития синовиального воспаления, что способствует купированию артрита [106, 107].

Согласно руководству Европейской ассоциации ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM), проведение РСЭ может быть целесообразным при стойком хроническом артрите (синовит), связанном с РА, спондилоартритами, ОА, пирофосфатной артропатией, болезнью Лайма, болезнью Бехчета, гемофилической артропатией и пигментным виллонодулярным синовитом [28]. Хотя РСЭ используется в клинической практике более 50 лет, хорошо организованных клинических исследований, в которых ее эффективность сравнивалась с плацебо или другими препаратами, показавших однозначные результаты, относительно немного. Так, по данным метаанализа 21 РКИ, проведенного F.M. van der Zant и соавт. [29], показатели эффективности ЛИТ РФП широко варьировались — от 24 до 100% случаев. В сравнении с ЛИТ ГК или плацебо РСЭ КС ассоциировалась с большей вероятностью успеха при наблюдении через 6 мес (отношение шансов, ОШ 4; 95% ДИ 1,2–14; $p=0,02$), но не через 12 мес (ОШ 1,7; 95% ДИ 0,69–4,0; $p=0,26$). К сожалению, нам не удалось найти хорошо организованных исследований, в которых отдаленные результаты ЛИТ РФП сопоставлялись бы с результатами хирургической артроскопической синовэктомии.

Тем не менее в ряде ситуаций ЛИТ РФП может представлять большую терапевтическую ценность. Например, при лечении гемофилической артропатии, когда другие подходы (ЛИТ ГК или хирургическая синовэктомия) сопряжены с серьезным риском развития тяжелых кровотечений [108]. Интересна работа E.C. Rodriguez-Merchan и соавт. [109], которые обобщили опыт проведения более 500 РСЭ у пациентов с гемофилической артропатией за период с 1976 по 2013 г. Было показано, что данная методика позволяет сократить число эпизодов гемартроза на 64,1% и выраженность суставной боли на 69,4%. За время наблюдения было отмечено всего 4 эпизода НР РСЭ (0,9%).

ЛИТ РФП хорошо переносится. Серьезные НР, специфичные для этого метода лечения, такие как лучевой синовит, радиационное повреждение околосуставных мягких тканей, контаминация РФП кости и хряща, генотоксические эффекты и развитие злокачественных опухолей, а также инфекционные и тромбоэмболические НР, отмечаются очень редко [28]. Тем не менее при проведении ЛИТ РФП следует тщательно соблюдать санитарно-гигиенические требования к работе с радиоактивными веществами.

В настоящее время в нашей стране проходят клинические испытания оригинального препарата для РСЭ, содержащего рений-188 в микросферах альбумина, созданного в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

ЛИТ с использованием методов с неопределенным и недоказанным механизмом действия

Общие положения

- Имеются ограниченные данные, свидетельствующие об эффективности пролотерапии, препаратов коллагена и препаратов на основе полиакриламидного гидрогеля при ОА и ПОМТ (УД — 3).

- В настоящее время доказательств эффективности и безопасности пролотерапии, препаратов коллагена и препаратов на основе полиакриламидного гидрогеля недостаточно,

чтобы рекомендовать их применение в широкой клинической практике (УРР – С).

- Локальные инъекции НПВП при ОА и ПОМТ не имеют преимуществ по сравнению с другими методами лечения и не могут быть рекомендованы для использования в клинической практике (УРР – В).

Комментарии

В реальной клинической практике для ЛИТ иногда применяются препараты с неопределенным или сомнительным механизмом действия, с недоказанной эффективностью, которые большинство экспертов относят к так называемым альтернативным методам лечения. Одним из таких методов является пролотерапия, современная концепция и название которой были предложены в 50-х годах XX в. американским врачом G. Hackett. Пролотерапия основана на локальном введении раздражающих растворов, вызывающих местную воспалительную реакцию, которая, как полагают сторонники данного метода, способствует активации репаративного потенциала и восстановлению поврежденной ткани. В качестве действующей субстанции для пролотерапии наиболее часто применяют концентрированный раствор глюкозы [110].

В настоящее время проведена большая серия исследований эффективности пролотерапии при БКМС. По данным метаанализа 14 РКИ (n=978), представленного Y.W. Chen и соавт. [111], пролотерапия при ОА КС в большей степени уменьшает боль и улучшает функцию в сравнении с плацебо (в/с введение физиологического раствора) или неинвазивными методами лечения. Согласно результатам метаанализа M. Zhu и соавт. [112], оценивавших данные 8 РКИ (n=354), пролотерапия при латеральном эпикондилите в период до 12 нед была более эффективна, чем другие методы активного лечения: СРС – -0,44 (95% ДИ от -0,88 до -0,01; p=0,04). Метаанализ 6 РКИ (n=388) при плантарном фасциите показал, что по влиянию на боль и функциональный статус пролотерапия превосходит плацебо, уступает ЛИТ ГК и ударно-волновой терапии в краткосрочной перспективе, но демонстрирует лучшие отдаленные результаты [113]. В то же время M. Catapano и соавт. [114] при анализе данных 5 РКИ пролотерапии (n=272) у пациентов с ССРП установили, что в 2 исследованиях, в которых проводились множественные инъекции в область энтезисов, эффект пролотерапии был более значимым в сравнении с контролем, однако еще в 3 исследованиях, в которых инъекции выполнялись только субакромиально и под контролем УЗИ, она не имела преимуществ перед плацебо и ГК.

Пролотерапия обычно хорошо переносится – наиболее частой НР является кратковременное (1–3 дня) усиление боли в области инъекции, которое купируется самостоятельно или после приема парацетамола. Несмотря на значимый эффект и хороший профиль безопасности, до настоящего времени пролотерапия не признается большинством экспертов научно обоснованным и доказанным методом (из-за большой гетерогенности и низкого качества исследований) и не входит в российские и зарубежные клинические рекомендации по лечению БКМС.

Еще одним направлением ЛИТ является использование препаратов на основе коллагена – нерастворимого крупномолекулярного белка, составляющего основу межклеточного матрикса. Биоматериалы на основе коллагена обладают рядом ценных для медицинского использования параметров: вяз-

коэластическими свойствами, биосовместимостью, биоразлагаемостью, способностью выполнять роль защитного каркаса для многих клеток человеческого организма [115]. Обзор серии лабораторных, преclinical и клинических исследований, посвященных оценке эффективности биопрепаратов на основе коллагена (для перорального и в/с введения), показывает, что их применение уменьшает боль, улучшает функцию и способствует восстановлению суставного хряща [116].

