

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 ФGAOU BO «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(5)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

*При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.*

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

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

Современная ревматология. 2023;17(5):1–132

Подписано в печать 18.10.2023
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(5)

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

Матьянова Е.В., Полищук Е.Ю., Кондрашева О.В., Каратеев А.Е., Лиля А.М. Танцевальная терапия как метод реабилитации при ревматических заболеваниях	7
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Серодавкина Н.В., Чельдиева Ф.А., Шумилова А.А., Решетняк Т.М. Эффективность и безопасность длительного применения низкомолекулярных гепаринов у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом	15
Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Асеева Е.А., Никишина Н.Ю. Отдаленные результаты терапии с последовательным применением ритуксимаба и белимумаба у пациентов с системной красной волчанкой	22
Гусева И.А., Торгашина А.В., Хван Ю.И., Крылов М.Ю., Самаркина Е.Ю., Коновалова Н.В., Варламов Д.А. Взаимосвязь полиморфизмов генов <i>IRF5</i> (rs2004640), <i>STAT4</i> (rs7574865) и <i>TNFAIP3</i> (rs6920220, rs2230926) с синдромом Шегрена и его осложнением – MALT-лимфомой	29
Горбунова Ю.Н., Кириллова И.Г., Попкова Т.В., Диатроптов М.Е., Невретдинов Т.И., Лиля А.М. Динамика глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка и уровня биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты или ингибиторы Янус-киназ	36
Дыдыкина И.С., Постникова П.О., Коваленко П.С., Глухова С.И., Лиля А.М. Неблагоприятные события, произошедшие у больных ревматоидным артритом при длительном наблюдении	43
Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Ананьева Л.П., Конева О.А., Гарзанова Л.А., Овсянникова О.Б., Шаяхметова Р.У. Функция почек на фоне длительной терапии ритуксимабом у больных системной склеродермией	53
Эрдес Ш.Ф., Сахарова К.В. Клиническая картина анкилозирующего спондилита у позитивных и негативных по HLA-B27 больных	61
Гриднева Г.И., Аронова Е.С., Белов Б.С. Хронический гепатит В у пациентов ревматологического стационара: проблемы скрининга и реактивации инфекции	67
Елисеев М.С., Желябина О.В. Уратснижающая терапия и риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты перспективного исследования)	73
Алексеева Л.И., Мазуров В.И., Зонина Е.В., Ершова О.Б., Решетько О.В. Результаты клинического исследования препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с остеоартритом коленного сустава, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания	79
Елисеев М.С., Панина Е.В., Желябина О.В. Сравнение колориметрического и электрохимического (анализатор Easy Touch GCU) методов определения уровня мочевой кислоты в крови у пациентов с подагрой и гиперурикемией в клинической практике (данные пилотного исследования)	87
Садыков Р.И., Ахтямов И.Ф., Шошорина К.Т., Лапина С.А. Оценка эффективности и безопасности совместного применения нестероидных противовоспалительных препаратов и толперизона пролонгированного высвобождения у пациентов с травмой голеностопного сустава	92
Каратеев А.Е., Полищук Е.Ю., Лиля А.М., Ананьев А.Н., Ананьева Л.В., Бондарев А.В., Бондарева А.А., Буканбаева А.Р., Ворстер С.В., Гаджиева С.А., Данилов Д.Г., Елисеев Р.И., Забелин И.С., Игнатенко М.Ю., Иткина И.В., Колесников А.Е., Коноплянская М.Ю., Красноярская Ю.Г., Кукушкин С.И., Лиля В.А., Макарьева О.В., Мягких В.С., Нельговская И.В., Очердько Н.В., Панов Р.А., Поляков И.А., Прозоров А.С., Рубина С.С., Рябочкина М.Э., Тахаев М.А., Токарева Е.Р., Толбина Т.В., Фоминых М.И., Царев В.В., Шарипова Е.И., Шевень М.В., Щербак Г.И., Янченкова С.А. Эффективность и безопасность комбинированного применения целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамина и хондроитина для контроля скелетно-мышечной боли, связанной с остеоартритом и неспецифической болью в спине	97

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ

Шумилова А.А., Чельдиева Ф.А., Нурбаева К.С., Лисицына Т.А., Carter L.M., Vital E.M., Решетняк Т.М. Адаптация русскоязычной версии индекса активности системной красной волчанки EASY-BILAG	107
--	-----

ОБЗОРЫ

Колтакова А.Д., Лиля А.М. Артропатия, ассоциированная с противоопухолевой терапией ингибиторами контрольных точек: текущее понимание проблемы	112
Коньшико Н.А., Коньшико Г.С. Систематический обзор молекулярных механизмов регуляции метаболизма мочевой кислоты в кишечнике человека	118

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Мазуров В.И., Лиля А.М., Алексеева Л.И., Баймухамедов Ч.Т., Исаева Б.Г., Искра Д.А., Каримов М.Ю., Мирахмедова Х.Т., Мкртумян А.М., Набиева Д.А., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Трофимов Е.А., Хохлова М.Н. Мультиморбидность при остеоартрите и плеiotропные эффекты симптоматических средств замедленного действия. Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов	123
---	-----

ЮБИЛЕЙ

К юбилею Валентины Николаевны Сорочкиной	132
--	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Matyanova E.V., Polishchuk E.Yu., Kondrasheva O.V., Karateev A.E., Lila A.M.

Dance therapy as a method of rehabilitation in rheumatic diseases	7
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Seredavkina N.V., Cheldieva F.A., Shumilova A.A., Reshetnyak T.M.

Efficacy and safety of long-term use of low molecular weight heparins in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome	15
---	----

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

Long-term results of therapy with sequential use of rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus	22
---	----

Guseva I.A., Torgashina A.V., Khvan J.I., Krylov M.Yu., Samarkina E.Yu., Konovalova N.V., Varlamov D.A.

Association of <i>IRF5</i> (rs2004640), <i>STAT4</i> (rs7574865), and <i>TNFAIP3</i> (rs6920220, rs2230926) gene polymorphisms with primary Sjögren's syndrome and its complication, MALT-lymphoma	29
--	----

Gorbunova Yu.N., Kirillova I.G., Popkova T.V., Diatroptov M.E., Nevretdinov T.I., Lila A.M.

Dynamics of global longitudinal strain of the left ventricular myocardium and blood biomarker levels in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs or Janus kinase inhibitors	36
---	----

Dydykina I.S., Postnikova P.O., Kovalenko P.S., Lila A.M.

Adverse events that occurred in patients with rheumatoid arthritis during long-term follow-up	43
---	----

Starovoitova M.N., Desinova O.V., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Garzanova L.A., Ovsyannikova O.B., Shayakhmetova R.U.

Renal function during long-term therapy with rituximab in patients with systemic sclerosis	53
--	----

Erdes Sh.F., Sakharova K.V.

Clinical picture of ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive and negative patients	61
--	----

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

Chronic hepatitis B in hospitalized rheumatologic patients: problems of screening and reactivation of infection	67
---	----

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

Urate-lowering therapy and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in patients with gout (results of a prospective study)	73
---	----

Alekseeva L.I., Mazurov V.I., Zonova E.V., Ershova O.B., Reshetko O.V.

Results of a clinical study of Traumeel® S and Zeel® T in patients with knee osteoarthritis and concomitant cardiovascular disease	79
--	----

Eliseev M.S., Panina E.V., Zheliabina O.V.

Comparison of colorimetric and electrochemical (Easy Touch GCU Meter) methods for determination of blood uric acid in clinical practice in patients with gout and hyperuricemia (data from a pilot study)	87
---	----

Sadykov R.I., Akhtyamov I.F., Shoshorina K.T., Lapshina S.A.

Evaluation of efficacy and safety of combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and extended release tolperisone in patients with ankle injuries	92
--	----

Karateev A.E., Polishchuk E.Yu., Lila A.M., Ananyev A.N., Ananyeva L.V., Bondarev A.V., Bondareva A.A., Bukanbaeva A.R., Vorster S.V., Gadzhieva S.A., Danilov D.G., Eliseev R.I., Zabelin I.S., Ignatenko M.Yu., Itkina I.V., Kolesnikov A.E., Konoplyanskaya M.Yu., Krasnoyarskaya Yu.G., Kukushkin S.I., Lila V.A., Makareva O.V., Myagkikh V.S., Nelgovskaya I.V., Ocheredko N.V., Panov R.A., Polyakov I.A., Prozorov A.S., Rubina S.S., Ryabochkina M.E., Takhaev M.A., Tokareva E.R., Tolbina T.V., Fominykh M.I., Tsarev V.V., Sharipova E.I., Sheven M.V., Shcherbakov G.I., Yanchenkova S.A.

Efficacy and safety of the combined use of celecoxib, diacerein and a combination of glucosamine and chondroitin for the control of musculoskeletal pain associated with osteoarthritis and nonspecific back pain	97
---	----

DIAGNOSTIC TOOLS

Shumilova A.A., Cheldieva F.A., Nurbaeva K.S., Lisitsyna T.A., Carter L.M., Vital E.M., Reshetnyak T.M.

Adaptation of the Russian version of the activity index of systemic lupus erythematosus EASY-BILAG	107
--	-----

REVIEWS

Koltakova A.D., Lila A.M.

Arthropathy associated with antitumor checkpoint inhibitors therapy: current understanding of the problem	112
---	-----

Konyshko N.A., Konyshko G.S.

Molecular mechanisms regulating uric acid metabolism in the human intestine, systematic literature review	118
---	-----

EXPERT COUNCIL

Mazurov V.I., Lila A.M., Alekseeva L.I., Baymukhamedov Ch.T., Isaeva B.G., Iskra D.A., Karimov M.Yu., Mirakhmedova H.T., Mkrtumyan A.M., Nabieva D.A., Naumov A.V., Tkacheva O.N., Trofimov E.A., Khokhlova M.N.

Multimorbidity in osteoarthritis and pleiotropic effects of slow-acting symptomatic drugs. Resolution of the multidisciplinary International Expert Council	123
---	-----

ANNIVERSARY

For the anniversary of Valentina Nikolaevna Sorotskaya	132
--	-----

Танцевальная терапия как метод реабилитации при ревматических заболеваниях

Матьянова Е.В.¹, Полищук Е.Ю.¹, Кондрашева О.В.¹, Каратеев А.Е.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

Рассмотрено использование танца с позиции арт-терапии, психотерапии и кинезиотерапии как составляющей лечебной физкультуры. Представлен имеющийся опыт танцевальной терапии при различных ревматических заболеваниях, приведено теоретическое обоснование адаптации новых танцевальных стилей для целей комплексного немедикаментозного лечения ревматологических пациентов.

Ключевые слова: танцевальная терапия; социальные танцы; вейвинг; поппинг; модерн данс; брейкинг; брейк-данс; фингер таттинг; таттинг; кинг-тат.

Контакты: Елена Владимировна Матьянова; matya-bp@yandex.ru

Для ссылки: Матьянова ЕВ, Полищук ЕЮ, Кондрашева ОВ, Каратеев АЕ, Лила АМ. Танцевальная терапия как метод реабилитации при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2023;17(5):7–14. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-7-14

Dance therapy as a method of rehabilitation in rheumatic diseases

Matyanova E.V.¹, Polishchuk E.Yu.¹, Kondrasheva O.V.¹, Karateev A.E.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

A dance is considered from the perspective of art therapy, psychotherapy and kinesiotherapy as a component of therapeutic exercises. Previous experience with dance therapy in various rheumatic diseases is presented, and a theoretical rationale for adapting new dance styles for the purposes of complex non-drug treatment of rheumatologic patients is provided.

Keywords: dance therapy; social dancing; waving; popping; modern dance; breaking; breakdance; finger tutting; tutting; king-tut.

Contact: Elena Vladimirovna Matyanova; matya-bp@yandex.ru

For reference: Matyanova EV, Polishchuk EYu, Kondrasheva OV, Karateev AE, Lila AM. Dance therapy as a method of rehabilitation in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(5):7–14. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-7-14

Ревматические заболевания (РЗ), которые по МКБ-10 относятся к XIII классу (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, БКМС), вносят наибольший вклад в снижение работоспособности, ухудшение общего состояния здоровья пациента и число обращений к врачам первичного звена [1]. По данным Росстата на 2019 г., в Российской Федерации БКМС были зарегистрированы у 13 643,3 на 100 тыс. взрослого населения. Частота впервые установленной инвалидности в связи с БКМС составляла 3 на 10 тыс. человек, или 5,5% всех случаев впервые установленной инвалидности (54,6 на 10 тыс. взрослых). При этом общая численность инвалидов в Российской Федерации в 2019 г. достигала 81,4 на 10 тыс. взрослого населения [2]. Эти показатели согласуются с результатами исследований, демонстрирующих широкую распространенность и высокую социальную значимость РЗ в Российской Федерации [3], что указывает на необходимость дальнейшего поиска и внедрения новых, а также совершенствования уже имеющихся методов их лечения

Принципиальное значение при РЗ имеет комплексный подход — комбинированное применение медикаментозных и немедикаментозных методов [1]. Так, для снижения выраженности симптомов РЗ, коррекции функциональных нарушений и повышения физической активности широко используется лечебная физкультура (ЛФК) [4].

ЛФК при РЗ

Одной из наиболее частых жалоб пациентов на приеме у ревматолога является боль в спине. Положительное воздействие ЛФК на хроническую боль в нижней части спины было подтверждено в недавно проведенном метаанализе 249 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с включением Кокрановской базы данных. В раннем периоде наблюдения физические упражнения оказались более эффективны по сравнению с отсутствием лечения, обычной терапией и/или плацебо (средняя разница, СР -15,2; 95% доверительный интервал, ДИ от -18,3 до -12,2), а также с физиотерапией без физических упражнений (СР

-10,4; 95% ДИ от -15,2 до -5,6) и с обучением (СР -12,2; 95% ДИ от -19,4 до -5,0). Кроме того, было выявлено, что по сравнению с другими консервативными методами лечения ЛФК заметнее уменьшала процент исходов с функциональными ограничениями (СР -6,8%; 95% ДИ от -8,3 до -5,3) [5]. Данные большого числа РКИ и многолетний клинический опыт позволили включить ежедневные занятия ЛФК в Федеральные клинические рекомендации при анкилозирующем спондилите [6].

Хороший терапевтический потенциал ЛФК продемонстрирован также в отношении боли и нарушения функции опорных суставов. Так, L. Luan и соавт. [7] в метаанализе 8 РКИ показали, что при остеоартрите (ОА) коленных суставов упражнения на велотренажере уменьшали боль по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (средневзвешенная разница, СВР) на 12,86 мм (95% ДИ 6,90–18,81; $p < 0,0001$), скованность (СВР) на 11,47 мин (95% ДИ 4,69–18,25; $p = 0,0009$), увеличивали подвижность (СВР) на $8,28^\circ$ (95% ДИ 2,44–14,11; $p = 0,005$). Метаанализ 18 исследований эффективности ЛФК при ОА, выполненный этими же авторами, выявил, что упражнения, направленные только на растяжку, статистически значимо уменьшали боль по ВАШ (СВР) на 1,86 см (95% ДИ 1,31–2,41) [8]. Получены данные, свидетельствующие об эффективности ЛФК, направленной не только на усиление «мышечного корсета» вокруг проблемного сустава, но и на общую активизацию организма у пациентов с ОА. Например, S.L. Goh и соавт. [9] при сетевом метаанализе 103 оригинальных РКИ, оценивавших влияние ЛФК при ОА коленных и тазобедренных суставов ($n = 9134$), отметили четкую положительную динамику боли по ВАШ (относительная величина эффективности, ОЭ 1,11; 95% ДИ 0,69–1,54) и улучшение функции суставов (ОЭ 1,05; 95% ДИ 0,63–1,48). Неудивительно, что ЛФК входит в схему рекомендуемой комбинированной терапии ОА [10].