Недавно D. Tarantino и соавт. [117] представили обзор 6 исследований, в которых изучалась эффективность препарата коллагена I типа для в/с введения при ОА КС. В 2 РКИ препарат коллагена сравнивался с плацебо, в 1 – с ГЛК, еще 3 исследования носили открытый наблюдательный характер. В целом препарат коллагена демонстрировал ошутимое снижение интенсивности боли и улучшение функционального статуса (на 20–50%), статистически значимо превосходя по эффективности плацебо при наблюдении до 6 мес. При этом препарат коллагена хорошо переносился и не вызывал серьезных НР. Имеются также отдельные публикации, в которых представлено успешное проведение ЛИТ препаратом коллагена при тендинопатии ротаторов и ССРП [118, 119]. Однако, учитывая разнородность данных исследований и относительно небольшой опыт применения препаратов коллагена для ЛИТ, сложно судить о перспективах этого метода при лечении БКМС в реальной клинической практике.

Перспективным средством для ЛИТ является полиакриламидный гидрогель – синтетический материал, обладающий хорошими вязкоэластическими свойствами и биосовместимостью (отсутствием иммуногенного и токсического действия). Он механически улучшает вязкоэластические свойства синовиальной жидкости, не влияя, в отличие от препаратов ГЛК, на биологические процессы в синовиальной оболочке и субхондральной кости. Имеется несколько открытых и наблюдательных исследований, демонстрирующих хороший эффект и низкую частоту НР при ЛИТ полиакриламидным гелем у пациентов с ОА КС [120–122].

Опубликованы данные об использовании НПВП (кеторолак, лорноксикам, теноксикам и др.) для ЛИТ при ОА и ПОМТ [123–128]. Однако ЛИТ НПВП по эффективности не превосходит ЛИТ ГК или уступает ей и не имеет преимуществ перед другими методами консервативной терапии [37, 129–131].

Комбинированное применение различных препаратов для ЛИТ при лечении БКМС

Общие положения

- Последовательное проведение ЛИТ с использованием ГК, ГЛК и/или ОТП может повысить эффективность терапии (УД – С).

- При наличии выраженных признаков локального воспаления ЛИТ следует начинать с введения ГК, а затем, в случае хронической БКМС, рассматривать вопрос о проведении ЛИТ ГЛК и/или ОТП (УУР – С).

- При наличии патологии нескольких отделов скелетно-мышечной системы ЛИТ должна включать несколько вовлеченных анатомических областей (например, сустав и околосуставные ткани) с учетом данных физикальной и инструментальной топической диагностики (УУР – С).

- Возможность проведения ЛИТ с использованием МСК, БТА и РФП целесообразно рассматривать индивиду-

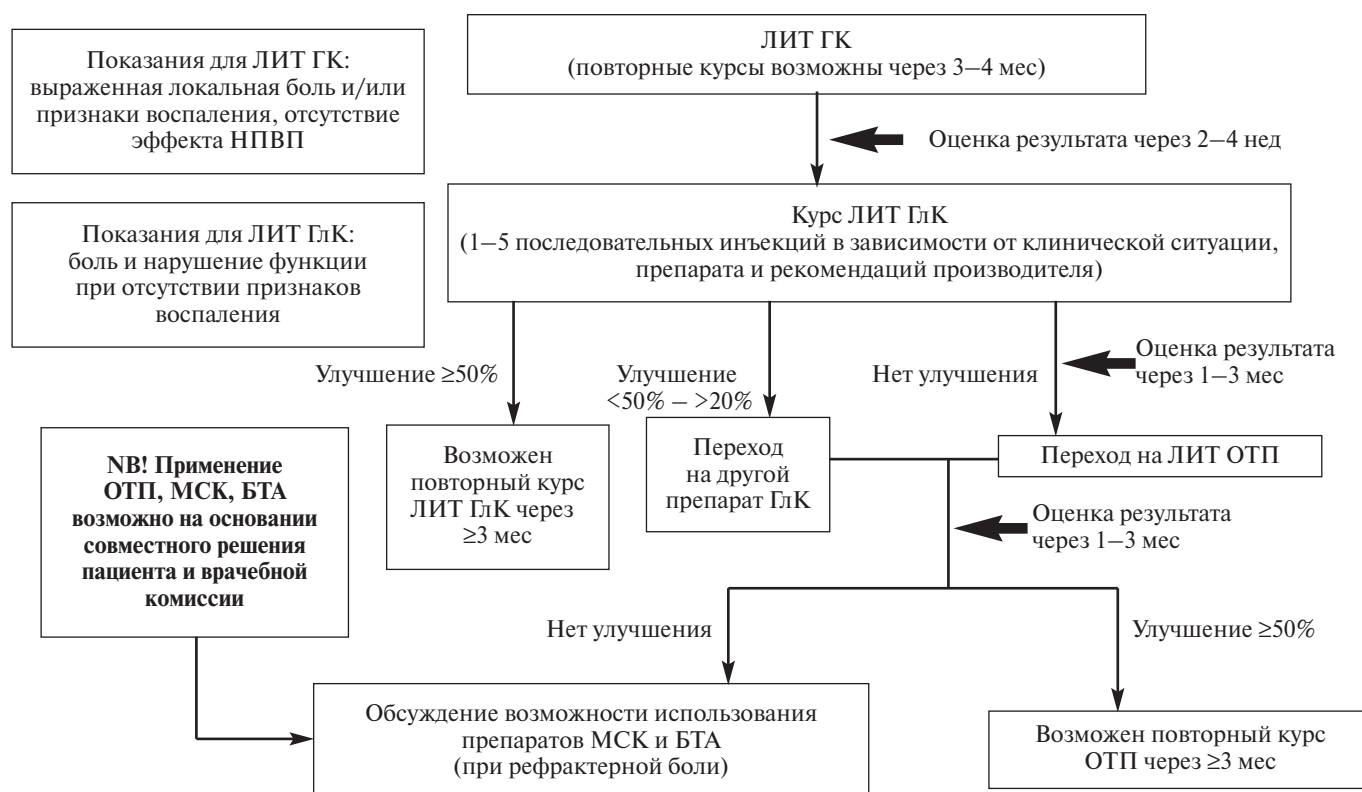


Схема проведения ЛИТ при ОА и ПОМТ
Scheme of LIT for OA and periarticular soft tissue involvement

ально, если предшествующая ЛИТ ГК и ГлК оказалась недостаточно эффективной (УУР – С).

Комментарии

Имеется относительно немного работ, в которых оценивалась эффективность ЛИТ при комбинированном применении препаратов разных фармакологических групп. Тем не менее данные ряда исследований позволяют говорить о целесообразности совместного (последовательного) использования инъекций ГК, ГлК и ОТП. Так, в метаанализе 14 РКИ оценивалась эффективность ЛИТ ГК и ГлК при ОА КС [132]. Было показано, что комбинация ГК+ГлК обеспечивала лучший, более выраженный анальгетический эффект, чем монотерапия ГлК: через 1 мес размер эффекта составил $-4,24$ (95% ДИ $-6,19, -2,29$), в через 2–12 мес – $-1,39$ (95% ДИ $-1,95, -0,82$), более чем через 1 год – $-1,63$ (95% ДИ $-2,19, -1,08$), $p < 0,001$. Недавно F. Zhi и соавт. [133] был представлен метаанализ 10 РКИ ЛИТ различными препаратами при ССРП ($n=861$). Было показано, что ЛИТ с использованием комбинации ГК+ГлК и ГК+ОТП обеспечивает лучший результат, чем монотерапия этими средствами: ЛИТ ГК+ГлК > ЛИТ ГК+ОТП > ЛИТ ГК > ЛИТ ОТП > пролотерапия > ЛИТ ГлК+ОТП > ЛИТ ГлК.

Согласно результатам метаанализа 7 РКИ ($n=941$), комбинированное применение ГлК+ОТП при ОА КС было эффективнее монотерапии ОТП: СРС – $-0,31$ (95% ДИ от $-0,55$ до $-0,06$; $p=0,01$) [134]. По данным метаанализа 4 РКИ ($n=377$), комбинированное применение ГлК+ОТП при ОА

КС также оказалось более эффективным, чем монотерапия ГлК: СРС – $1,08$ (95% ДИ $0,54-1,62$; $p < 0,001$) [135].

Успех ЛИТ напрямую зависит от хорошей топической диагностики, поскольку локальное действие препарата реализуется лишь при его введении непосредственно в область патологического процесса [136, 137]. Например, боль в плече может быть вызвана поражением различных структур: плечевого и акромиально-ключичного суставов, сухожилий ротаторов, сухожилия бицепса и др. Поскольку эти образования анатомически изолированы, ошибочная инъекция препарата в непораженную область не окажет положительного влияния на структуры, вовлеченные в патологический процесс. Это подтверждает масштабное РКИ T. Blaine и соавт. [138], которые оценивали эффективность 3 и 5 последовательных в/с инъекций ГлК (в сравнении с плацебо) при боли в плече. Особенностью дизайна исследования было именно в/с введение препарата, хотя далеко не у всех пациентов отмечались признаки ОА плечевого сустава, а часть из них имели ССРП или адгезивный капсулит. Выявлено, что у пациентов с ОА плечевого сустава, получавших ГлК, через 6 мес отмечалось значимое различие в динамике боли в сравнении с получавшими плацебо (по ВАШ 100 мм): $7,5 \pm 2,5$ мм для курса из 3 в/с инъекций и $7,8 \pm 2,5$ мм для курса из 5 в/с инъекций ($p=0,003$ и $0,002$ соответственно). В то же время у пациентов, не имевших ОА, различия в динамике боли по сравнению с плацебо не было: $-1,2 \pm 3,4$ и $1,2 \pm 2,2$ ($p=0,720$ и $p=0,715$ соответственно).

К методикам ЛИТ, использование которых требует специального технического оснащения и особой компетенции

врача (введение МСК, БТА, РФП), следует прибегать в тех случаях, когда другие методы консервативной терапии оказываются недостаточно эффективными [139–142].

Алгоритм локальной инъекционной терапии

Возможность проведения ЛИТ следует рассмотреть, если неэффективна терапия пероральными препаратами (НПВП, миорелаксанты, SYSADOA, базисные противовоспалительные препараты и др.) и немедикаментозными средствами. При наличии выраженной локальной боли и/или воспаления, начинать ЛИТ следует с инъекции ГК. Не рекомендуется проведение повторных инъекций ГК — курс ЛИТ этими препаратами должен ограничиваться 1, максимум 2 инъекциями в одну область с промежутком в 7–14 дней. Отсутствие эффекта ЛИТ ГК служит показанием для пересмотра диагностической концепции.

Хроническая боль и нарушение функции при ОА и ПОМТ при отсутствии признаков явного локального воспаления могут являться показаниями для ЛИТ ГЛК. Эффект этих препаратов следует оценивать через 1–3 мес. При хорошем результате (улучшение $\geq 50\%$) курс ЛИТ ГЛК целесообразно повторить через 6 мес. При умеренном эффекте (улучшение 20–50%) рекомендуется провести курс ЛИТ с использованием другого препарата ГЛК. При отсутствии эффекта ЛИТ ГЛК можно рассмотреть возможность назначения ЛИТ ОТП. Повторная оценка результатов проводится через 1–3 мес, на основании полученных результатов решается вопрос, продолжить ли в дальнейшем курсы ЛИТ ГЛК и ОТП или применить дополнительные методы ЛИТ. Схема проведения ЛИТ при ОА и ПОМТ представлена на рисунке.

ЛИТ является частью общей терапевтической стратегии ведения больных БКМС, поэтому всегда должна сочетаться с другими медикаментозными и немедикаментозными методами лечения. Так, важной составляющей медикаментозной терапии ОА являются SYSADOA. По мнению ряда ведущих экспертов, препараты этой группы должны назначаться практически всем пациентам с ОА [10, 12, 143]. Такая позиция основана на убедительных доказательствах наличия у SYSADOA симптоматического и структурно-модифицирующего действия [143]. Одним из представителей SYSADOA является оригинальный гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГАГ-ПК) Румалон®, механизм действия которого направлен на подавление воспаления и активности протеолитических ферментов, уменьшение апоптоза хондроцитов и увеличение образования сульфатированных мукополисахаридов [144–149]. ГАГ-ПК давно и хорошо известен практикующим врачам, его эффективность подтверждена многими клиническими исследованиями [150]. В последние годы для лечения больных ОА с интенсивной болью и выраженным синовитом предлагается комбинированная терапия SYSADOA — ГАГ-ПК (Румалон®) и диацереином (Диафлекс), оказывающими аддитивный эффект при совместном применении. Это подтверждают данные исследований, в которых сравнивалось действие монотерапии ГАГ-ПК и комбинации ГАГ-ПК и диацереина. Хороший ответ на лечение по критерию OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) — OARSИ наблюдался и в группе монотерапии ГАГ-ПК, и в группе комбинированной терапии. Однако число ответивших на лечение было значимо выше в группе комбинированной терапии ГАГ-ПК и диацереина, в которой большее количество пациентов смогли полностью отменить НПВП [151, 152].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.)].
- Singh H, Knapik DM, Polce EM, et al. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2022 Sep;50(11):3140–3148. doi: 10.1177/03635465211029659. Epub 2021 Aug 17.
- Marcolina A, Vu K, Chien GC. Peripheral Joint Injections. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2022 May;33(2):267–306. doi: 10.1016/j.pmr.2022.01.005.
- Giolimetto N, Macchioni P, Tinazzi I, et al. Ultrasound Effectiveness of Steroid Injection for hand Psoriatic Dactylitis: Results from a Longitudinal Observational Study. *Rheumatol Ther*. 2021 Dec;8(4):1809–1826. doi: 10.1007/s40744-021-00383-z. Epub 2021 Oct 15.
- Tumpaj T, Potocnik Tumpaj V, Albano D, Snoj Z. Ultrasound-guided carpal tunnel injections. *Radiol Oncol*. 2022 Feb 11;56(1):14–22. doi: 10.2478/raon-2022-0004.
- Aicale R, Bisaccia RD, Oliviero A, et al. Current pharmacological approaches to the treatment of tendinopathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Aug;21(12):1467–1477. doi: 10.1080/14656566.2020.1763306. Epub 2020 Jun 8.
- Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593–9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.
- Uson J, Rodriguez-Garcia SC, Castellanos-Moreira R, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann Rheum Dis*. 2021 Oct;80(10):1299–1305. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220266.
- Monseau AJ, Nizran PS. Common injections in musculoskeletal medicine. *Prim Care*. 2013 Dec;40(4):987–1000, ix–x. doi: 10.1016/j.pop.2013.08.012. Epub 2013 Sep 24.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSИ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):220–233. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
- Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
- https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1
- https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/666_1#doc_a3
- Phillips M, Bhandari M, Grant J, et al. A Systematic Review of Current Clinical Practice Guidelines on Intra-articular Hyaluronic Acid, Corticosteroid, and Platelet-Rich Plasma Injection for Knee Osteoarthritis: An International Perspective. *Orthop J Sports Med*. 2021 Aug 31;9(8):23259671211030272. doi: 10.1177/23259671211030272.