При неэффективности консервативной терапии возникает необходимость в эндопротезировании крупных суставов, в этих случаях ЛФК включена в обязательные стандарты послеоперационной реабилитации [11]. Для профилактики послеоперационных осложнений большое значение имеет ранняя активизация пациента [12]. Учитывая то, что в первые дни после эндопротезирования пациент не может полноценно опираться на оперированную конечность, для самообслуживания и выполнения реабилитационной программы ему необходимо пользоваться вспомогательными средствами (костылями), что требует достаточной силы в верхних конечностях. Именно поэтому при подготовке к плановому эндопротезированию опорных суставов рекомендуют в том числе ЛФК, направленную на усиление мышечной силы верхних конечностей [13].

Поражение мелких суставов кистей также входит в показания для ЛФК. Китайскими авторами в крупном РКИ была подчеркнута важность выполнения «ручной гимнастики» для улучшения функции кистей ($p < 0,05$) [14]. M.A. Williams и соавт. [15] провели поиск в Кокрановском регистре РКИ, выделив 7 сравнительных исследований ЛФК кисти. Был сделан вывод о том, что упражнения достоверно улучшают функцию кисти в долгосрочной перспективе, хотя статистически значимых различий влияния ЛФК кисти на боль и силу по сравнению с другими методами в краткосрочной перспективе выявлено не было. Тем не менее признано, что ЛФК имеет особое значение для профилактики и/или кор-

рекции деформаций кисти, что определяет значительную роль этого метода в реабилитации при ревматоидном артрите (РА) [16].

Для успешной терапии РЗ важно не только локальное воздействие, но и общий эффект физических упражнений. При РА немедикаментозные методы лечения активно используются в составе комплексной терапии и имеют доказанную эффективность даже при труднолечимом (Difficult-to-Treat, D2T) варианте РА [17]. По данным метаанализа 91 РКИ и 9 наблюдательных исследований ($n = 6740$), у больных РА улучшение отмечалось при занятиях ЛФК, ношении ортезов и психосоциальной помощи [18]. Н. Ну и соавт. [14] проанализировали 10 системных обзоров, посвященных влиянию ЛФК на статус больных РА, и подтвердили положительный эффект аэробных нагрузок на выносливость пациентов. Также было отмечено позитивное воздействие силовых тренировок на СОЭ и время ходьбы на 50 футов (15,2 м).

Аэробные упражнения оказались эффективными и у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и воспалительными миопатиями (ВМП). Так, H. Alexanderson и C. Boström [19] оценили данные 8 РКИ, 6 систематических обзоров и 2 метаанализов о влиянии ЛФК на СКВ и отметили, что физические упражнения улучшают выносливость, снижают утомляемость и симптомы депрессии у пациентов с легкой/неактивной СКВ с незначительным поражением органов или без него. Эти же авторы, изучившие результаты 5 РКИ и 1 систематического обзора, показали, что аэробные упражнения и тренировки с отягощениями умеренно высокой интенсивности могут улучшать выносливость, уменьшать мышечные нарушения, повышать активность и качество жизни у пациентов с ВМП. Данных о влиянии ЛФК на состояние пациентов с недавним началом и высокой/умеренной активностью СКВ/ВМП в настоящее время недостаточно, поэтому в таких случаях физические нагрузки принято ограничивать.

Повышение общей мышечной активности особенно важно для пациентов с остеопорозом (ОП) [20]. Есть данные о позитивном влиянии на минеральную плотность костной ткани нагрузок с отягощением, традиционно не рекомендуемых при ОП из-за опасности переломов. Большой интерес представляют данные РКИ LIFTMOR, в котором исследуемую группу составила 101 женщина в постменопаузе с показателем Т-критерия (по данным рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника) ниже -1, без серьезных сопутствующих заболеваний. Половина испытуемых в течение 8 мес под личным контролем инструктора 2 раза в неделю по 30 мин проходила высокоинтенсивные тренировки с отягощениями и ударами, а вторая половина в домашних условиях выполняла упражнения с низкоинтенсивной нагрузкой. По данным динамического наблюдения, денситометрии и функциональных проб, через 8 мес, вопреки существующему мнению, высокоинтенсивная нагрузка с отягощением и ударами не вызвала нежелательных явлений. Динамика Т-критерия поясничного отдела позвоночника в активной группе была позитивной ($2,9 \pm 2,8\%$), в отличие от группы контроля ($-1,2 \pm 2,8\%$), $p < 0,001$, показатели всех функциональных проб в основной группе также были выше, чем у женщин, занимавшихся малоинтенсивной ЛФК [21].

Отдельного внимания заслуживают занятия дыхательной гимнастикой у больных системной склеродермией (ССД) с

поражением легких. В РКИ Н. Yakut и соавт. [22], включавшем 37 больных ССД, у части из которых, помимо медикаментозного лечения, регулярно проводились занятия дыхательной гимнастикой, на фоне ЛФК отмечались статистически значимые улучшение качества жизни, повышение силы респираторных мышц и уменьшение утомляемости по сравнению с пациентами, получавшими только фармакотерапию ($p < 0,05$). Кроме того, при занятиях ЛФК непосредственно с врачом результаты оказались лучше, чем при самостоятельном выполнении упражнений по инструкции в домашних условиях ($p < 0,05$).

Проблема приверженности реабилитационным программам

Приведенные выше данные свидетельствуют о положительном воздействии ЛФК при РЗ, однако остается дискуссионным вопрос о долгосрочной эффективности. В качестве примера можно привести метаанализ, результаты которого показали, что аэробные тренировки снижали утомляемость у пациентов с РА при наблюдении до 12 нед, но через 24 нед улучшение не сохранялось [23]. Авторы предположили, что отсутствие долгосрочного эффекта, вероятно, было связано с тем, что пациенты прекращали занятия после завершения контролируемых программ, длительность которых в основном не превышала 12 нед.

В целом приверженность терапии, включая физическую активность, является большой проблемой при широком спектре хронических заболеваний [24]. Неудивительно, что пациентам с РЗ, имеющим хроническую боль, усталость и нарушение функции, сложно придерживаться предписанного плана домашних упражнений в долгосрочной перспективе [25]. Это подтверждают данные исследования QUEST-RA, в котором было показано, что уровень физической активности у пациентов с РА значительно ниже, чем у населения в целом. Так, при изучении уровня физической активности у пациентов с РА из 58 центров в 21 стране было обнаружено, что только 13,8% больных выполняют физические упражнения более 3 раз в неделю [26]. Важно отметить, что проблема комплаентности зачастую становится решающей в формировании варианта D2T РА [27].

Согласно данным систематического обзора J.J. Veldhuijzen van Zanten и соавт. [25], важными факторами, способствующими увеличению физической активности у пациентов с РЗ, являются осведомленность о программах физической активности и их преимуществах, а также поддержка со стороны медицинских работников и близких. При переходе от контролируемого инструктором к самостоятельному выполнению ЛФК мотивацию к долгосрочной физической активности могут поддержать сообщества пациентов. Дополнительным стимулом для пациентов может стать неформальный подход и активное общение в процессе реабилитации. Объединяющим фактором здесь, в том числе при выполнении он-лайн программ, может выступать арт-терапия.

В последнее время появляется все больше данных о пользе включения арт-терапии в программы реабилитации. E.L. Brown и соавт. [28] проанализировали результаты 76 исследований, в которых изучалось влияние занятий музыкой и/или танцами, а в 17 работах — также рисования и актерского мастерства у пациентов с различными заболеваниями, в частности с хронической болью, неврологическими и респираторными нарушениями. Согласно полученным данным, включение арт-терапии в программу реабилитации увеличи-

вает эффективность воздействия на моторную, аффективную и когнитивную функции.

Танцевальная терапия

Танец — вид искусства управления своим телом под музыку. Благодаря вовлечению в эмоциональный и двигательный процесс, а также высокой популярности и доступности танцевальное искусство не могло не заинтересовать медицинское сообщество как перспективный терапевтический инструмент. Интерес к использованию танца в качестве элемента психотерапии зародился в середине XX в., когда в США на основе идей Вильгельма Райха об «органном излучении» и Рудольфа фон Лабана о «телесной терапии» начали входить в моду обучающие программы танцевальной психотерапии, разработанные несколькими профессиональными танцорами. Наибольшей известности достигла танцовщица Мэриан Чейс, на основании опыта которой в 1966 г. была учреждена Американская ассоциация танцевальной терапии (American Dance Therapy Association, ADTA) [29]. Тогда же был предложен термин «танцевально-двигательная терапия» (ТДТ, Dance movement therapy), подразумевающий «форму психотерапии, которая, в отличие от традиционной психотерапии, использует психомоторное выражение в качестве ведущего способа интервенции» [30]. ТДТ нашла широкое применение при депрессивных расстройствах, формирующейся деменции, шизофрении [31]. Однако, учитывая гетерогенность пациентов и трудность стандартизации ТДТ, имеются проблемы с исследованиями ее эффективности. Так, в 2015 г. В. Meekums и соавт. [32] изучили публикации о влиянии ТДТ на депрессию. В итоге они признали соответствующими критериям доказательной медицины только 3 работы ($n=147$). После анализа однозначных выводов об эффективности ТДТ при депрессии сделать не удалось. В 2017 г. эти же авторы оценили данные о влиянии ТДТ на проявления возрастной деменции, и ни одно из 102 рассмотренных ими исследований не было идентифицировано как качественное РКИ [33]. Стоит отметить, что в обоих этих примерах одним из обязательных условий валидности исследования было наличие в составе исследовательской группы специалиста с сертификатом официального танц-терапевта ADTA. Таким образом, речь шла не столько об использовании танца как терапевтического метода, сколько о подтверждении эффективности именно ТДТ по критериям ADTA.

Для обозначения применения танца как метода лечения вне рамок сертифицированной ТДТ далее будет использоваться термин «танцевальная терапия» (ТТ).

Исследования показали, что регулярные танцевальные занятия могут улучшить показатели здоровья: частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое, сердечно-легочную функцию, динамическое равновесие, подвижность, самооценку общего состояния и др. Например, E. Hui и соавт. [34] изучали состояние 111 пожилых людей, половина из которых на протяжении 12 нед 2 раза в неделю занималась социальными танцами. Через 12 нед в «танцующей» группе было выявлено более значимое улучшение по сравнению с контролем по таким параметрам, как динамика ЧСС, результатов теста 6-минутной ходьбы, теста на скорость движения и выносливость. По SF-36 наблюдалось улучшение по доменам «Общее здоровье» и «Телесная боль». Авторы рекомендовали продвигать танцевальные занятия в качестве формы досуга для пожилых людей. Важно отметить, что

ТТ активно используется в домах престарелых [35]. В Москве танцевальное направление также входит в программу «Московское долголетие». При оценке ее эффективности было отмечено увеличение повседневной физической активности, улучшение самочувствия и настроения у пожилых людей [36].

Интересны исследования влияния ТТ на профилактику падений при ОП. N. Veronese и соавт. [37] изучили результаты метаанализов и пришли к выводу о положительной роли регулярной ТТ в профилактике падений. В то же время, по данным РКИ, в котором приняли участие около 1000 пенсионеров, в течение года занимавшихся народными или бальными танцами, статистически доказанного эффекта ТТ в отношении частоты падений не выявлено. Однако было отмечено, что в группе ТТ новые эпизоды падений на протяжении 12 мес наблюдались практически только у тех пожилых людей, которые получали подобные травмы и ранее. При этом у лиц, посещавших группы бальных танцев, за год увеличилась скорость ходьбы [38].

В последнее время ТТ широко используется в составе комплексной реабилитации при неврологических заболеваниях. По данным 5 обзоров и 40 оригинальных исследований, ритмическая стимуляция и танец улучшают моторику, когнитивные функции, повышают стабильность походки и в целом улучшают качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона [39]. Так, российские исследователи доказали положительный эффект регулярных занятий аргентинским танго в течение 6 мес у пациентов с ранней стадией этого заболевания. Было отмечено статистически значимое улучшение настроения, внимания, уменьшение тревожности, моторных симптомов, повышение качества жизни и повседневной активности ($p < 0,05$) [40].

Высокий уровень тревоги и депрессии — серьезная проблема для пациентов с РЗ [41], поэтому внесение позитивного эмоционального компонента в терапию имеет важное значение. По данным J. Fischin и соавт. [42], наблюдавших 447 женщин с СКВ, часть из которых занималась социальными танцами, ТТ обусловила более высокий показатель преодоления трудностей по шкале катастрофизации боли. В исследовании L. Nogueau и соавт. [43] у больных РА при ЛФК с музыкальным сопровождением снижались признаки тревоги и депрессии, улучшалась толерантность к физической нагрузке без отрицательной динамики активности основного заболевания.

Помимо психологического воздействия танца на пациента, важен и его физический компонент. Физиотерапевты активно используют ТТ в качестве специфического формата ЛФК. Важно отметить, что речь идет не о каком-то конкретном танцевальном стиле в его изначальном виде, а о специально адаптированных для целевой аудитории танцевальных комплексах. Например, у больных с РЗ в патологический процесс часто вовлечены опорные суставы и позвоночник, что затрудняет исполнение многих танцев. Кроме того, ряд танцевальных стилей связан с высоким травматизмом [44]. У профессиональных танцоров высокого уровня это может быть обусловлено исполнением хореографических па на грани физических возможностей, у начинающих — недостаточной информированностью о безопасных режимах тренировок. В любом случае в танце, как и в спорте, следует различать высокотравматичный профессиональный уровень и любительский. Так, M.D. Kauther и соавт. [45] показали,

что профессиональные танцоры, исполняющие брейкинг, хип-хоп и топ рок, получали травмы значительно чаще, чем любители.

ТТ у пациентов с РЗ имеет свои особенности, обусловленные в первую очередь частым вовлечением в патологический процесс опорных суставов, поэтому наиболее популярные социальные танцы им не всегда доступны. Однако есть способы решения данной проблемы. В частности, базовые упражнения ЛФК при ОА коленных и/или тазобедренных суставов выполняются либо лежа на полу, либо сидя на опоре [46]. ТТ в водной среде для компенсации действия гравитации на опорные суставы также успешно применяется в ЛФК [47]. J. Casilda-Lopez и соавт. [48] продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость танцевальных движений в воде. В исследовании участвовали 34 женщины с постменопаузальным ожирением и ОА, половина из которых в течение 8 нед выполняла в воде адаптированные упражнения в виде танцевальных движений, а другая половина (контроль) занималась в воде общеукрепляющей ЛФК. По динамике опросника WOMAC, оценки утомляемости (по ВАШ), теста 6-минутной ходьбы и ЧСС такие упражнения обеспечили более выраженное улучшение, чем обычная ЛФК ($p < 0,05$ для всех параметров). Большинство этих изменений сохранялось через 3 мес после окончания тренировок.