16. Lafrance S, Charron M, Roy JS, et al. Diagnosing, Managing, and Supporting Return to Work of Adults With Rotator Cuff Disorders: A Clinical Practice Guideline. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2022 Oct;52(10):647-664. doi: 10.2519/jospt.2022.11306. Epub 2022 Jul 26.
17. Di Filippo L, Vincenzi S, Pennella D, Maselli F. Treatment, Diagnostic Criteria and Variability of Terminology for Lateral Elbow Pain: Findings from an Overview of Systematic Reviews. *Healthcare (Basel).* 2022 Jun 14;10(6):1095. doi: 10.3390/healthcare10061095.
18. Lapner P, Alfonso A, Herbert-Davies J, et al; Canadian Shoulder and Elbow Society (CSSES). Position statement: nonoperative management of lateral epicondylitis in adults. *Can J Surg.* 2022 Sep 21;65(5):E625-E629. doi: 10.1503/cjs.019221. Print 2022 Sep-Oct.
19. Lee J, Griep DW, Burgess CJ, et al. The AAOs 2019 Clinical Practice Guidelines for the Management of Rotator Cuff Injuries Are Unbiased and Incorporate a Diverse Body of Literature. *Arthrosc Sports Med Rehabil.* 2022 Mar 1;4(2):e559-e565. doi: 10.1016/j.asmr.2021.11.017. eCollection 2022 Apr.
20. Hetland ML, Østergaard M, Ejbjerg B, et al; CIMESTRA study group. Short and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):851-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200632. Epub 2012 Feb 1.
21. Foster ZJ, Voss TT, Hatch J, Frimodig A. Corticosteroid Injections for Common Musculoskeletal Conditions. *Am Fam Physician.* 2015 Oct 15;92(8):694-9.
22. Lai Q, Cai K, Lin T, et al. Prior Intra-articular Corticosteroid Injection Within 3 Months May Increase the Risk of Deep Infection in Subsequent Joint Arthroplasty: A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2022 May 1;480(5):971-979. doi: 10.1097/CORR.0000000000000000. Epub 2021 Dec 17.
23. Hunter JA, Blyth TH. A risk-benefit assessment of intra-articular corticosteroids in rheumatic disorders. *Drug Saf.* 1999 Nov;21(5):353-65. doi: 10.2165/00002018-199921050-00002.
24. Mohamed M, Patel S, Plavnik K, et al. Retrospective Analysis of Septic Arthritis Caused by Intra-Articular Viscosupplementation and Steroid Injections in a Single Outpatient Center. *J Clin Med Res.* 2019 Jul;11(7):480-483. doi: 10.14740/jocmr3838.
25. Holland C, Jaeger L, Smentkowski U, et al. Septic and aseptic complications of corticosteroid injections: an assessment of 278 cases reviewed by expert commissions and mediation boards from 2005 to 2009. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Jun;109(24):425-30. doi: 10.3238/arztebl.2012.0425. Epub 2012 Jun 15.
26. Charalambous CP, Tryfonidis M, Sadiq S, et al. Septic arthritis following intra-articular steroid injection of the knee – a survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular steroid injection of the knee. *Clin Rheumatol.* 2003 Dec;22(6):386-90. doi: 10.1007/s10067-003-0757-7. Epub 2003 Oct 15.
27. Lin CY, Huang SC, Tzou SJ, et al. A Positive Correlation between Steroid Injections and Cuff Tendon Tears: A Cohort Study Using a Clinical Database. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Apr 8;19(8):4520. doi: 10.3390/ijerph19084520.
28. Kampen WU, Boddenberg-Pätzold B, Fischer M, et al; EANM Bone & Joint Committee, the Dosimetry Committee, the Oncology & Theranostics Committee. The EANM guideline for radiosynoviorthesis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Jan;49(2):681-708. doi: 10.1007/s00259-021-05541-7. Epub 2021 Oct 20.
29. Van der Zant FM, Boer RO, Moolenburgh JD, et al. Radiation synovectomy with (90)Yttrium, (186)Rhenium and (169)Erbium: a systematic literature review with meta-analyses. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jan-Feb;27(1):130-9.
30. Kampen WU, Voth M, Pinkert J, Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [90Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jan;46(1):16-24. doi: 10.1093/rheumatology/ke1352. Epub 2006 Oct 25.
31. Hoeber S, Aly AR, Ashworth N, Rajasekaran S. Ultrasound-guided hip joint injections are more accurate than landmark-guided injections: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2016 Apr;50(7):392-6. doi: 10.1136/bjsports-2014-094570. Epub 2015 Jun 10.
32. Huang Z, Du S, Qi Y, et al. Effectiveness of Ultrasound Guidance on Intraarticular and Periarticular Joint Injections: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015 Oct;94(10):775-83. doi: 10.1097/PHM.0000000000000260.
33. Pereira TV, Jüni P, Saadat P, et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022 Jul 6;378:e069722. doi: 10.1136/bmj-2022-069722.
34. Gazendam A, Ekhtiari S, Bozzo A, et al. Intra-articular saline injection is as effective as corticosteroids, platelet-rich plasma and hyaluronic acid for hip osteoarthritis pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2021 Mar;55(5):256-261. doi: 10.1136/bjsports-2020-102179. Epub 2020 Aug 22.
35. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН и др. «Мне стало лучше» и «мне стало хорошо»: поиск объективного критерия клинического ответа на анальгетическую терапию при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология.* 2020;14(2):90-96.
- [Karateev AE, Pogozheva 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):90-96. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-90-96]
36. Kaplan DJ, Haskel JD, Kirby DJ, et al. The Simplified Science of Corticosteroids for Clinicians. *JBJS Rev.* 2020 Nov;8(11):e2000038. doi: 10.2106/JBJS.RVW.20.00038.
37. Najm A, Alunno A, Gwinnutt JM, et al. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine.* 2021 Jul;88(4):105198. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105198. Epub 2021 Apr 24.
38. Zhong HM, Zhao GF, Lin T, et al. Intra-Articular Steroid Injection for Patients with Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020 Feb 24;2020:6320154. doi: 10.1155/2020/6320154.
39. Cushman DM, Ofek E, Syed RH, et al. Comparison of Varying Corticosteroid Type, Dose, and Volume for the Treatment of Pain in Small- and Intermediate-Size Joint Injections: A Narrative Review. *PM R.* 2019 Jul;11(7):758-770. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.09.040. Epub 2019 Jun 5.
40. 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.
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. Dernis E, Ruysen-Witrant A, Mouterde G, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis – practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2010 Oct;77(5):451-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.12.010. Epub 2010 May 14.
43. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21.
44. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
45. 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.
46. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 22; (10):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