К специфике подбора упражнений для ЛФК при РЗ можно отнести и частую патологию мелких суставов кистей, что ограничивает использование опоры или вспомогательных тренажеров. Целесообразно привлекать любые дополнительные методы, позволяющие повысить эффективность классической ЛФК кисти. В этом плане интересны результаты РКИ N. Wołoszyn и соавт. [49], которые исследовали функцию кисти у инвалидов-колясочников на фоне ТТ. Были составлены три группы по 55 пациентов, в первой из которых проводилась стандартная ЛФК, во второй — ЛФК с элементами ТТ, третья была контрольной. Через 12 и 24 нед в группе ТТ отмечались значимо более высокие результаты большинства функциональных тестов по сравнению с первой и контрольной группами.

В таблице представлены некоторые танцевальные стили, которые, по мнению авторов, могут быть адаптированы в соответствии с терапевтическими задачами. Наиболее используемыми и изученными в качестве ТТ являются социальные танцы, представляющие собой традиционное танцевальное искусство. Среди них наиболее популярны аргентинское танго и чарльстон, терапевтический эффект которых доказан в том числе при РЗ [14, 34, 43, 42]. Для уменьшения давления на пораженные опорные суставы и при ожирении возможно исполнение танцевальных движений в воде [48], а также на стуле или на полу (партерная техника). Последнее подсказывает возможность применения современной трактовки балета, стиля модерн. Сам балет в чистом виде связан с высоким травматизмом [50], но может быть полезна его адаптация в качестве аэробной нагрузки и упражнений на растяжку, сопровождающихся классической музыкой [8]. То же можно сказать и о модерне, который не имеет классических балетных рамок и может исполняться не только под классическую музыку и не только с опорой на ноги. Этот стиль применим и к ЛФК: упражнения можно выполнять в положении лежа или с опорой на стул. Кроме того, партерные техники модерна помогают прорабатывать мышцы, участвующие в страховочных движениях, это позволяет больному научиться безопасному

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

способу падений, что особенно важно при ОП [37]. У молодых пациентов для этих же целей может быть использован и более новый стиль — брейкинг, элементы которого могут стать основой высокоинтенсивной ЛФК [21]. Однако брейкинг имеет ограничения при поражении суставов кисти, на которые приходится опираться во время танца. Для ЛФК, направленной на реабилитацию кисти [49], полезны элементы стиля фингер-таттинг — «танец пальцами» (сложные движения пальцами). Для активизации и растяжки мышц плечевого пояса, в том числе при подготовке к эндопротезированию опорных суставов [13], представляют интерес разновидности паппинга — кинг-тат и вейвинг. Последний имеет большой терапевтический потенциал для разнообразия ЛФК при спондилоартритах (СпА) [6], поскольку позволяет поочередно активизировать

околопозвоночные мышцы без дополнительной осевой нагрузки на скелет. Что касается лечения тревоги и депрессии [41], то для этого подходит любой танцевальный стиль. Пожалуй, наиболее эмоционально позитивным и бодрым является локинг. Однако для подбора стиля, элементы которого могут включаться в ЛФК, важно ориентироваться на индивидуальные особенности пациента.

Танец — это способ проявления свободы и творчества. Этот вид искусства сможет стать доступным и привлекательным методом реабилитации для ревматологических пациентов. А медицинское сообщество, со своей стороны, приложит усилия для адаптации новых танцевальных стилей к терапевтическим нуждам, сделав танец не только приятным, но и целительным.

Терапевтический потенциал разных танцевальных стилей для адаптации в качестве ЛФК при РЗ
Therapeutic potential of different dance styles for adaptation as therapeutic exercises in rheumatic diseases

Стиль	Описание	Адаптация для ЛФК	Терапевтический потенциал
Народные танцы (Folk Dance) 	Народный танец — традиционный танец для определенной местности, исполняемый под народную музыку. Специфическая манера танца и предпочтительные музыкальные ритмы различаются в зависимости от сообщества и передаются от поколения к поколению	Доступны в изначальном виде для пациентов без ожирения и с сохранной опорной функцией нижних конечностей. При ее нарушении и/или при наличии ожирения необходима адаптация в виде исполнения сидя или в воде	Позитивное эмоционально-психологическое воздействие, аэробная нагрузка
Социальные танцы (Social Dance) 	Разные стили, используемые в качестве досуга. Наиболее популярны аргентинское танго, чарльстон, хороводы. Часто исполняются в паре. Социальные танцы построены на легких хореографических схемах или импровизации		
Балет (Ballet) 	Зародился во Франции в XVI в., в настоящее время — классический вид мирового хореографического искусства	Элементы классической хореографии у станка с исключением выраженных боковых разворотов в тазобедренных суставах. При нарушении функции опорных суставов и/или ожирении используется адаптация варианта модерн (партерная техника)	Растяжка, укрепление мышц спины и живота, аэробная нагрузка. При ОП — возможность медленной отработки «страховочных» движений для профилактики падений. Позитивное эмоционально-психологическое воздействие
Модерн (Modern), партерная техника 	Зародился в конце XIX века в Германии и США как модифицированный балет, отвергающий его классические рамки. Танцор модерна использует балетную подготовку для экспериментальной свободной экспрессии. Танец исполняется в том числе и на полу («партер»)		
Брейкинг (Breaking) 	Появился в середине XX в. в афроамериканских кварталах Нью-Йорка как уличный танец и часть хип-хоп-культуры. В СССР с 80-х годов известен как «нижний брейкданс», поскольку исполняется преимущественно на полу. Включает в себя — «забежки» с опорой на кисти рук, зрелищные силовые элементы, застывания на балансе в трудных позах. С 2019 г. стал олимпийским видом спорта	Танцевальные элементы без резких движений и с обязательным использованием во время тренировки наколенников и эластичных бинтов (с целью фиксации) на лучезапястные суставы. Подходит для молодых пациентов без состояний, ограничивающих силовые нагрузки (неконтролируемая патология центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы), без патологии кисти и ограничивающей боли в коленных и тазобедренных суставах, например, для больных СпА	Высокоинтенсивная ЛФК с общеукрепляющим эффектом (аэробная и анаэробная нагрузка). Отработка «страховочных движений» при падении для улучшения координации движений. Позитивное эмоционально-психологическое воздействие

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Стиль	Описание	Адаптация для ЛФК	Терапевтический потенциал
Паппинг (Popping), подстиль вэйвинг (волны, Waving) 	Зародился в Калифорнии в 70-е годы XX в. В СССР с конца 80-х годов получил название «верхний брейкданс», наибольшую популярность приобрел подстиль «робот». Подстиль «волны» отличается тем, что танцор телом и руками изображает волны. Движения совершаются за счет поочередного изолированного сокращения и расслабления разных групп мышц торса и конечностей без дополнительной осевой нагрузки на опорные суставы	Может использоваться без адаптации, в том числе при ожирении и патологии опорных суставов. При дискомфорте в положении стоя и ходьбе возможно исполнение сидя	Укрепление мышц спины и живота. Разнообразие ежедневной ЛФК при СпА. Укрепление мышц плечевого пояса. Позитивное эмоционально-психологическое воздействие
Паппинг (Popping), подстиль таттинг, или кинг-тат (Tutting, King Tut) 	Появился в 70-е годы в США и под названием «кинг-тат» был популярен в СССР в конце 80-х годов. «Имя» танца — отсылает нас к фрескам гробницы фараона Тутанхамона (King Tutankhamun), на которых изображены люди с неестественной постановкой рук. При исполнении таттинга танцор постоянно держит руки на весу, фиксируя их под музыку в разных положениях, имитирующих изображения египетских фресок	Активизирует мышцы плечевого пояса без дополнительной осевой нагрузки на скелет. Может использоваться при ожирении и патологии опорных суставов. Требуется индивидуальный подход при включении элементов танца в ЛФК для плечевых, локтевых и лучезапястных суставов. За счет вариаций величины угла при фиксации кисти может быть полезен для разработки контрактур кисти	Укрепление и растяжка мышц плечевого пояса. Разработка контрактур кисти. Позитивное эмоционально-психологическое воздействие
Фингер таттинг (Finger Tutting) 	Подстиль таттинга, ставший популярным в соцсетях в 2010-е годы, особенно в Южной Корее. Танцор под музыку изображает сложные геометрические фигуры пальцами. Эстетика определяется быстрой и четкой сменой позиций пальцами и кистью	Задействованы только верхние конечности, без осевой нагрузки на кости, наличие патологии нижних конечностей и/или ожирения не является ограничением. Возможен подбор движений для разработки контрактур и деформаций мелких суставов кистей и лучезапястных суставов	Разработка контрактур и деформации кисти. Разнообразие ежедневной ЛФК при «ревматоидной кисти» у больных РА. Позитивное эмоционально-психологическое воздействие
Локинг (Locking) 	Как и паппинг, появился в 70-е годы XX в. в Калифорнии, дебют состоялся в шоу «Soul Train». Представляет собой ритмичные «фанковые» движения с прыжками, в том числе на колени. Стили паппинг и локинг в последние десятилетия наиболее массово представлены на ежегодном международном танцевальном конкурсе Juste-Debout в Париже	При исключении прыжковых движений может быть использован в качестве высокоинтенсивной ЛФК для пациентов без поражения опорных суставов, ожирения, заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, при которых противопоказаны интенсивные динамические нагрузки	Высокоинтенсивная ЛФК с общеукрепляющим эффектом (аэробная и анаэробная нагрузка). Позитивное эмоционально-психологическое воздействие

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Галушко ЕА, Амирджанова ВН. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):339-343. [Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Strategy for development of rheumatology: From scientific achievements to practical healthcare. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017;55(4): 339-343. (In Russ.)].
- Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2021. С. 31. [Zdravookhranenie v Rossii. 2021. Statisticheskii sbornik [Healthcare in Russia. 2021. Statistical collection]. Moscow: Rosstat; 2021. P. 31].
- Эрдес ШФ, Фоломеева ОМ. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2007; 45(4):4-9. [Erdes ShF, Folomeeva OM. Rheumatic diseases and disability of Russian Federation adult population. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2007;45(4):4-9. (In Russ.)].
- Каратеев АЕ, Сухарева МВ, Лиля АМ. Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):584-596. [Karateev AE, Sukhareva MV, Lila AM. Medical rehabilitation in the combination treatment of rheumatic diseases: a review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019; 57(5):584-596 (In Russ.)].
- Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, et al. Exercise therapy for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Sep 28;9(9): CD009790. doi: 10.1002/14651858. CD009790.pub2.
- https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_ank_sp.pdf
- Luan L, Bousie J, Pranata A, et al. Stationary cycling exercise for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2021 Apr;35(4):522-533.

- doi: 10.1177/0269215520971795.
8. Luan L, El-Ansary D, Adams R, et al. Knee osteoarthritis pain and stretching exercises: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2022 Mar;114:16–29. doi: 10.1016/j.physio.2021.10.001. Epub 2021 Oct 11.
 9. Goh SL, Persson MSM, Stocks J, et al. Relative Efficacy of Different Exercises for Pain, Function, Performance and Quality of Life in Knee and Hip Osteoarthritis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Sports Med*. 2019 May;49(5):743–761. doi: 10.1007/s40279-019-01082-0
 10. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(11(II)):48–52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international recommendations. *RMZh. Medical review*. 2019; 3(11(II)):48–52. (In Russ.)].
 11. https://rehabrus.ru/Docs/2020/kl_rek_endoproteze_kolen%20site_srr.pdf
 12. Рыбников АВ, Бялик ЕИ, Решетняк ТМ и др. Профилактика венозных тромбозов и риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):797–804. [Rybnikov AV, Byalik EI, Reshetnyak TM, et al. The prevention of venous thromboembolism and the risk of postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis after total hip arthroplasty. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(6):797–804. (In Russ.)].
 13. Ахтямов ИФ, Айдаров ВИ, Хасанов ЭР. Особенности реабилитации пациентов с ревматоидным артритом после эндопротезирования: обзор литературы. *Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова*. 2021;28(2):77–87. [Akhtyamov IF, Aidarov VI, Khasanov ER. Features of rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis after endoprosthetics: literature review. *Vestnik travmatologii i ortopedii im N.N. Priorova*. 2021;28(2):77–87. (In Russ.)].
 14. Hu H, Xu A, Gao C, Wang Z, Wu X. The effect of physical exercise on rheumatoid arthritis: An overview of systematic reviews and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2021; 77(2): 506–522. doi: 10.1111/jan.14574
 15. Williams MA, Srikesavan C, Heine PJ, et al. Exercise for rheumatoid arthritis of the hand. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 31;7(7):CD003832. doi: 10.1002/14651858
 16. Siegel P, Tencza M, Apodaca B, Poole JL. Effectiveness of Occupational Therapy Interventions for Adults With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Am J Occup Ther*. 2017 Jan/Feb;71(1):7101180050p1–7101180050p11. doi: 10.5014/ajot.2017.023176
 17. Roodenrijs NMT, Hamar A, Kedves M, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021 Jan; 7(1):e001512. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001512
 18. Santos EJF, Duarte C, Marques A, et al. Effectiveness of non-pharmacological and non-surgical interventions for rheumatoid arthritis: an umbrella review. *JBIS Database System Rev Implement Rep*. 2019 Jul;17(7): 1494–1531. doi: 10.11124/JBISIR-D-18-00020.
 19. Alexanderson H, Boström C. Exercise therapy in patients with idiopathic inflammatory myopathies and systemic lupus erythematosus – A systematic literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Apr;34(2): 101547. doi: 10.1016/j.berh.2020.101547
 20. Gkastaris K, Goulis DG, Potoupnis M, et al. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020 Sep 1;20(3):372–381.
 21. Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, et al. High-Intensity Resistance and Impact Training Improves Bone Mineral Density and Physical Function in Postmenopausal Women With Osteopenia and Osteoporosis: The LIFTMOR Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res*. 2018 Feb;33(2):211–220. doi: 10.1002/jbmr.3284
 22. Yakut H, Özalevli S, Aktan R, et al. Effects of supervised exercise program and home exercise program in patients with systemic sclerosis: A randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2021 Sep;24(9):1200–1212. doi: 10.1111/1756-185X.14177
 23. Rongen-van Dartel SA, Repping-Wuts H, Flendrie M, et al. Effect of Aerobic Exercise Training on Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Aug;67(8):1054–62. doi: 10.1002/acr.22561.
 24. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
 25. Veldhuijzen van Zanten JJ, Rouse PC, Hale ED, et al. Perceived Barriers, Facilitators and Benefits for Regular Physical Activity and Exercise in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature. *Sports Med*. 2015 Oct;45(10):1401–12. doi: 10.1007/s40279-015-0363-2
 26. Sokka T, Häkkinen A, Kautiainen H, et al. QUEST-RA Group. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan 15;59(1):42–50. doi: 10.1002/art.23255
 27. Majnik J, Csaszar-Nagy N, Böcskei G, et al. Non-pharmacological treatment in difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 29;9:991677. doi: 10.3389/fmed.2022.991677
 28. Brown EL, Gannotti ME, Veneri DA. Including Arts in Rehabilitation Enhances Outcomes in the Psychomotor, Cognitive, and Affective Domains: A Scoping Review. *Phys Ther*. 2022 Apr 1;102(4):pzac003. doi: 10.1093/ptj/pzac003
 29. Садыкова ДА. Теоретические основы танцевально-двигательной терапии. *Studia Culturae*. 2014;(20):143–150. [Sadykova DA. Theoretical foundations of dance movement therapy. *Studia Culturae*. 2014;(20):143–150. (In Russ.)].
 30. Levy FJ. Dance Movement Therapy. A healing art. Reston: American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance; 1988. 354 p.
 31. Ritter M, Low KG. Effects of Dance/Movement Therapy: a meta analysis. *The Arts in Psychotherapy*. 1996;23:249–60.
 32. Meekums B, Karkou V, Nelson EA. Dance movement therapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 19; 2015(2):CD009895. doi: 10.1002/14651858.CD009895.pub2
 33. Karkou V, Meekums B. Dance movement therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 3;2(2):CD011022. doi: 10.1002/14651858
 34. Hui E, Chui BT, Woo J. Effects of dance on physical and psychological well-being in older persons. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009 Jul-Aug;49(1):e45–50. doi: 10.1016/j.archger.2008.08.006. Epub 2008 Oct 5.
 35. Kattenstroth JC, Kolankowska I, Kalisch T, Dinse H. Superior sensory, motor, and cognitive performance in elderly individuals with multi-year dancing activities. *Front Aging Neurosci*. 2010 Jul 21;2:31. doi: 10.3389/fnagi.2010.00031. eCollection 2010.
 36. Орлова НВ, Спирыкина ЯГ, Рудь ИМ и др. Программа «Московское долголетие»: эффективность физической активности при вторичной профилактике артериальной гипертензии. *Медицинский алфавит*. 2020;(21):6–9. [Orlova NV, Spiryakina YG, Rud IM, et al. The Moscow Longevity Program: the effectiveness of physical activity in secondary prevention of hypertension. *Meditinskii alfavit*. 2020;(21):6–9. (In Russ.)].
 37. Veronesi N, Maggi S, Schofield P, Stubbs B. Dance movement therapy and falls prevention. *Maturitas*. 2017 Aug;102:1–5. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.05.004
 38. Merom D, Mathieu E, Cerin E, et al. Social Dancing and Incidence of Falls in Older Adults: A Cluster Randomised Controlled Trial. *PLoS Med*. 2016 Aug 30;13(8):e1002112. doi: 10.1371/journal.pmed.1002112. eCollection 2016 Aug.
 39. Pereira APS, Marinho V, Gupta D, et al. Music Therapy and Dance as Gait Rehabilitation in Patients With Parkinson Disease: A Review of Evidence. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2019 Jan;32(1):49–56. doi: 10.1177/0891988718819858
 40. Губанова ЕН, Федорова НВ, Бриль ЕВ.