47. 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.
48. Billesberger LM, Fisher KM, Qadri YJ, Boortz-Marx RL. Procedural Treatments for Knee Osteoarthritis: A Review of Current Injectable Therapies. *Pain Res Manag*. 2020 Feb 18;2020:3873098. doi: 10.1155/2020/3873098. eCollection 2020.
49. 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.
50. Kompel AJ, Roemer FW, Murakami AM, et al. Intra-articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps Not as Safe as We Thought? *Radiology*. 2019 Dec;293(3):656-663. doi: 10.1148/radiol.2019190341.
51. 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):1629-1639. doi: 10.1093/rheumatology/keaa808.
52. Pereira H, Sousa DA, Cunha A, et al. Hyaluronic Acid. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1059:137-153. doi: 10.1007/978-3-319-76735-2_6.
53. Oliva F, Marsilio E, Asparago G, et al. The Impact of Hyaluronic Acid on Tendon Physiology and Its Clinical Application in Tendinopathies. *Cells*. 2021 Nov 9;10(11):3081. doi: 10.3390/cells10113081.
54. Li C, Cao Z, Li W, et al. A review on the wide range applications of hyaluronic acid as a promising rejuvenating biomacromolecule in the treatments of bone related diseases. *Int J Biol Macromol*. 2020 Dec 15;165(Pt A):1264-1275. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.255. Epub 2020 Oct 8.
55. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci*. 2019 Jun 25;6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192. eCollection 2019.
56. Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Sep;69(9):1287-1296. doi: 10.1002/acr.23204. Epub 2017 Aug 8.
57. Hummer CD, Angst F, Ngai W, et al. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Oct 23;21(1):702. doi: 10.1186/s12891-020-03729-w.
58. Altman R, Lim S, Steen RG, Dasa V. Hyaluronic Acid Injections Are Associated with Delay of Total Knee Replacement Surgery in Patients with Knee Osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *PLoS One*. 2015 Dec 22;10(12):e0145776. doi: 10.1371/journal.pone.0145776. eCollection 2015.
59. Molloy IB, Holte AJ, Zhao Y, et al. The Effect of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections and Payer Coverage on Total Knee Arthroplasty Procedures: Evidence From Large US Claims Database. *Arthroplast Today*. 2022 Dec 30;19:101080. doi: 10.1016/j.artd.2022.101080. eCollection 2023 Feb.
60. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Эффективность и безопасность внутрисуставного применения комбинации гиалуроната натрия и хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава: многоцентровое проспективное исследование. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):46-54. [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. The efficacy and safety of intra-articular application of a combination of sodium hyaluronate and chondroitin sulfate for osteoarthritis of the knee: a multicenter prospective study. *Tерапевтический архив*. 2020;92(5):46-54. (In Russ.)].
61. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Systematic Literature Review and Expert Opinion for the Use of Viscosupplementation with Hyaluronic Acid in Different Localizations of Osteoarthritis. *Orthop Res Rev*. 2021 Dec 2;13:255-273. doi: 10.2147/ORR.S336185. eCollection 2021.
62. 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: 10.1177/19417381211073316. Epub 2022 Feb 3.
63. Osti L, Buda M, Buono AD, et al. Clinical evidence in the treatment of rotator cuff tears with hyaluronic acid. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016 Feb 13;5(4):270-5. doi: 10.11138/mltj/2015.5.4.270. eCollection 2015 Oct-Dec.
64. Cohen SA, Brophy RH, Chen AF, et al. Public Interest in Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis in the United States and Europe: An International Google Trends Analysis. *Arthroplast Today*. 2022 Nov 2; 18:157-162. doi: 10.1016/j.artd.2022.09.003. eCollection 2022 Dec.
65. Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL, et al. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Oct 16;95(20):1885-6. doi: 10.2106/00004623-201310160-00010.
66. Miller LE, Bhattacharyya S, Parrish WR, et al. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage*. 2021 Dec;13(1_suppl):351S-363S. doi: 10.1177/1947603519888783.
67. Honvo G, Reginster JY, Rannou F, et al. Safety of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):101-127. doi: 10.1007/s40266-019-00657-w.
68. Migliore A, Paoletta M, Moretti A, et al. The perspectives of intra-articular therapy in the management of osteoarthritis. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020 Sep;17(9):1213-1226. doi: 10.1080/17425247.2020.1783234. Epub 2020 Jun 22.
69. Pelletier JP, Raynaud JP, Abram F, et al. Exploring determinants predicting response to intra-articular hyaluronic acid treatment in symptomatic knee osteoarthritis: 9-year follow-up data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2018 Mar 1;20(1):40. doi: 10.1186/s13075-018-1538-7.
70. Vincent P, Lucas de Couville T, Thomas T. Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Postmarket, Open-Label, Long-Term Historical Control Study with Analysis Detailed per Krellgren-Lawrence Radiologic Osteoarthritis Scale Grade. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020 Feb 26;92:100575. doi: 10.1016/j.curtheres.2020.100575. eCollection 2020.
71. Deseyne N, Conrozier T, Lellouche H, et al. Hip Inflammation MRI Scoring System (HIMRISS) to predict response to hyaluronic acid injection in hip osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018 Jul;85(4):475-480. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.08.004. Epub 2017 Sep 8.
72. Conrozier T, Mathieu P, Schott AM, et al. Factors predicting long-term efficacy of Hyal GF-20 viscosupplementation in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2003 Mar;70(2):128-33. doi: 10.1016/s1297-319x(03)00005-8.
73. Wang CC, Wang CT, Tsai KL, et al. Effect of ultrasound-detected synovitis on therapeutic efficacy of hyaluronic acid injection for symptomatic knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4486-4494. doi: 10.1093/rheumatology/keab020.
74. Chaidis B, Givissis P, Papadopoulos P, Pitsilos C. Molecular and Biologic Effects of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Ligament and Tendon Healing and Regeneration: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 1;24(3):2744. doi: 10.3390/ijms24032744.
75. Liang Y, Li J, Wang Y, et al. Platelet Rich Plasma in the Repair of Articular Cartilage Injury: A Narrative Review. *Cartilage*. 2022 Jul-Sep;13(3):1947603522118419. doi: 10.1177/1947603522118419.
76. Sax OC, Chen Z, Mont MA, Delanois RE. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms and Structural Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2022 Nov;37(11):2282-2290.e2. doi: 10.1016/