- Дансинготерапия при болезни Паркинсона. *Фарматека*. 2017;(18):47-49.
[Gubanova EN, Fedorova NV, Bril EV. Dance therapy for painful Parkinsons. *Farmateka*. 2017;(18):47-49. (In Russ.)].
41. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ и др. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):30-37.
[Lisitsyna TA, Veltishev DYU, Seravina OF, et al. Comparative analysis of anxiety-depressive spectrum disorders in patients with rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):30-37. (In Russ.)].
42. Fischin J, Chehab G, Richter JG, et al. Factors associated with pain coping and catastrophising in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study of the LuLa-cohort. *Lupus Sci Med*. 2015 Nov 12;2(1):e000113. doi: 10.1136/lupus-2015-000113
43. Noreau L, Moffet H, Drolet M, Parent E. Dance-based exercise program in rheumatoid arthritis. Feasibility in individuals with American College of Rheumatology functional class III disease. *Am J Phys Med Rehabil*. 1997 Mar-Apr;76(2):109-13. doi: 10.1097/00002060-199703000-00005
44. Rietveld AB. Dancers' and musicians' injuries. *Clin Rheumatol*. 2013 Apr;32(4):425-34. doi: 10.1007/s10067-013-2184-8
45. Kauther MD, Wedemeyer C, Wegner A, et al. Breakdance injuries and overuse syndromes in amateurs and professionals. *Am J Sports Med*. 2009 Apr;37(4):797-802. doi: 10.1177/0363546508328120
46. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, et al. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. *Br J Sports Med*. 2015 Dec;49(24):1554-7. doi: 10.1136/bjsports-2015-095424
47. Bartels EM, Juhl CB, Christensen R, et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 23;3(3):CD005523. doi: 10.1002/14651858.CD005523.pub3
48. Casilda-Lopez J, Valenza MC, Cabrera-Martos I, et al. Effects of a dance-based aquatic exercise program in obese postmenopausal women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2017 Jul;24(7):768-773. doi: 10.1097/GME.0000000000000841
49. Wołoszyn N, Wisniowska-Szurlej A, Grzegorzczak J, Kwolek A. The impact of physical exercises with elements of dance movement therapy on the upper limb grip strength and functional performance of elderly wheelchair users living in nursing homes — a randomized control trial. *BMC Geriatr*. 2021 Jul 12;21(1):423. doi: 10.1186/s12877-021-02368-7
50. Critchley ML, Ferber R, Pasanen K, Kenny SJ. Injury epidemiology in pre-professional ballet dancers: A 5-year prospective cohort study. *Phys Ther Sport*. 2022 Nov;58:93-99. doi: 10.1016/j.ptsp.2022.10.001

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.06.2023/24.08.2023/29.08.2023

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.

Иллюстрации Белогуровой М.М. выполнены на безвозмездной основе, права на их использование переданы авторам.

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.

The illustrations were provided free of charge by Belogurova M.M., and the rights of use are transferred to the authors.

Матьянова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>

Полищук Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Кондрашева О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3114-5774>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

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

Эффективность и безопасность длительного применения низкомолекулярных гепаринов у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

Середавкина Н.В.¹, Чельдиева Ф.А.¹, Шумилова А.А.¹, Решетняк Т.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

До настоящего времени тактика ведения больных антифосфолипидным синдромом (АФС) с неэффективностью и/или непереносимостью антагонистов витамина К и прямых оральных антикоагулянтов остается спорной. Одной из стратегий терапии стало назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на длительный период.

Цель — оценить эффективность и безопасность длительного лечения НМГ у пациентов с АФС.

Материал и методы. В исследование включено 15 больных (13 женщин и 2 мужчины) с АФС. У 2 из них АФС был изолированным, у 12 сочетался с системной красной волчанкой (СКВ) и у 1 — с СКВ и псориатическим артритом. Средний возраст больных составил 44 ± 12 лет, медиана длительности заболевания — 12 [6; 18] лет. Все пациенты неоднократно находились на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и продолжали амбулаторное наблюдение в клинко-диагностическом центре института

Результаты и обсуждение. Надропарин получали 10 (67%) больных, эноксапарин — 5 (33%). Медиана длительности терапии составила 4 [1; 10] года. Показаниями для назначения НМГ были неэффективность и непереносимость пероральных антикоагулянтов ($n=12$, 100%) и поражение сосудов по типу облитерирующего тромбангиита с развитием хронической артериальной недостаточности, язв и некрозов пальцев стоп ($n=6$, 40%). На фоне терапии у 13 (86%) из 15 пациентов отмечалось клиническое улучшение: заживление язв и некрозов, уменьшение стадии артериальной недостаточности, реканализация тромбов венозного русла. За весь период лечения НМГ рецидив тромбоза возник у 1 больной на фоне недостаточной дозы препарата. Ни в одном случае не было геморрагических осложнений. Другие нежелательные явления, в том числе повышение уровня печеночных аминотрансфераз, остеопороз и тромбоцитопения, также не зафиксированы.

Заключение. Полученные результаты позволяют считать, что долгосрочная терапия НМГ у больных АФС может быть безопасной и эффективной.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; низкомолекулярные гепарины; неэффективность пероральных антикоагулянтов.

Контакты: Наталья Валерьевна Середавкина; n_seredavkina@mail.ru

Для ссылки: Середавкина НВ, Чельдиева ФА, Шумилова АА, Решетняк ТМ. Эффективность и безопасность длительного применения низкомолекулярных гепаринов у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Современная ревматология. 2023;17(5):15–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-15-21

Efficacy and safety of long-term use of low molecular weight heparins in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

Seredavkina N.V.¹, Cheldieva F.A.¹, Shumilova A.A.¹, Reshetnyak T.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

To date, the management of patients with antiphospholipid syndrome (APS) with ineffectiveness and/or intolerance to vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants remains controversial. One of the treatment strategies is the administration of low molecular weight heparins (LMWH) over a long period of time.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of long-term treatment with LMWH in patients with APS.

Material and methods. The study included 15 patients (13 women and 2 men) with APS. In 2 of them APS was isolated, in 12 it was combined with systemic lupus erythematosus (SLE), and in 1 — with SLE and psoriatic arthritis. The mean age of patients was 44 ± 12 years, and the mean duration of disease was 12 [6; 18] years. All patients were repeatedly examined in the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology during hospitalizations and continued outpatient care in the clinical diagnostic center of the Institute.

Results and discussion. Ten (67%) patients received nadroparin, 5 (33%) patients received enoxaparin. The median duration of therapy was

4 [1; 10] years. Indications for the use of LMWH were inefficacy and intolerance of oral anticoagulants ($n=12$, 100%) and vascular involvement such as thromboangiitis obliterans with the development of chronic arterial insufficiency, ulcers and necrosis of the toes ($n=6$, 40%). During therapy, 13 (86%) of 15 patients showed clinical improvement: healing of ulcers and necrosis, reduction in the stage of arterial insufficiency, recanalization of venous blood clots. During the entire treatment period with LMWH, one patient experienced a relapse of thrombosis due to an insufficient dose of the drug. No hemorrhagic complications occurred in any case. Other adverse events, including elevated liver aminotransferases, osteoporosis, and thrombocytopenia, were also not observed.

Conclusion. The results obtained suggest that long-term therapy with LMWH may be safe and effective in patients with APS.

Keywords: antiphospholipid syndrome; low molecular weight heparins; ineffectiveness of oral anticoagulants.

Contact: Natalya Valerievna Seredavkina; n_seredavkina@mail.ru

For reference: Seredavkina NV, Cheldieva FA, Shumilova AA, Reshetnyak TM. Efficacy and safety of long-term use of low molecular weight heparins in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):15–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-15-21

Антифосфолипидный синдром (АФС) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся рецидивирующими тромбозами и патологией беременности в присутствии антифосфолипидных антител (аФЛ). С 1997 г. аФЛ внесены в международные диагностические критерии системной красной волчанки (СКВ). В связи со схожестью клинической картины, течения и тактики ведения «первичного» изолированного АФС (ПАФС) и вторичного АФС на фоне СКВ принято решение не разделять их [1, 2], хотя условное разделение остается.

Основным методом лечения АФС является длительная, иногда пожизненная, антикоагулянтная терапия, при которой стандартом вторичной профилактики тромбозов при АФС считаются антагонисты витамина К (АВК). Их назначение сопряжено с рядом проблем: медленное начало действия, узкое терапевтическое окно, лекарственные и пищевые взаимодействия, необходимость регулярного контроля эффективности и безопасности по международному нормализованному отношению (МНО), сложность подбора МНО из-за полиморфизма генов цитохрома P450 и эпоксидредуктазы витамина К [3].

Прямые оральные антикоагулянты — ПОАК (дабигатран этексилат — ДЭ, — ривароксабан, апиксабан и эдоксабан), несмотря на преимущества, не стали полноценной альтернативой АВК [4, 5]. Противопоказанием для назначения ПОАК при АФС являются артериальные тромбозы, тройная позитивность по аФЛ, асептический эндокардит Либмана—Сакса с исходом в порок сердца или протезированные клапаны сердца [6].

До настоящего времени тактика ведения больных АФС с неэффективностью и/или непереносимостью АВК и ПОАК остается спорной, и одной из предложенных стратегий терапии стало назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на длительный период.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности длительного лечения НМГ у пациентов с АФС.

Материал и методы. В исследование включено 15 больных (13 женщин и 2 мужчин) с АФС. У 2 из них был ПАФС, у 12 — СКВ+АФС и у 1 — СКВ, АФС и псориатический артрит (ПсА). Средний возраст больных составил 44 ± 12 лет, медиана длительности ревматического заболевания (РЗ) — 12 [6; 18] лет. Для верификации диагноза АФС применялись международные классификационные критерии 2006 г. [7]. Для установления диагноза СКВ использовались критерии ACR/SLICC (American College of Rheumatology / Systemic

Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [8]. ПсА верифицирован в соответствии с международными классификационными критериями CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) 2006 г. [9].

Критерии включения: достоверность диагноза АФС и применение НМГ в течении 6 мес и более.

Критерии исключения — беременность и некомплаентность пациентов.

Все пациенты наблюдались в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А.Насоновой). У пациентов были проанализированы клинические, инструментальные и лабораторные данные, критерияльные и некритерияльные признаки АФС (табл. 1). Исследованы мутации клинически значимых генов системы гемостаза (генов II и V факторов свертывания крови), полиморфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, фибриногена, тромбоспондина 4, а также генов ферментов, отвечающих за метаболизм варфарина (генов цитохрома P450 — CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и гена эпоксидредуктазы витамина К — VKORC 1). Риск рецидива тромбоза оценивался по шкале Caprini [10], риск геморрагических осложнений — по шкале HAS-BLED [11].

Анализ терапии антикоагулянтами включал предыдущие антикоагулянтные препараты, показания для перехода на НМГ и длительность лечения НМГ. Для оценки безопасности продолжительного применения НМГ регистрировались признаки кровотечения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), остеопороз, повышение уровня печеночных аминотрансфераз. Кровотечение считалось серьезным, если оно приводило к госпитализации, снижению содержания гемоглобина не менее чем на 20 г/л и/или происходило в критической зоне (внутричерепное, внутриспинальное, перикардальное или забрюшинное). Уменьшение количества тромбоцитов после начала терапии НМГ расценивалось как ГИТ, а через определенное время на фоне терапии НМГ — как отсроченная ГИТ [12].