- j.arth.2022.05.014. Epub 2022 May 7.
77. McLarnon M, Heron N. Intra-articular platelet-rich plasma injections versus intra-articular corticosteroid injections for symptomatic management of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Jun 16;22(1):550. doi: 10.1186/s12891-021-04308-3.
 78. Belk JW, Houck DA, Littlefield CP, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Hip Osteoarthritis Yields Similarly Beneficial Short-Term Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Level I and II Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*. 2022 Jun;38(6):2035-2046. doi: 10.1016/j.arthro.2021.11.005. Epub 2021 Nov 14.
 79. Dai W, Yan W, Leng X, et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma Versus Placebo in the Treatment of Tendinopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Sport Med*. 2023 Jan 1;33(1):69-77. doi: 10.1097/JSM.0000000000000961.
 80. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, et al. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 29;2014(4):CD010071. doi: 10.1002/14651858.CD010071.pub3.
 81. Lin MT, Wei KC, Wu CH. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injection in Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Mar 28;10(4):189. doi: 10.3390/diagnostics10040189.
 82. Chen XT, Fang W, Jones IA, et al. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma for Improving Pain and Function in Lateral Epicondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis with Risk-of-Bias Assessment. *Arthroscopy*. 2021 Sep;37(9):2937-2952. doi: 10.1016/j.arthro.2021.04.061. Epub 2021 May 5.
 83. Нестеренко ВА, Каратеев АЕ, Макаров МА и др. Сравнение эффективности субакромиального введения обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты при хронической боли в области плеча, вызванной поражением сухожилий мышц вращающей манжеты плеча, по данным 6-месячного открытого клинического исследования. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):570-576. [Nesterenko VA, Karateev AE, Makarov MA, et al. Comparison of the effectiveness of subacromial administration of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in chronic shoulder pain caused by damage to the tendons of the rotator cuff muscles according to a 6-month open clinical study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):570-576. (In Russ.)].
 84. Vargel I, Tuncel A, Baysal N, et al. Autologous Adipose-Derived Tissue Stromal Vascular Fraction (AD-tSVF) for Knee Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 4;23(21):13517. doi: 10.3390/ijms232113517.
 85. Imam MA, Holton J, Horriat S, et al. A systematic review of the concept and clinical applications of bone marrow aspirate concentrate in tendon pathology. *SICOT J*. 2017;3:58. doi: 10.1051/sicotj/2017039. Epub 2017 Oct 9.
 86. Гатиатулина ЕР, Мантурова НЕ, Димов ГП и др. Стромально-васкулярная фракция жировой ткани: механизм действия, перспективы и риски местного применения. Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2019;(2):43-48. [Gatiatulina ER, Manturova NE, Dimov GP, et al. Adipose-derived stromal vascular fraction: mechanism of action, prospects and risks of local application. *Plasticheskaya khirurgiya i esteticheskaya meditsina*. 2019;(2):43-48. (In Russ.)].
 87. Kim KI, Kim MS, Kim JH. Intra-articular Injection of Autologous Adipose-Derived Stem Cells or Stromal Vascular Fractions: Are They Effective for Patients With Knee Osteoarthritis? A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med*. 2023 Mar;51(3):837-848. doi: 10.1177/03635465211053893. Epub 2022 Jan 12.
 88. Shoukrie SI, Venugopal S, Dhanoa RK, et al. Safety and Efficacy of Injecting Mesenchymal Stem Cells Into a Human Knee Joint To Treat Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 May 8;14(5):e24823. doi: 10.7759/cureus.24823. eCollection 2022 May.
 89. Jin L, Yang G, Men X, et al. Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells After High Tibial Osteotomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sports Med*. 2022 Nov 23;10(11):23259671221133784. doi: 10.1177/23259671221133784. eCollection 2022 Nov.
 90. Heidari N, Slevin M, Zeinolabediny Y, et al. Comparison of the Effect of MFAT and MFAT + PRP on Treatment of Hip Osteoarthritis: An Observational, Intention-to-Treat Study at One Year. *J Clin Med*. 2022 Feb 17;11(4):1056. doi: 10.3390/jcm11041056.
 91. Natali S, Screpis D, Romeo M, et al. Is intra-articular injection of autologous micro-fragmented adipose tissue effective in hip osteoarthritis? A three year follow-up. *Int Orthop*. 2023 Jun;47(6):1487-1492. doi: 10.1007/s00264-022-05611-x. Epub 2022 Oct 28.
 92. Senesi L, De Francesco F, Marchesini A, et al. Efficacy of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells and Stromal Vascular Fraction Alone and Combined to Biomaterials in Tendinopathy or Tendon Injury: Systematic Review of Current Concepts. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jan 31;59(2):273. doi: 10.3390/medicina59020273.
 93. Bono OJ, Jenkin B, Forlizzi J, et al. Evidence for Utilization of Injectable Biologic Augmentation in Primary Rotator Cuff Repair: A Systematic Review of Data From 2010 to 2022. *Orthop J Sports Med*. 2023 Feb 3;11(2):23259671221150037. doi: 10.1177/23259671221150037. eCollection 2023 Feb.
 94. Lee SY, Kim W, Lim C, Chung SG. Treatment of Lateral Epicondylitis by Using Allogeneic Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Pilot Study. *Stem Cells*. 2015 Oct;33(10):2995-3005. doi: 10.1002/stem.2110. Epub 2015 Aug 6.
 95. De Jongh FW, Schaeffers AWMA, Kooreman ZE, et al. Botulinum toxin A treatment in facial palsy synkinesis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023 Apr;280(4):1581-1592. doi: 10.1007/s00405-022-07796-8. Epub 2022 Dec 22.
 96. Doan TN, Kuo MY, Chou LW. Efficacy and Optimal Dose of Botulinum Toxin A in Post-Stroke Lower Extremity Spasticity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Toxins (Basel)*. 2021 Jun 18;13(6):428. doi: 10.3390/toxins13060428.
 97. Mei L, Fengqun M, Zhengyao Z, et al. Efficacy and safety of different drug treatments in patients with spinal-cord injury-related neuropathic pain: a network meta-analysis. *Spinal Cord*. 2022 Nov;60(11):943-953. doi: 10.1038/s41393-022-00804-y. Epub 2022 Apr 25.
 98. Yunfeng G, Fei L, Junbo L, et al. An indirect comparison meta-analysis of noninvasive intravesical instillation and intravesical injection of botulinum toxin-A in bladder disorders. *Int Urol Nephrol*. 2022 Mar;54(3):479-491. doi: 10.1007/s11255-022-03107-6. Epub 2022 Jan 19.
 99. Al-Moraissi EA, Conti PCR, Alyahya A, et al. The hierarchy of different treatments for myogenous temporomandibular disorders: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oral Maxillofac Surg*. 2022 Dec;26(4):519-533. doi: 10.1007/s10006-021-01009-y.
 100. Kumar R. Therapeutic use of botulinum toxin in pain treatment. *Neuronal Signal*. 2018 Aug 31;2(3):NS20180058. doi: 10.1042/NS20180058. eCollection 2018 Sep.
 101. Battista S, Buzzatti L, Gandolfi M, et al. The Use of Botulinum Toxin A as an Adjunctive Therapy in the Management of Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Toxins (Basel)*. 2021 Sep 10;13(9):640. doi: 10.3390/toxins13090640.
 102. Zhai S, Huang B, Yu K. The efficacy and safety of Botulinum Toxin Type A in painful knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020 Apr;48(4):300060519895868. doi: 10.1177/0300060519895868. Epub 2019 Dec 29.
 103. Courseau M, Salle PV, Ranoux D, et al. Efficacy of Intra-Articular Botulinum Toxin in Osteoarticular Joint Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain*. 2018 Apr;34(4):383-389. doi: 10.1097/AJP.0000000000000538.
 104. Wang C, Zhao J, Gao F, et al. The efficacy and safety of intra-articular botulinum toxin type A injection for knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Toxicon*. 2023 Mar 1;224:107026. doi: 10.1016/j.toxicon.2023.107026. Epub 2023 Jan 11.
 105. Hsu PC, Wu WT, Han DS, Chang KV. Comparative Effectiveness of Botulinum Toxin Injection for Chronic Shoulder Pain:

- A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Toxins (Basel)*. 2020 Apr 12;12(4):251. doi: 10.3390/toxins12040251.
106. Балабанова РМ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Радиосиновэктомия — альтернатива хирургической синовэктомии у ревматологических больных с рецидивирующими артритами. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(1):17-19.
- [Balabanova RM, Olyunin YuA, Lila AM. Radiosynovectomy as an alternative to surgical synovectomy in patients with recurrent arthritis. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;4(1):17-19. (In Russ.)].
107. Van der Zant FM, Knol RJ, Broos WA. Radiosynoviorthesis: almost seventy years of experience but still somewhat fameless. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Dec;66(4):293-303. doi: 10.23736/S1824-4785.22.03470-7. Epub 2022 Jun 16.
108. Rodriguez-Merchan EC. Radiosynovectomy in haemophilia. *Blood Rev*. 2019 May;35:1-6. doi: 10.1016/j.blre.2019.01.002. Epub 2019 Jan 25.
109. Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period. *Thromb Res*. 2014 Nov;134(5):985-90. doi: 10.1016/j.thromres.2014.08.023. Epub 2014 Sep 6.
110. Rabago D, Reeves KD, Doherty MP, Fleck M. Prolotherapy for Musculoskeletal Pain and Disability in Low- and Middle-Income Countries. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2019 Nov;30(4):775-786. doi: 10.1016/j.pmr.2019.07.003. Epub 2019 Aug 22.
111. Chen YW, Lin YN, Chen HC, et al. Effectiveness, Compliance, and Safety of Dextrose Prolotherapy for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis and Metaregression of Randomized Controlled Trials. *Clin Rehabil*. 2022 Jun;36(6):740-752. doi: 10.1177/02692155221086213. Epub 2022 Mar 8.
112. Zhu M, Rabago D, Chung VC, et al. Effects of Hypertonic Dextrose Injection (Prolotherapy) in Lateral Elbow Tendinosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022 Nov;103(11):2209-2218. doi: 10.1016/j.apmr.2022.01.166. Epub 2022 Feb 28.
113. Lai WF, Yoon CH, Chiang MT, et al. The effectiveness of dextrose prolotherapy in plantar fasciitis: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 23;100(51):e28216. doi: 10.1097/MD.00000000000028216.
114. Catapano M, Zhang K, Mittal N, et al. Effectiveness of Dextrose Prolotherapy for Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review. *PM R*. 2020 Mar;12(3):288-300. doi: 10.1002/pmrj.12268. Epub 2019 Dec 4.
115. Rezvani Ghomi E, Nourbakhsh N, Akbari Kenari M, et al. Collagen-based biomaterials for biomedical applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2021 Dec;109(12):1986-1999. doi: 10.1002/jbm.b.34881.
116. Honvo G, Lengele L, Charles A, et al. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):703-740. doi: 10.1007/s40744-020-00240-5. Epub 2020 Oct 17.
117. Tarantino D, Mottola R, Palmeri S, et al. Intra-Articular Collagen Injections for Osteoarthritis: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 1;20(5):4390. doi: 10.3390/ijerph20054390.
118. Corrado B, Bonini I, Chirico VA, et al. Ultrasound-guided collagen injections in the treatment of supraspinatus tendinopathy: a case series pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 May-Jun;34(3 Suppl. 2):33-39.
119. Godek P, Szczepanowska-Wolowicz B, Golicki D. Collagen and platelet-rich plasma in partial-thickness rotator cuff injuries. Friends or only indifferent neighbours? Randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Dec 20;23(1):1109. doi: 10.1186/s12891-022-06089-9.
120. Henriksen M, Overgaard A, Hartkopp A, Bliddal H. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Nov-Dec;36(6):1082-1085. Epub 2018 Jul 18.
121. Загородный НВ, Страхов МА. Клиническое использование в лечении суставных болевых синдромов синтетического вископротеза Нолтрекс. *Opinion leader*, 2019;(7-2):24-32.
- [Zagorodny NV, Strakhov MA. Clinical use of synthetic Noltrex viscoprostheses in the treatment of joint pain syndromes. *Opinion leader*, 2019;(7-2):24-32. (In Russ.)].
122. Кузнецов ВИ. Результаты применения полиакриламидного геля нолтрексин у пациентов с различной стадией гонартроза в амбулаторной практике. Медицинский алфавит. 2021;(33):22-29.
- [Kuznetsov VI. Results of the use of naltrexone polyacrylamide gel in patients with various stages of gonarthrosis in outpatient practice. *Meditsinskii alfavit*. 2021;(33):22-29. (In Russ.)].
123. Yilmaz E. The evaluation of the effectiveness of intra-articular steroid, tenoxicam, and combined steroid-tenoxicam injections in the treatment of patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 Nov;38(11):3243-3252. doi: 10.1007/s10067-019-04641-y. Epub 2019 Jun 26.
124. Bellamy JL, Goff BJ, Sayeed SA. Economic Impact of Ketorolac vs Corticosteroid Intra-Articular Knee Injections for Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Prospective Study. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9 Suppl):293-7. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.015. Epub 2016 May 18.
125. Park KD, Kim TK, Bae BW, et al. Ultrasound guided intra-articular ketorolac versus corticosteroid injection in osteoarthritis of the hip: a retrospective comparative study. *Skeletal Radiol*. 2015 Sep;44(9):1333-40. doi: 10.1007/s00256-015-2174-9. Epub 2015 Jun 3.
126. Aksakal M, Ermutlu C, Özkaya G, Özkan Y. Lornoxicam injection is inferior to betamethasone in the treatment of subacromial impingement syndrome: A prospective randomized study of functional outcomes. *Orthopaedics*. 2017 Feb;46(2):179-185. doi: 10.1007/s00132-016-3302-5.
127. Kim YB, Lee WS, Won JS. The effects of a single-dose subacromial injection of a non-steroidal anti-inflammatory drug in geriatric patients with subacromial impingement syndrome: a randomized double-blind study. *Clin Shoulder Elb*. 2021 Mar;24(1):4-8. doi: 10.5397/cise.2021.00052. Epub 2021 Mar 2.
128. Karthikeyan S, Kwong HT, Upadhyay PK, et al. A double-blind randomised controlled study comparing subacromial injection of tenoxicam or methylprednisolone in patients with subacromial impingement. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Jan;92(1):77-82. doi: 10.1302/0301-620X.92B1.22137.
129. Lin MT, Chiang CF, Wu CH, et al. Comparative Effectiveness of Injection Therapies in Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review, Pairwise and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019 Feb;100(2):336-349.e15. doi: 10.1016/j.apmr.2018.06.028. Epub 2018 Aug 2.
130. 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.
131. Leow MQH, Zheng Q, Shi L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for trigger finger. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 14;4(4):CD012789. doi: 10.1002/14651858.CD012789.pub2.
132. Euppayo T, Punyapornwithaya V, Chomdej S, et al. Effects of hyaluronic acid combined with anti-inflammatory drugs compared with hyaluronic acid alone, in clinical trials and experiments in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Sep 6;18(1):387. doi: 10.1186/s12891-017-1743-6.
133. Zhi F, Cai F, Zhang W, et al. Clinical efficacy of different shoulder joint drug injections for rotator cuff injuries: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 30;101(39):e30659. doi: 10.1097/MD.00000000000030659.
134. Zhao J, Huang H, Liang G, et al. Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Apr 11;21(1):224. doi: 10.1186/s12891-020-03262-w.
135. Karasavvidis T, Totlis T, Gilat R, Cole BJ. Platelet-Rich Plasma Combined With Hyaluronic Acid Improves Pain and Function Compared With Hyaluronic Acid Alone in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy*. 2021 Apr;37(4):