Лабораторная оценка эффективности и безопасности терапии проводилась по уровню анти-Ха-активности плазмы (анти-Ха), клиническим анализам крови, мочи, коагулограмме, биохимическому анализу крови регулярно 1 раз в месяц и по тесту тромбодинамики при нежелательных явлениях (НЯ). Денситометрия шейки бедра и поясничного отдела позвоночника и исследование уровня витамина D выполнялись до начала терапии и в дальнейшем 1 раз в год.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=15)
Table 1. Characteristics of patients (n=15)

Признак	Значение
ПАФС	2 (13)
СКВ+АФС	12 (80)
СКВ+АФС+ПсА	1 (7)
Пол: женщины/мужчины	13 (87)/ 2 (13)
Возраст, годы, М±SD	44±12
Длительность РЗ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [6; 18]
Тромбозы, в том числе:	14 (93)
артериальные	3 (20)
венозные	2 (13)
сочетанные	9 (60)
Артериальные тромбозы:	
ОНМК	9 (60)
ПНМК	3 (20)
ИМ	0
тромбозы артерий нижних конечностей	4 (27)
Поражение сосудов по типу ОТ	6 (40)
Периферические некрозы и гангрена пальцев кистей и стоп	5 (33)
Хронические трофические язвы голеней	6 (40)
Венозные тромбозы:	
тромбоз глубоких вен нижних конечностей	11 (73)
ТЭЛА	3 (20)
другие локализации	3 (20)
СПП	8/11 (73)
Некритериальные проявления АФС:	
асептический некроз костей	1 (7)
тромбоцитопения	0
мигреноподобная головная боль	3 (20)
ливе́до	15 (100)
остаточные явления асептического эндокардита Либмана—Сакса	2 (13)
Высокопозитивные (>80 GPL) уровни одновременно IgG-аКЛ и IgG-аβ ₂ ГП ₁	3 (20)
Тройная позитивность в анамнезе (до назначения АК)	9 (60)
Клинически значимые тромбофилии (мутации Лейдена и в гене протромбина)	4 (27)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ПНМК — преходящее нарушение мозгового кровообращения; ИМ — инфаркт миокарда; ОТ — облитерирующий тромбангиит; ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий; СПП — синдром потери плода (в числителе — число эпизодов СПП на фоне болезни, в знаменателе — число беременностей на фоне болезни); аКЛ — антитела к кардиолипину; аβ₂ГП₁ — антитела к 2-гликопротеину 1; АК — антикоагулянты.

диана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты. До включения в исследование тромботические осложнения различной локализации регистрировались у 14 из 15 пациентов (см. табл. 1). У 1 пациентки тромбозов не было, диагноз АФС был верифицирован на основании развития эклампсии в родах (с гибелью новорожденного на 5-е сутки после родов) в сочетании с высокой тройной позитивностью по аФЛ.

У 3 (20%) больных с некомплаентностью, трофическими язвами голеней и хронической болезнью почек со снижением азотовыделительной функции в исходе тромботической микроангиопатии почек терапия НМГ была начата в стационаре и продолжена амбулаторно. 12 (80%) пациентам в качестве вторичной профилактики тромбоза был назначен варфарин, у 4 (33%) из них развился рецидив тромбоза на фоне терапевтического интервала МНО и у 3 (25%) — рецидивирующие менометроррагии. У остальных 5 больных отмечались сложности с достижением терапевтического уровня МНО и некомплаентность (2 пациента отказались принимать варфарин).

Из 12 больных, получавших варфарин, 6 сразу были переведены на НМГ, остальным 6 был назначен ДЭ (300 мг/сут, медиана длительности терапии — 15 [12; 18] мес). У 4 из этих 6 больных отмечен рецидив тромбоза (у 2 — ОНМК, у 1 — периферический некроз пальца стопы, у 1 — трофическая язва голени), у 1 — повышение уровня печеночных аминотрансфераз. У 1 пациента с ПАФС, принимавшего ДЭ, развилась токсическая нефропатия на фоне терапии циклоспорином А, который был назначен после трансплантации печени, и ДЭ был заменен на эноксапарин в связи с прогрессирующим снижением азотовыделительной функции почек.

Таким образом, у 3 из 6 больных, получавших ДЭ, он был заменен на НМГ: у 1 пациента с ПАФС и токсической нефропатией, у 1 больного с СКВ+АФС и поражением сосудов по

типу ОТ с множественной гангреной дистальных фаланг пальцев стоп и у 1 пациентки с СКВ+АФС с ОНМК и ОТ. Остальным 3 больным был назначен ривароксабан (20 мг/сут, медиана длительности терапии — 6 [2; 12] мес). У 2 из них на фоне этой терапии возник рецидив тромбоза и у 1 больной — рецидивирующие менометроррагии. В дальнейшем всем пациентам проводилось лечение НМГ. Пациент с трансплантацией печени отказался от длительной терапии

Статистический анализ данных. Применялись методы описательной статистики. Статистическая значимость показателей была определена с вероятностью ложноположительных результатов $p < 0,05$. При описании центральных моментов количественных признаков, имеющих приблизительно нормальное распределение, использовались среднее значение (М) и среднеквадратичное отклонение (SD), при описании признаков, не имеющих нормального распределения, — ме-

Таблица 2. Фармакотерапия АФС (n=15)
Table 2. Pharmacotherapy of APS (n=15)

Показатель	Значение
НМГ: надропарин, эноксапарин	10 (67) 5 (33)
Доза, мл/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]: надропарин эноксапарин	0,9 [0,6; 1,2] 0,8 [0,8; 0,8]
Длительность терапии НМГ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [1; 10]
Достижение терапевтического интервала анти-Ха	13 (87)
Исход терапии НМГ: полное клиническое улучшение частичное клиническое улучшение отсутствие клинического улучшения рецидив тромбоза на фоне лечения НЯ	13 (87) 1 (7) 0 1 (7) 0
Низкая комплаентность (отказ от инъекций НМГ)	1/15 (7)
НЯ на фоне предшествующей терапии таблетированными антикоагулянтами (варфарин): рецидив тромбоза при терапевтическом интервале МНО кровотечения другие	7/12 (40) 4/12 (33) 3/12 (25)
Сложности подбора МНО / некомплаентность больного	5/12 (42)
Длительный прием НМГ по желанию пациента	2 (13)
НЯ на фоне терапии ПОАК: рецидив тромбоза кровотечение тромбоз в сочетании с кровотечением тромбоз в сочетании с повышением уровня печеночных аминотрансфераз	3 (50) 1 (16,6) 1 (16,6) 1 (16,6)
Неэффективность/непереносимость ПОАК в целом	12/12 (100)

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

инъекционным эноксапарином, был переведен на апиксабан и скончался от геморрагического инсульта.

Из 15 больных 10 (67%) получали надропарин подкожно в живот (медиана дозы — 0,9 [0,6; 1,2] мл/сут), еще 5 (33%) — эноксапарин (медиана дозы — 0,8 [0,8; 0,8] мл /сут; табл. 2). Длительность терапии составляла от 6 мес до 20 лет (медиана — 4 [1; 10] года).

Основными показаниями для длительного назначения НМГ были неэффективность и непереносимость пероральных антикоагулянтов (n=12) и поражение сосудов по типу ОТ с развитием хронической артериальной недостаточности, язв и некрозов пальцев стоп (n=6). На фоне терапии НМГ у 13 (87%) из 15 пациентов отмечалось клиническое улучшение: зажили язвы и некрозы, уменьшилась стадия артериальной недостаточности, по данным УЗИ зарегистрирована реканализация тромбов венозного русла.

За весь период лечения НМГ ни у одного пациента не было геморрагических осложнений, повышения уровня печеночных аминотрансфераз и тромбоцитопении. Остеопороз имелся у 3 больных СКВ+АФС. Это были женщины в менопаузе, получавшие глюкокортикоиды по поводу СКВ, у которых остеопороз диагностирован до назначения НМГ.

Терапевтического интервала анти-Ха достигли 13 (87%) из 15 больных. Рецидив тромбоза отмечался только у 1 больной

СКВ+АФС, которая также достигла терапевтического интервала анти-Ха. Особенностью данного случая являются множественные показания к назначению НМГ: развитие рецидивирующих одновременно артериальных и венозных тромбозов различной локализации, поражение сосудов по типу ОТ, множественная гангрена дистальных фаланг пальцев стоп, перенесенный эндокардит Либмана—Сакса с формированием митральной недостаточности 3-й степени, тройная позитивность по аФЛ, рецидивы тромбозов на фоне применения ДЭ и варфарина при целевых значениях МНО. На фоне лечения надропарин 1,2 мл/сут при уровне анти-Ха 0,4 МЕ/мл (норма — 0,1–1,5 МЕ/мл) у этой больной развился тромбоз глубоких вен правой голени, а затем — острый коронарный синдром. Несмотря на достижение терапевтического интервала анти-Ха по данным теста тромбоэластографии отмечалась выраженная гиперкоагуляция, которая характеризовалась повышением скорости роста сгустка до 40 мкм/мин (норма — 20–29 мкм/мин) и размера сгустка до 1365 мкм (норма — 800–1200 мкм), время появления спонтанных сгустков составило 18 мин (в норме сгустки отсутствуют). Показатели нормализовались при повышении дозы надропарина с 0,6 мл (5700 анти-Ха) 2 раза в сутки до 1 мл (9500 анти-Ха) 2 раза в сутки. После коррекции терапии по данным теста тромбоэластографии у больной регистрировалась гипокоагуляция, уровень анти-Ха — 1,9 МЕ/мл

(выше нормы). НЯ, в том числе геморрагических, не отмечалось, пациентка продолжает лечение.

Двое пациентов не достигли терапевтического интервала анти-Ха. У одной больной СКВ+АФС низкий уровень анти-Ха был обусловлен поддерживающей профилактической дозой эноксапарина 0,4 мл/сут. У другой пациентки с ПАФС снижение анти-Ха было связано с множественными локальными НЯ и аккумуляцией препарата в подкожной жировой клетчатке (ПЖК). Пациентка использовала эноксапарин в ампулах, самостоятельно набирала препарат в шприц объемом 2,0 мл и делала подкожные инъекции, в результате чего развивались болезненные плотные инфильтраты ПЖК передней брюшной стенки, и, несмотря на высокую терапевтическую дозу эноксапарина (0,8 мл 2 раза в сутки), уровень анти-Ха был ниже нормы (аккумуляция препарата в ПЖК?). После замены эноксапарина в ампулах на эноксапарин в шприцах-ручках по 0,4 мл 2 раза в сутки был достигнут терапевтический уровень анти-Ха. Новые инфильтраты не образовывались. Тромбозы не рецидивировали. Эпизод не был расценен как НЯ, связанное с НМГ, так как подкожные инфильтраты купировались после замены лекарственной формы одного и того же препарата.

Асептический некроз головки бедра был диагностирован у 1 больной СКВ+АФС (см. табл. 1) уже в ходе терапии надропарином и ассоциировался с высокой кумулятивной дозой глюкокортикоидов. Надропарин не замедлял прогрессирования остеонекроза. Было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава, состояние больной удовлетворительное.

Обсуждение. Данное проспективное исследование эффективности и безопасности длительного применения НМГ у больных АФС показало, что продолжительная терапия НМГ может быть альтернативой варфарину и ПОАК у больных СКВ с АФС в случаях рецидива тромбоза и трудности достижения целевого МНО на фоне применения АВК. Основными показаниями для долговременного назначения НМГ были неэффективность и непереносимость пероральных антикоагулянтов ($n=12$, 80%), некомплаентность больных ($n=9$, 60%) и поражение сосудов по типу ОТ с развитием хронической артериальной недостаточности, язв и некрозов пальцев стоп ($n=6$, 40%).

Случай рецидива тромбоза на фоне лечения НМГ подтверждает выдвинутую нами ранее гипотезу о необходимости поддержания более высокого уровня анти-Ха у пациентов с остаточными явлениями эндокардита Либмана–Сакса и поражением сосудов по типу ОТ при тройной аФЛ-позитивности [13].

Основной метод лечения больных АФС с рецидивирующими тромбозами — длительный, практически пожизненный прием пероральных антикоагулянтов, стандартом которых являются АВК. И хотя эффективность этих препаратов для профилактики венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) доказана, в ряде случаев тромбозы рецидивируют на фоне, казалось бы, достигнутой терапевтической гипокоагуляции по уровню МНО.

В настоящее время нет единого мнения об оптимальном ведении больных АФС с рецидивирующими тромботическими осложнениями, несмотря на достижение гипокоагуляции при МНО от 2 до 3 при использовании АВК, и было предложено несколько стратегий лечения. Один из вариантов — увеличение терапевтического диапазона МНО $>3,0$ [14].

Другие стратегии лечения включают добавление к варфарину ацетилсалициловой кислоты [15], назначение других антиагрегантов, например клопидогрела [16].

Наконец, длительное лечение терапевтическими дозами НМГ представляет собой альтернативу для пациентов с плохим ответом на пероральные антикоагулянты или противопоказаниями к такой терапии [17].

Согласно Российским клиническим рекомендациям и Международным рекомендациям по лечению и профилактике ВТЭО, терапия острого или впервые выявленного тромбоза любой этиологии предполагает парентеральное назначение нефракционированного гепарина (НФГ), НМГ или фондапаринукса в течение не менее 5 первых дней [14]. Тромбозы — не единственное показание для применения НМГ. Пациентам с СКВ и АФС в отсутствие острого тромбоза НМГ или фондапаринукс могут быть назначены в таких клинических ситуациях, как гломерулонефрит, трофические язвы, беременность, поражение сосудов по типу ОТ, проведение больших ортопедических операций [13].

С появлением НМГ гепарин стал менее предпочтителен из-за множества НЯ (высокий риск кровотечения, остеопороз, ГИТ, алоpecia, повышение уровня печеночных аминотрансфераз, подавление синтеза альдостерона, в основном у беременных) и необходимости частого лабораторного мониторинга.

НМГ превосходят НФГ по фармакокинетическим свойствам и имеют значительно лучшее соотношение риск/польза. К преимуществам НМГ относятся отсутствие связывания с циркулирующими и клеточными белками, более предсказуемый дозозависимый эффект, возможность лабораторного контроля по уровню анти-Ха. Из-за более длительного биологического периода полувыведения эффективным является введение НМГ 1 или 2 раза в сутки. Не существует специфических показаний для назначения конкретного антикоагулянта.

Профиль безопасности НМГ позволяет использовать их амбулаторно [18], однако пациенты должны быть готовы самостоятельно вводить препарат подкожно. В амбулаторных условиях НМГ обычно назначают на короткое время, например после госпитализации, в качестве переходного звена к пероральным антикоагулянтам.

Существует множество исследований применения НМГ у беременных с СКВ и/или АФС в течение 9 мес гестации, однако данные о безопасности и эффективности длительного лечения НМГ у небеременных женщин с СКВ и/или АФС крайне скудны.

Эффективность и безопасность продолжительного назначения ингибиторов Ха-фактора ранее были оценены в конкретных группах пациентов с высоким риском одновременно тромбоза и кровотечения [19–21]. При онкологических заболеваниях отмечается более высокая частота кровотечений и рецидивов ВТЭО, и НМГ по сравнению с варфарином зарекомендовали себя как более эффективные и безопасные антикоагулянты для лечения и профилактики рак-ассоциированного тромбоза [19]. Подобные результаты были получены и у пациентов с нестабильной стенокардией [20]. С. J. Glueck и соавт. [21] отметили, что многолетняя (4–16 лет) терапия эноксапарином останавливает прогрессирование асептического некроза головки бедренной кости, ассоциированного с наследственной тромбофилией, за все время наблюдения тромботические и геморрагические НЯ не возникали. Все

описанные выше клинические ситуации (рак-ассоциированный тромбоз, нестабильная стенокардия, асептический некроз кости) могут наблюдаться при СКВ и АФС.