- 1277-1287.e1. doi: 10.1016/j.arthro.2020.11.052. Epub 2020 Dec 3.
136. Albano D, Gitto S, Serpi F, et al. Ultrasound-guided Musculoskeletal Interventional Procedures Around the Hip: A Practical Guide. *J Ultrason*. 2023 Feb 28;23(92):15-22. doi: 10.15557/JoU.2023.0003. eCollection 2023 Jan.
137. Tortora S, Messina C, Gitto S, et al. Ultrasound-guided musculoskeletal interventional procedures around the shoulder. *J Ultrason*. 2021 Jun 7;21(85):e162-e168. doi: 10.15557/JoU.2021.0026. Epub 2021 Jun 18.
138. 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.
139. Poliwooda S, Noor N, Mousa B, et al. A comprehensive review of intraarticular knee injection therapy, geniculate injections, and peripheral nerve stimulation for knee pain in clinical practice. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022 Oct 13;14(4):38676. doi: 10.52965/001c.38676. eCollection 2022.
140. Han YH, Kim KH, Abdi S, Kim TK. Stem cell therapy in pain medicine. *Korean J Pain*. 2019 Oct 1;32(4):245-255. doi: 10.3344/kjp.2019.32.4.245.
141. Wu T, Song HX, Dong Y, et al. Intra-articular injections of botulinum toxin a for refractory joint pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2017 Apr;31(4):435-443. doi: 10.1177/0269215516644951.
142. Xie HM, Guo TT, Sun X, et al. Effectiveness of Botulinum Toxin A in Treatment of Hemiplegic Shoulder Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 Sep;102(9):1775-1787. doi: 10.1016/j.apmr.2020.12.010. Epub 2021 Jan 14.
143. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. *Терапия*. 2022;(5):119-128. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Resolution of the consensus of experts of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Terapiya*. 2022;(5):119-128. (In Russ.)].
144. Klein R, Becker EW, Berg PA, Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific IgG4 antibodies. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):448-54.
145. Dean D, Muniz O, Rodriguez I, et al. Amelioration of lapine osteoarthritis by treatment with glycosaminoglycan-peptide association complex (Rumalon). *Arthritis Rheum*. 1991 Mar;34(3):304-13. doi: 10.1002/art.1780340308.
146. Vignon E, Martin A, Mathieu P, et al. Study of the effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the degradative enzyme activities in human osteoarthritic cartilage. *Clin Rheumatol*. 1990 Sep;9(3):383-8.
147. Bouakka M, Loyau G, Bocquet J. Effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the biosynthesis of proteoglycans in articular chondrocytes treated with interleukin-1. *Curr Ther Res*. 1988;43:588-599.
148. Annfeld M, Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon) on articular cartilage of the rat in vivo. *Clin Rheumatol*. 1987 Sep;6(3):340-9.
149. Алексеева ЛИ, Карякин АН, Смирнов АВ, Беневоленская ЛИ. Применение Румалона при гонартрозе. *Терапевтический архив*. 1997;(5):64-66. [Alekseeva LI, Kariakin AN, Smirnov AV, Benovolenskaia LI. The use of Rumalon in gonarthrosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997;(5):64-66. (In Russ.)].
150. Каратеев АЕ. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):91-96. [Karateev AE. Glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee and hip osteoarthritis: from the past to the future. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(1):91-96 (In Russ.)].
151. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Погожева ЕЮ и др. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диацереина при остеоартрите. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):587-593. [Karateev AE, Alekseeva LI, Pogozheva EYu, et al. The effectiveness of the combined use of glycosaminoglycan-peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):587-593. (In Russ.)].
152. Алексеева ЛИ, Лила АМ, Шаропова ЕП и др. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса в комбинации с диацереином у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Терапия*. 2022;(2):6-18. [Alekseeva LI, Lila AM, Sharapova EP, et al. Multicenter prospective study of the efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in combination with diacerein in patients with osteoarthritis of the knee joints. *Terapiya*. 2022;(2):6-18. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.06.2023/29.07.2023/3.08.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Совет экспертов проведен при техническом содействии Rompharm Company.

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.

Expert advice was performed with the technical support of Rompharm Company.

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.

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

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

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

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

Чичасова Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>

Лазышвили Г.Д. <https://orcid.org/0000-0002-33-75-9879>

Ахтямов И.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-4910-8835>

Бялик Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

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

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

Шмидт Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>

Крылов В.В. <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Бялик В.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>