Исследования последних лет показали преимущества НМГ при АФС не только как антикоагулянтов, но и как патогенетически обоснованных препаратов.

М. Frank и соавт. [22] описали новый механизм действия надропарина при АФС, дополняющий его прямое влияние на коагуляционный каскад. Одной из причин гиперкоагуляции при АФС является снижение адгезии клеточных мембран вследствие усиленной микровезикуляции. IgG- $\alpha\beta_2$ ГП1 значительно снижали β_2 ГП1-индуцированную адгезию, что свидетельствует о прямой роли $\alpha\beta_2$ ГП1 в усилении микровезикуляции клеточных мембран при АФС. Терапевтическая концентрация надропарина полностью восстанавливала β_2 ГП1-индуцированную адгезию в присутствии $\alpha\beta_2$ ГП1. Восстановление адгезии между отрицательно заряженными мембранами мононуклеаров в присутствии надропарина может уменьшить образование микровезикул и, таким образом, способствовать повышению эффективности терапии НМГ при АФС [22].

Имеются единичные описания случаев длительного применения НМГ у больных СКВ и АФС. R.L. Bick и J. Rice [23] наблюдали 23 больных АФС, получавших дельтапарин. Длительность терапии составляла 309 дней (10,2 мес). Рецидив тромбоза возник только у 1 больного с комбинированной тромбофилией (АФС + 2 гетерозиготные мутации в генах II и V факторов свертывания крови одновременно). В целом были зафиксированы незначительные обратимые НЯ (эозинофилия, повышение уровня печеночных аминотрансфераз и мочевины легкой степени тяжести).

J.A. Vargas-Hitos и соавт. [19] ретроспективно проанализировали 23 клинических случая достоверного АФС (в 11 из них АФС сочетался с СКВ) на фоне многолетнего применения НМГ. Показанием к назначению НМГ были необходимость долгосрочной вторичной профилактики тромбоза, непереносимость и/или неэффективность терапии варфарином. Средняя продолжительность лечения НМГ – 36 мес. Большинство пациентов получали эноксапарин (n=16, 69%) и были переведены на НМГ с варфарина в основном из-за тромбоза, несмотря на достижение терапевтического интервала

МНО (n=9, 39%). Ни у одного из больных не зафиксировано рецидивов тромбозов и кровотечений. Полное клиническое улучшение отмечалось в 39% (n=9) случаях, частичный эффект – в 48% (n=11), у 13% (n=3) больных положительной динамики не наблюдалось. Остеопороз был зарегистрирован у 23% пациентов, получавших глюкокортикоиды. Авторы пришли к заключению, что долгосрочная терапия НМГ может быть безопасной и эффективной альтернативой варфарину у больных АФС.

O. Gordon и соавт. [24] представили случай неонатального АФС у 9-дневного мальчика, которому был назначен надропарин по поводу тромбоза глубоких вен бедра. Терапия продолжилась 14 мес, отмечена полная реканализация, рецидивы и НЯ отсутствовали.

Интересно наблюдение B.W. Baron и J.M. Baron [25]. Двум пациентам с быстро прогрессирующей симметричной критической ишемией обеих нижних конечностей в результате микроангиопатического АФС была назначена комплексная терапия, включавшая плазмаферез, высокие дозы глюкокортикоидов, фондапаринукс в сочетании с аспирином и мофетила микофеналат. Терапия фондапаринуксом продолжалась 4 года. У обоих пациентов наблюдалась значительная положительная динамика, за все время наблюдения не отмечалось ни одного эпизода тромбоза и кровотечения.

За последние несколько лет знания о патогенезе тромбозов при различных заболеваниях значительно расширились. Одновременно продолжают улучшаться качество и эффективность доступных антитромботических препаратов, а также методов лабораторного контроля терапии. Несмотря на наличие таких стандартных методов, как контроль МНО и анти-Ха, использование глобальных тестов исследования системы гемостаза может занять свою нишу у отдельных пациентов с СКВ и/или АФС. Целесообразен контроль эффективности и безопасности терапии НМГ с помощью одновременного проведения мониторингирования анти-Ха и теста тромбоэластографии, что соответствует современным представлениям о персонализированном лечении [26].

Заключение. Результаты нашего наблюдения за 15 пациентами с рецидивирующими тромбозами позволяют констатировать, что у больных АФС долгосрочная терапия НМГ может быть безопасной и эффективной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС и др. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020;(4):4-21. [Reshetnyak TM, Chel'dieva FA, Nurbaeva KS, et al. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, mechanism of development, therapy issues. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020;(4):4-21. (In Russ.)].
2. Erton ZB, Erkan D. Treatment advances in antiphospholipid syndrome: 2022 update. *Curr Opin Pharmacol*. 2022 Aug;65:102212. doi: 10.1016/j.coph.2022.102212. Epub 2022 May 27.
3. Кондратьева ЛВ, Решетняк ТМ, Патрушева НЛ и др. Влияние полиморфизма цитохрома P450 на эффективность и безопасность терапии варфарином у пациентов с антифосфолипидным синдромом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(4):63-69. [Kondrat'eva LV, Reshetnyak TM, Patrusheva NL, et al. Effect of cytochrome P450 polymorphism on the efficacy and safety of warfarin therapy in patients with antiphospholipid syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2006;44(4):63-69. (In Russ.)].
4. Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):219-226. [Satybalдыеva MA, Reshetnyak TM. New oral anticoagulants in the treatment of antiphospholipid syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(2):219-226. (In Russ.)].
5. Решетняк ТМ, Нурбаева КС. Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме. Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):708–715. [Reshetnyak TM, Nurbaeva KS. Direct oral anticoagulants for antiphospholipid syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(6):708–715. (In Russ.)].
6. Cohen H, Efthymiou M, Isenberg DA. Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(6):1028–39. doi: 10.1111/jth.14017.
7. 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*. 2018 Jun;16(6):1028-1039. doi: 10.1111/jth.14017. Epub 2018 May 13.
8. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86.

- doi: 10.1002/art.34473.
9. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
10. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, et al. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:10760-29619838052. doi: 10.1177/1076029619838052.
11. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user friendly score (HAS BLED) to assess 1 year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18.
12. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3360-3392. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489.
13. Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Сатыбалдыева МА и др. Эффективность и переносимость селективных и неселективных ингибиторов Ха-фактора при антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке: уровень анти-Ха-активности. *Терапевтический архив*. 2019; 91(5):19-25. [Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Satybalдыеva MA, et al. Efficacy and tolerability of selective and non-selective Xa-factor inhibitors in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: the level of anti-Xa-activity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):19-25. (In Russ.)].
14. Кириенко АИ, Панченко ЕП, Андрияшкин ВВ. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. Москва: Планида; 2012. [Kirienko AI, Panchenko EP, Andriyashkin VV. *Venoznyi tromboz v praktike terapevta i khirurga* [Venous thrombosis in the practice of a therapist and surgeon]. Moscow: Planida; 2012].
15. Кондратьева ЛВ, Патрушева НЛ, Патрушев ЛИ и др. Рецидивы тромбозов и геморрагических осложнений у больных с антифосфолипидным синдромом на фоне терапии варфарином и аспирином. *Терапевтический архив*. 2010;82(5):33-39. [Kondrat'eva LV, Patrusheva NL, Patrushev LI, et al. Relapses of thrombosis and hemorrhagic complications in patients with antiphospholipid syndrome during therapy with warfarin and aspirin. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(5):33-39. (In Russ.)].
16. Решетняк ТМ. Лечение антифосфолипидного синдрома: современные стандарты. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016; (1):11-20. [Reshetnyak TM. Treatment of antiphospholipid syndrome: modern standards. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2016;(1):11-20. (In Russ.)].
17. Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Насонов ЕЛ. Низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс в терапии антифосфолипидного синдрома: лабораторный контроль и применение. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2017;(3):12-21. [Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Nasonov EL. Low molecular weight heparins and fondaparinux in the treatment of antiphospholipid syndrome: laboratory control and application. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2017;(3):12-21. (In Russ.)].
18. Grau E, Tenias JM, Real E, et al. Home treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin: Long-term incidence of recurrent venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2001 May;67(1):10-4. doi: 10.1002/ajh.1069.
19. Vargas-Hitos JA, Ateka-Barrutia O, Sangale S, et al. Efficacy and safety of long-term low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1652-4. doi: 10.1136/ard.2011.150268. Epub 2011 May 30.
20. Swahn E, Wallentin L. Low-molecular-weight heparin (Fragmin) during instability in coronary artery disease (FRISC). FRISC Study Group. *Am J Cardiol*. 1997 Sep 4;80(5A):25E-29E. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00486-4.
21. Glueck CJ, Freiberg RA, Wissman R, et al. Long term anticoagulation (4-16 years) stops progression of idiopathic hip osteonecrosis associated with familial thrombophilia. *Adv Orthop*. 2015;2015:138382. doi: 10.1155/2015/138382. Epub 2015 Jan 29.
22. Frank M, Sodin-Semrl S, Rozman B, et al. Effects of low-molecular-weight heparin on adhesion and vesiculation of phospholipid membranes: a possible mechanism for the treatment of hypercoagulability in antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:874-86. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04745.x.
23. Bick RL, Rice J. Long-term outpatient dalteparin (fragmin) therapy for arterial and venous thrombosis: efficacy and safety — a preliminary report. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1999 Oct;5 Suppl 1:S67-71. doi: 10.1177/10760296990050s112.
24. Gordon O, Almagor Y, Fridler D, et al. De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):241-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.003.
25. Baron BW, Baron JM. Four-year follow-up of two patients on maintenance therapy with fondaparinux and mycophenolate mofetil for microthrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2019 Jul;28(8):1003-1006. doi: 10.1177/0961203319851863. Epub 2019 May 24.
26. Середавкина НВ, Чельдиева ФА, Лиля АМ, Решетняк ТМ. Протромботическое состояние при ревматоидном артрите. *Здравоохранение Таджикистана*. 2022; (4):82-91. [Seredavkina NV, Chel'dieva FA, Lila AM, Reshetnyak TM. Prothrombotic condition in rheumatoid arthritis. *Zdravookhranenie Tadzhikistana*. 2022;(4):82-91. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.06.2023/21.08.2023/25.08.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной 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 was prepared within the framework of 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.

Середавкина Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-5781-2964>

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Шумилова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Отдаленные результаты терапии с последовательным применением ритуксимаба и белимумаба у пациентов с системной красной волчанкой

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

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

Цель — оценить эффективность комбинированной терапии с применением ритуксимаба (РТМ) и белимумаба (БЛМ) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) при длительном наблюдении.

Материал и методы. Включено 12 пациентов с достоверной СКВ высокой и средней степени активности. У 9 из них отмечались кожно-суставные проявления, у остальных — поражение почек, периферической нервной системы, васкулит. Пациенты получали РТМ в дозе 500–2000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном, а затем — БЛМ по стандартной схеме 10 мг/кг 1 раз в месяц. Больные были разделены на две группы в зависимости от времени оценки отдаленных результатов. В 1-й группе были проанализированы данные через 7–9 лет ($n=4$), во 2-й — через 2–4 года ($n=8$) после назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Оценивались эффективность и переносимость терапии, активность СКВ, а также дозы пероральных глюкокортикоидов (ГК).

Результаты и обсуждение. На фоне комбинированной терапии через 1 год клинико-иммунологический ответ был получен у 11 из 12 пациентов (медиана SLEDAI-2K исходно — 10 [9,5; 14,5] баллов, через 6 и 12 мес после назначения БЛМ — 4 [2; 6] балла). При назначении ГИБП в первые 2 года болезни пациенты лучше отвечали на терапию, у них наблюдалась более значимая положительная динамика клинико-лабораторных показателей. В последующем терапия БЛМ была ограничена в среднем 2 годами, за это время достигалась стойкая ремиссия. Назначение ГИБП позволило использовать в качестве иницирующей терапии при обострении СКВ средние и низкие дозы ГК с последующим их снижением. Клиническая ремиссия была достигнута и сохраняется у 7 пациентов, обострение в разные сроки после отмены ГИБП возникло у 3, ускользание эффекта — у 1 и результата не получено на фоне комбинированной терапии еще у 1 больного.

Заключение. Наиболее выраженного положительного результата можно ожидать при назначении ГИБП по возможности в максимально ранние сроки после установления диагноза (в первые 2 года болезни). Инфузии БЛМ желательны проводить, согласно рекомендациям, 1 раз в месяц, без длительных перерывов между введениями в течение не менее 2 лет и продолжать до получения стойкого эффекта. Применение низких доз ГК и их отмена — достижимая цель, однако требуется тщательный мониторинг пациентов для выявления ранних симптомов обострения.

Ключевые слова: системная красная волчанка; комбинированная терапия генно-инженерными биологическими препаратами; ритуксимаб; белимумаб.

Контакты: Анна Александровна Меснянкина; a.a.mesnyankina@gmail.com

Для ссылки: Соловьев СК, Меснянкина АА, Асеева ЕА, Никишина НЮ. Отдаленные результаты терапии с последовательным применением ритуксимаба и белимумаба у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2023;17(5):22–28. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-22-28

Long-term results of therapy with sequential use of rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus

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

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

Objective: To evaluate the efficacy of combination therapy with rituximab (RTM) and belimumab (BLM) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) during long-term follow-up.

Material and methods. Twelve patients with definite high- and moderate activity SLE were included in the study. Nine of them had skin and joint manifestations, and the others had renal, peripheral nervous system involvement, and vasculitis. Patients received RTM at a dose of 500–2000 mg with premedication with 6-methylprednisolone and then BLM according to the standard regimen of 10 mg/kg once a month. Patients were divided into two groups according to the timing of assessment of long-term outcomes. In the 1st group, data were evaluated after 7–9 years ($n=4$), and in the 2nd group — after 2–4 years ($n=8$) after the prescription of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). Efficacy and tolerability of therapy, SLE activity, and dose of oral glucocorticoids (GC) were evaluated.

Results and discussion. Against the background of combination therapy, clinical and immunological response was achieved in 11 of 12 patients after one year (median SLEDAI-2K at baseline — 10 [9.5; 14.5] points, 6 and 12 months after administration of BLM — 4 [2; 6] points). When bDMARDs were prescribed in the first two years of the disease, patients responded better to therapy and showed more significant positive dynamics

in clinical and laboratory parameters. Subsequently, BLM therapy was limited to an average of 2 years, during which a stable remission was achieved. Prescribing bDMARDs allowed GC to be used as initial therapy in an exacerbation of SLE in medium and low doses (subsequently further reduced). Clinical remission was achieved and maintained in 7 patients, exacerbation at different time points after discontinuation of bDMARDs occurred in 3 patients, efficacy waned in one patient, and no result was achieved with combination therapy in another patient.

Conclusion. The most pronounced positive result can be expected when a bDMARDs are prescribed as early as possible after diagnosis of SLE (in the first 2 years of the disease). It is advisable to administer BLM infusions as recommended once a month without long breaks between injections for at least 2 years and to continue until a durable effect is achieved. The use of low-dose GC and its discontinuation is an achievable goal, but careful monitoring of patients is needed to detect early symptoms of exacerbation.

Keywords: systemic lupus erythematosus; combination therapy with biologic disease modifying antirheumatic drugs; rituximab; belimumab.

Contact: Anna Aleksandrovna Mesnyankina; a.a.mesnyankina@gmail.com

For reference: Solovyev SK, Mesnyankina AA, Aseeva EA, Nikishina NYu. Long-term results of therapy with sequential use of rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):22–28.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-22-28

Системная красная волчанка (СКВ) — системное ауто-иммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. СКВ является одним из наиболее тяжелых, гетерогенных по клиническим проявлениям и течению заболеваний [1, 2].

Сложные, тонкие взаимосвязи клеточного и гуморального звеньев патогенеза СКВ даже теоретически не предполагают создания единственного лекарственного средства, способного в полной мере контролировать заболевание. В соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target) в основе ведения пациентов с СКВ лежит разработка индивидуальных программ терапии, направленных на достижение ремиссии или низкой активности заболевания с целью предотвращения развития необратимых повреждений внутренних органов, улучшения качества жизни, минимизации дозы и даже отмены глюкокортикоидов (ГК). Одной из таких программ может являться последовательная терапия ритуксимабом (РТМ) и белимумабом (БЛМ), которые используются соответственно в качестве индукционной и поддерживающей терапии. Теоретическим обоснованием для проведения такого лечения являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих препаратов [3–5].

РТМ — химерное моноклональное антитело к трансмембранному белку CD20, который находится на В-клетках практически на всех этапах развития, кроме про-В-клеток и плазматических клеток (ПК). РТМ приводит к деплеции зрелых В-лимфоцитов, но регенерация и синтез иммуноглобулинов резидуальными ПК могут сохраняться [6–8].

БЛМ — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело IgG1-λ, которое специфически связывается с растворимой формой BAFF (B-cell activating factor — В-клеточный активирующий фактор, принадлежит к семейству факторов некроза опухоли) / BlyS (B-lymphocyte stimulator — В-лимфоцитарный стимулятор), тем самым предотвращая связывание BAFF с рецепторами В-клеток, что, в свою очередь, приводит к уменьшению числа наивных и переходных В-клеток с умеренным снижением количества ПК, но не В-клеток памяти. Было показано, что применение анти-BlyS-терапии может способствовать постепенному уменьшению дозы ГК с низким риском обострения заболевания, предотвращая развитие нежелательных явлений (НЯ) [9, 10].

Эффективность комбинированной терапии РТМ и БЛМ имеет иммунологическое обоснование. Хотя РТМ вызывает быструю и почти полную деплецию циркулирующих В-лимфоцитов, относительно высокое число резистентных В-клеток сохраняется в тканях после терапии [7, 8]. БЛМ индуцирует мобилизацию В-клеток из тканей, благодаря чему последние становятся «чувствительными» к РТМ. Кроме того, БЛМ и РТМ могут воздействовать на разные субпопуляции В-лимфоцитов, т. е. такая комбинация охватывает более широкий спектр аутореактивных клеток [11]. Известно, что после применения РТМ увеличивается концентрация BAFF в крови, а повторные курсы приводят к дальнейшему прогрессирующему повышению его уровня, что увеличивает риск рецидива СКВ даже при неполной репопуляции В-клеток. [12, 13]. Это обосновывает целесообразность назначения БЛМ после введения РТМ.

Цель исследования — оценить эффективность комбинированной терапии с применением РТМ и БЛМ у пациентов с СКВ при длительном наблюдении.

Материал и методы. В проспективное исследование включено 12 пациентов (11 женщин и 1 мужчина) с СКВ, соответствовавших диагностическим критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) / ACR (American College of Rheumatology) 2012 г. [14], с высокой и средней степенью активности заболевания по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythromatosus Disease Activity Index в модификации 2K), наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) и подписавших информированное согласие (см. таблицу). У 9 из них имелись преимущественно кожно-суставные проявления, у других — поражение почек, периферической нервной системы, васкулит. Пять пациентов с дебютом СКВ ранее не получали терапию основного заболевания, остальные принимали ГК в дозе от 5 до 60 мг/сут в пересчете на преднизолон.

Назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) было обусловлено высокой активностью заболевания, неэффективностью ГК и иммунодепрессантов, а также наличием сопутствующих заболеваний, ограничивающих возможность применения стандартной терапии. Всем больным проведена комбинированная терапия. Исходно вводился РТМ в дозе 500–2000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном от 0,25 до 1 г внутривенно капельно, а затем назначался БЛМ по стандартной схеме — 10 мг/кг 1 раз в месяц. Терапия БЛМ у 9 больных была начата через

Характеристика больных СКВ (n=12)
Characteristics of patients with SLE (n=12)

N	Длительность СКВ, годы	Оценка результата	Клинические проявления							Иммунологические проявления		повышение уровня АТ к де-ДНК		SLEDAI-2K	ГК, мг/сут	ММФ	Длительность терапии БЛМ, годы	Результат, достигнутый к настоящему времени
			К	А	Э	С	ВН	НС	В	Г	снижение уровня С3, С4	уровня АТ к де-ДНК						
1. 2	Исходно	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10	10	—	—	5	Текущее обострение
	Через 1 год	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	4	7,5	—	—		
	В настоящее время	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	10	25	—	—		
2. 0	Исходно	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10	7,5	—	—	3	Клиническая ремиссия
	Через 1 год	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	5	—	—		
	В настоящее время	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	5	—	—		
3. 7	Исходно	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	8	15	—	—	4	Ускользание эффекта
	Через 1 год	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	4	10	—	—		
	В настоящее время	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	6	15	—	—		
4. 12	Исходно	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	11	15	—	—	0,5	Низкая эффективность комбинированной терапии, перевод на РТМ
	Через 1 год	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	8	7,5	—	—		
	В настоящее время	—	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	4	5	—	—		
5. 0	Исходно	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	28	60	+	+	2	Ремиссия
	Через 1 год	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1,25	+	+		
	В настоящее время	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	0	—	—		
6. 0	Исходно	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	14	10	+	+	2	Ремиссия
	Через 1 год	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	0	+	+		
	В настоящее время	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	0	+	+		
7. 17	Исходно	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	10	10	—	—	2	Клиническая ремиссия
	Через 1 год	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	4	5	—	—		
	В настоящее время	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	2	0	—	—		
8. 0	Исходно	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	13	0	—	—	2	Клиническая ремиссия
	Через 1 год	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	2	0	—	—		
	В настоящее время	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	3	0	—	—		
9. 16	Исходно	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10	15	—	—	2	Клиническая ремиссия
	Через 1 год	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	4	2,5	—	—		
	В настоящее время	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2,5	—	—		
10. 14	Исходно	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	20	2,5	+	+	0,6	Текущее обострение
	Через 1 год	—	—	—	+	+	+	+	+	—	—	—	6	2,5	+	+		
	В настоящее время	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	10	6,25	+	+		
11. 0	Исходно	—	+	+	—	—	—	—	—	+	+	+	8	10	—	—	0,5	Клиническая ремиссия
	Через 1 год	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	7,5	—	—		
	В настоящее время	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	2	5	—	—		
12. 0	Исходно	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12	0	—	—	1	Текущее обострение
	Через 1 год	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	4	0	—	—		
	В настоящее время	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—	6	5	—	—		

Примечание. (+) — наличие, (—) — отсутствие признака; К — кожные проявления (эритема, алопеция); А — артрит, артралгии; Э — энантема; С — серозит; НС — поражение нервной системы; В — васкулит; Г — гематологические нарушения.

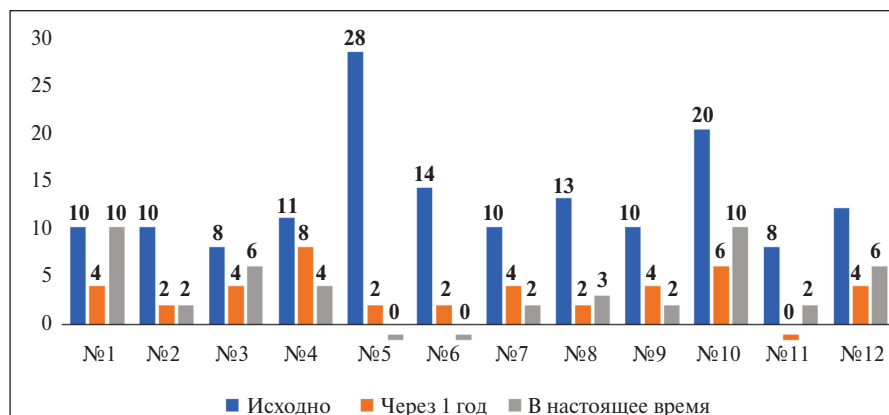


Рис. 1. Динамика индекса SLEDAI-2K, баллы
Fig. 1. Dynamics of the SLEDAI-2K index, points

1–4 мес, у 3 — через 5–7 мес после первого введения PTM. Пациентов обследовали исходно и через 6–12 мес. Далее они были разделены на две группы в зависимости от времени оценки отдаленных результатов. В 1-й группе (n=4, пациенты № 1–4) результаты анализировались через 7–9 лет после назначения ГИБП, во 2-й (n=8, пациенты № 5–12) — через 2–4 года.

Для оценки результатов использовали индекс SLEDAI-2K [15], а также индекс обострения SFI (SELENA Flare Index — умеренное, тяжелое обострение) [16].

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и программы Statistica. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$ [17]. Применялись методы описательной статистики.

Результаты. На фоне комбинированной терапии ГИБП через 1 год клинико-иммунологический ответ был получен у 11 из 12 пациентов (исходно медиана SLEDAI-2K составляла 10 [9,5; 14,5] баллов, через 12 мес после назначения БЛМ она снизилась до 4 [2; 6] баллов; $p < 0,008$; рис. 1). Отмечалось также постепенное уменьшение уровня антител (АТ) к двуспиральной ДНК (дс-ДНК): исходно его медиана достигала 101 [36; 200] Ед/мл, через 1 год — 29 [13; 112] Ед/мл; $p < 0,044$ (норма — 0–20 Ед/мл). Медиана концентрации С3 через 1 год после применения PTM увеличилась с 0,58 [0,39; 0,78] до 0,79 [0,71; 0,88] г/л; $p < 0,034$ (норма — 0,9–1,8 г/л), С4 — с 0,087 [0,047; 0,1] до 0,14 [0,12; 0,18] г/л; $p < 0,01$ (норма — 0,1–0,4 г/л).

В группе больных, у которых терапия ГИБП была начата 7–9 лет назад (n=4), наблюдались различные результаты. У 2 пациентов (№1, 2) без поражения почек с длительностью заболевания менее 2 лет отмечался стойкий положительный эффект комбинированной терапии. После применения PTM у одного из них (№1) зарегистрирована постинфузионная реакция в виде высыпаний на коже туловища, что не привело к утрате эффекта на фоне лечения БЛМ. Через 1 год после начала наблюдения индекс SLEDAI-2K снизился с 15 до 4 баллов. Пациент продолжал лечение БЛМ 5 лет с удовлетворительной переносимостью, однако ввиду нерегулярного применения ГИБП и последующей его отмены из-за отсутствия в аптечной сети зарегистрирован рецидив СКВ через 6 мес после последнего введения БЛМ, в настоящее время

проводится коррекция терапии. Вторая больная (№2) получала БЛМ 3 года, достигнута стойкая клинико-лабораторная ремиссия заболевания, в связи с чем препарат был отменен. В течение 5 последующих лет она принимала метилпреднизолон по 4 мг/сут и гидроксихлорохин (ГКХ), SLEDAI-2K составлял 2 балла за счет незначительной гипоккомplementемии.

Еще одна больная (№3) с кожно-суставным синдромом до назначения ГИБП наблюдалась у ревматологов около 7 лет. Получала средние и высокие дозы ГК, однако попытки снижения дозы преднизолона <15 мг/сут приводили к усилению эритематозных высыпаний в области лица, декольте, спи-

ны, верхних и нижних конечностей, возникновению энантемы неба (SLEDAI-2K — 8 баллов). Назначение иммуносупрессантов также не увенчалось успехом ввиду возникновения в разное время аллергических реакций, в том числе на метотрексат, микофенолата мофетил (ММФ), циклофосфан (ЦФ), ГКХ. Это послужило поводом для назначения ГИБП через 7 лет после дебюта заболевания. На тот момент пациентка продолжала прием ГК по 15 мг/сут. На 7-е сутки после введения PTM отмечался гриппоподобный синдром, который купировался без дополнительной терапии в течение 3–4 дней. Последующее применение БЛМ через 3 мес после инфузии PTM не сопровождалось НЯ. На фоне терапии отмечались нормализация иммунологических маркеров СКВ и уменьшение выраженности клинических проявлений, что позволило снизить дозу ГК с 15 до 7,5 мг/сут. Тем не менее нерегулярное применение БЛМ (частые пропуски и удлинение времени между введениями) провоцировало обострение кожно-слизистых проявлений СКВ через 1 мес после инфузии препарата, а в последующем зарегистрировано ускользание эффекта терапии. Запланировано лечение анифролумабом, который представляет собой человеческое моноклональное антитело, блокирующее активность интерферона I типа [18].

У четвертой пациентки (№4) эффективность комбинированной терапии PTM и БЛМ была низкой. Эта больная с длительностью СКВ более 10 лет ранее уже получала высокие дозы пероральных ГК, пульс-терапию 6-метилпреднизолоном (суммарно 12 г). На первый план выступали преимущественно проявления дисплазии соединительной ткани с формированием артропатии Жакку, множественные повреждения сухожильно-связочного аппарата, SLICC / индекс повреждения (ИП) [19] составлял 5 баллов, что привело к стойкой утрате трудоспособности. Показанием для назначения ГИБП послужило наличие, несмотря на проводимую ранее терапию, артрита, кожно-слизистых изменений, гематологических и иммунологических нарушений. Лечение PTM в дозе 500 мг с последующим переходом через 4 мес на БЛМ позволило снизить дозу пероральных ГК, однако полного купирования боли в суставах и кожных проявлений СКВ спустя 1 год после начала комбинированной терапии достигнуть не удалось (SLEDAI-2K — 8 баллов). Пациентка переведена на PTM, который она получает 1 раз в 6 мес с удовлетворительной переносимостью и эффективностью, на фоне лечения сохраняется низкая активность заболевания.

Во 2-й группе отдаленные результаты оценены у 8 пациентов через 2–4 года. У 5 из них (№5, 6, 8, 11 и 12) на момент включения в исследование был дебют СКВ, у остальных длительность заболевания составляла 14–17 лет. Через 1 год после начала наблюдения ответ на терапию достигнут у всех больных. В последующем стойкая клиническая ремиссия зафиксирована у больных, длительно получавших БЛМ (2 года и более), что позволило безопасно отменить не только ГИБП, но и пероральные ГК у 3 больных (№5, 6, 7). Двое из них имели признаки волчаночного нефрита (ВН) в дебюте, в связи с чем они получали ММФ.

Больной (№7) с длительностью заболевания более 17 лет в связи наличием ВН, кожно-суставных проявлений и высокой иммунологической активностью неоднократно назначались ЦФ (суммарно 11,6 г), ММФ, РТМ (суммарно 9 г), высокие дозы ГК, включая пульс-терапию. Однако у пациентки наблюдались практически ежегодные обострения, сопровождавшиеся стойкими, длительно сохраняющимися эритематозными высыпаниями и артритом. За время болезни у нее сформировались необратимые органические повреждения (аваскулярный некроз плечевых и тазобедренных суставов). Это предопределило перевод больной на комбинированную терапию: РТМ в дозе 2000 мг с последующим введением БЛМ, который пациентка получала в течение 2 лет с выраженным положительным результатом. С 2019 г. новых обострений не зарегистрировано, полностью купированы клинические проявления СКВ, больная самостоятельно отменила ГК более 6 мес назад. В настоящее время медикаментозное лечение не проводится.

Больная (№10) с активным ВН после инфузии РТМ 1000 мг получала БЛМ в течение полугода. Последующее обращение в клинику НИИР им. В.А. Насоновой было затруднено из-за начала пандемии COVID-19. Пациентка наблюдалась по месту жительства, терапия ГИБП не проводилась. Продолжала принимать ММФ, ГК, тем не менее отмечалось прогрессирование клинических симптомов СКВ, включая ВН.

У больной (№11) с дебютом СКВ длительность комбинированной терапии составляла менее 1 года, однако удалось достигнуть хорошего ответа на лечение, который сохранялся в течение 2 лет даже после отмены ГИБП.

В таблице представлены данные о длительности заболевания, терапии ГИБП, дозах ГК у каждого пациента, получавшего комбинированную терапию.

Обсуждение. Уже первые сообщения о возможности применения и эффективности последовательной терапии РТМ и БЛМ при СКВ у отдельных больных [20] вызвали интерес к такой схеме лечения. Полученные позитивные результаты стали основанием для проведения крупных клинических исследований, целью которых являлись изучение клинико-иммунологической эффективности терапии, возможности достижения и поддержания низкой активности и длительной ремиссии, оценка стероидсберегающего эффекта, безопасности, выявление предикторов ответа на терапию. В настоящее время проводится несколько крупных клинических исследований, включая BEAT LUPUS

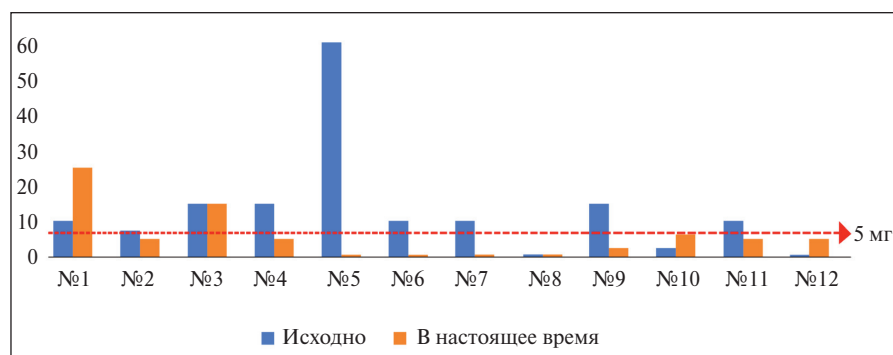


Рис. 2. Динамика дозы пероральных ГК (в пересчете на преднизолон), мг/сут
Fig. 2. Dynamics of the oral GC dose (in prednisone equivalent), mg/day

(ISRNCTN47873003) [21] и CALIBRATE (NCT02260934) [22] у пациентов с ВН, а также BLISS BELIEVE [23], SYNBIoSe [24], посвященные изучению эффективности комбинированной терапии.

Т. Краај и соавт. [25] опубликовали данные о применении комбинированной терапии РТМ и БЛМ у 16 пациентов с ВН. Показано, что она приводит к значимой деpleции и замедлению репопуляции В-клеток, сокращению концентрации различных аутоантител. Позже авторами были представлены данные II фазы исследования SYNBIoSe [26]. На фоне терапии клинический эффект был достигнут в 10 из 15 случаев. Отсутствие ответа зарегистрировано у 2 пациентов с ВН, обострение — у 3. Авторы считают, что, глубокая деpleция CD20-В-клеток и исходно более высокие показатели BAFF могут быть предикторами эффективности комбинированной терапии ГИБП. Результаты исследований CALIBRATE [22] и BEAT LUPUS [21] также подтверждают данные о более медленной репопуляции В-клеток на фоне двойной терапии. Подчеркнуто отсутствие различий с группой плацебо по частоте развития НЯ. С клинической точки зрения, введение РТМ обеспечивает быстрое купирование активности заболевания. Последующее применение БЛМ позволяет достигнуть минимальной активности и ремиссии СКВ. Кроме того, БЛМ выполняет роль «подушки безопасности» для успешного снижения дозы и даже отмены пероральных ГК.

Наше исследование показало высокую эффективность комбинированной терапии у большинства больных СКВ. Такая схема позволила использовать средние и низкие дозы ГК в качестве иницилирующей терапии СКВ и их безопасное снижение в динамике (рис. 2).

Данные литературы об увеличении концентрации BlyS через 3–4 мес после введения РТМ могут являться основанием для более раннего назначения анти-BlyS терапии (БЛМ). Поскольку нарастание уровня BlyS ассоциируется с ранним обострением [13], целесообразно проведение инфузии БЛМ в первые 3 мес после последнего введения РТМ, что может предупредить обострение СКВ. Кроме того, представляется перспективным изучение концентрации BlyS на разных этапах последовательной терапии ГИБП с целью выявления потенциальных кандидатов для такого лечения, определения оптимального временного интервала для его назначения, длительности применения и оценки эффективности БЛМ.

Наши пациенты, которые начали получать ГИБП в первые 2 года после дебюта СКВ, лучше отвечали на терапию. Продолжительность лечения БЛМ была ограничена в среднем 2 годами без утраты эффекта при дальнейшем динамическом

наблюдении. У этих пациентов нам удалось не только безопасно отменить ГИБП, но и ограничиться минимальными дозами пероральных ГК и даже прекратить гормональную терапию у части больных без рецидива СКВ.

У 5 пациентов (№3, 4, 7, 9 и 10) с длительностью заболевания от 7 до 17 лет были получены различные результаты. У 2 из них (№7, 9) достигнута клиническая ремиссия, доза ГК была безопасно снижена. У этих пациентов ответ на терапию ГИБП был полным, инфузии БЛМ регулярными, переносимость лечения хорошей, что, вероятно, предопределило положительный результат.

Ускользание эффекта и рецидив СКВ наблюдалось у 2 больных (№1, 3) с постинфузионной реакцией на РТМ и нерегулярными инъекциями БЛМ. У больной №3 значимый эффект отсутствовал. Клиническая картина была представлена преимущественно дисплазией соединительной ткани, артропатией Жакку, множественными повреждениями сухожильно-связочного аппарата. Вероятно, такой субтип СКВ является наименее подходящим для последовательной терапии РТМ и БЛМ. Еще у одной пациентки (№12) получен положительный результат при комбинированной терапии, однако БЛМ использовался лишь 1 год; в настоящее время SLEDAI-2K составляет 6 баллов.

Таким образом, вопрос о целесообразности применения комбинированной терапии, а также о сроке назначения БЛМ следует решать индивидуально, в зависимости от длительности СКВ, характера течения заболевания, ответа на терапию, динамики клинко-лабораторных данных в процессе наблюдения за больным. Кроме того, выбор тактики лечения должен проводиться с учетом имеющегося у пациента фенотипа СКВ. Так, назначение комбинированной терапии ГИБП может быть оправдано при наличии активного ВН [27]. В нашем наблюдении ответ на терапию был достигнут у 2 (№5, 6) из 3 пациентов с ВН, индекс SLEDAI-2K у них равен 0. У третьей пациентки (№10), хотя и произошло снижение SLEDAI-2K с 20 до 6 баллов, стойкого положительного эффекта достичь не удалось в связи с отменой ГИБП. Поражение почек при СКВ является серьезной патологией, требующей быстрой и эффективной терапии, а также регулярного

мониторинга для предупреждения рецидива и оценки динамики активности болезни. Комбинированное применение ГИБП позволяет добиться этих целей благодаря ежемесячному обращению пациента.

Терапия ГК была полностью отменена у 4 больных (№5, 6, 7, 8), 3 из которых продолжали прием ГКХ и 1 — ММФ по 1000 мг/сут.

Итак, комбинированная терапия позволяет:

- быстро купировать обострения заболевания благодаря применению РТМ;
- поддерживать достигнутое улучшение, способствуя дальнейшему снижению активности заболевания и риска обострения в результате использования БЛМ;
- добиваться положительной динамики лабораторных маркеров активности СКВ (АТ к дс-ДНК, С3, С4);
- быстрее снижать дозу и ограничивать продолжительность применения ГК, уменьшая риск развития необратимых органических повреждений.

Требуется тщательный мониторинг (не реже 1 раза в 3 мес) на этапах проведения терапии ГИБП и после ее отмены с целью выявления раннего обострения или неэффективности лечения. Возможно рассмотрение вопроса о назначении минимальной эффективной дозы пероральных ГК в дебюте заболевания, а при достижении стойкой ремиссии — об их полной отмене.

Заключение. Таким образом, оптимальный результат комбинированной терапии (РТМ+БЛМ) может быть получен при максимально раннем ее назначении (в первые 2 года болезни). Терапию БЛМ желательно проводить, согласно рекомендациям, 1 раз в месяц, без длительных перерывов между введениями, не менее 2 лет и по возможности продолжать ее длительно, до наступления стойкого эффекта. Вопрос о более коротком сроке применения БЛМ может рассматриваться у пациентов с хорошим ответом на терапию, отсутствием инфузионных реакций после применения РТМ с учетом динамики клинко-лабораторных данных. Применение низких доз ГК и их отмена — вполне достижимая цель, однако требуется тщательный мониторинг пациентов для выявления ранних симптомов обострения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immuno-pathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382(9894):819-31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X.
2. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39.
3. Parra Sanchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Mar; 8(3):146-157. doi: 10.1038/s41584-021-00739-3. Epub 2022 Jan 17.
4. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2344-2358. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X. Epub 2019 Jun 6.
5. Соловьев СК, Асеева ЕА, Зоткин ЕГ и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):218-221. [Soloviev SK, Aseeva EA, Zotkin EG, et al. Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2019;57(2):218-221 (In Russ.).]
6. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010 Apr;47(2):115-23. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.011.
7. Townsend MJ, Monroe JG, Chan AC. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: an updated perspective. *Immunol Rev*. 2010 Sep;237(1):264-83. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00945.x.
8. Rehnberg M, Amu S, Tarkowski A, et al. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R123. doi: 10.1186/ar2789. Epub 2009 Aug 17.
9. Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling. *Semin Immunol*. 2006 Oct;18(5):263-75. doi: 10.1016/j.smim.2006.04.006. Epub 2006 Aug 17.
10. Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan; 62(1):201-10. doi: 10.1002/art.27189.
11. Ramanujam M, Wang X, Huang W, et al. Similarities and differences between selective and nonselective BAFF blockade in murine SLE. *J Clin Invest*. 2006 Mar;116(3):724-34. doi: 10.1172/JCI26385. Epub 2006 Feb 16.
12. Cambridge G, Isenberg DA, Edwards JC, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response. *Ann Rheum Dis*.

- 2008 Jul;67(7):1011-6. doi: 10.1136/ard.2007.079418. Epub 2007 Oct 25.
13. Carter LM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013 Oct;65(10):2672-9. doi: 10.1002/art.34074.
14. 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.
15. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288-91.
16. Petri M, Buyon J, Kalunian K, et al. Revision of the SELENA Flare Index. *Arthritis Rheum.* 2009;60(Suppl):16-21.
17. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с.
18. Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. *Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica* [Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica Application Package]. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p.].
18. Lee YH, Song GG. Anifrolumab for the treatment of active systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2021 Dec;80(10):988-994. doi: 10.1007/s00393-020-00928-7. Epub 2020 Nov 20.
19. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
20. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369. Epub 2014 Sep 8.
21. Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, et al; BEAT-LUPUS Investigators. Effectiveness of Belimumab After Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2021 Dec;174(12):1647-1657. doi: 10.7326/M21-2078. Epub 2021 Oct 26.
22. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02260934>
23. Teng YKO, Bruce IN, Diamond B, et al. Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol. *BMJ Open.* 2019 Mar 20;9(3):e025687. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025687.
24. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03747159>
25. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2018 Jul;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003. Epub 2018 Apr 7.
26. Kraaij T, Arends EJ, van Dam LS, et al. Long-term effects of combined B-cell immunomodulation with rituximab and belimumab in severe, refractory systemic lupus erythematosus: 2-year results. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jul 23;36(8):1474-1483. doi: 10.1093/ndt/gfaa117.
27. Асеева ЕА, Лиля АМ, Соловьев СК и др. Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Современная ревматология. 2022;16(5):13-21.
- [Aseeva EA, Lila AM, Soloviev SK, et al. Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(5):13-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-13-21

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.05.2023/27.07.2023/30.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» №1021051402790-6.

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

The article was prepared within the framework of the basic scientific topic "Study of immunopathology, diagnosis and therapy in the early stages of systemic rheumatic diseases" №1021051402790-6.

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

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

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

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

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

Взаимосвязь полиморфизмов генов *IRF5* (rs2004640), *STAT4* (rs7574865) и *TNFAIP3* (rs6920220, rs2230926) с синдромом Шегрена и его осложнением – MALT-лимфомой

Гусева И.А.¹, Торгашина А.В.¹, Хван Ю.И.¹, Крылов М.Ю.¹, Самаркина Е.Ю.¹,
Коновалова Н.В.², Варламов Д.А.²

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

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 127550, Москва, Тимирязевская ул., 42

Появляется все больше данных, подтверждающих вклад не-HLA-генетических маркеров в предрасположенность к развитию синдрома Шегрена (СШ) и его тяжелого осложнения – MALT-лимфомы.

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизмов генов *IRF5* (rs2004640), *STAT4* (rs7574865) и *TNFAIP3* (rs6920220, rs2230926) с предрасположенностью к развитию СШ и MALT-лимфомы.

Материал и методы. В исследование включено 80 больных СШ (основная группа) и 103 индивида без аутоиммунной патологии (контрольная группа), сопоставимых по полу и возрасту с больными основной группы. У 16 пациентов была выявлена MALT-лимфома. Генотипирование полиморфизмов генов *IRF5* (rs2004640), *STAT4* (rs7574865), *TNFAIP3* (rs6920220, rs2230926) выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных аллель-специфических зондов, меченных различными флуоресцентными метками.

Результаты и обсуждение. Распределение генотипов и аллелей гена *STAT4* статистически значимо различалось в основной и контрольной группах ($p=0,0005$ и $p=0,0001$ соответственно). Наличие гомозиготного генотипа ТТ повышало риск развития СШ более чем в 8 раз по сравнению с генотипами TG+GG (отношение шансов, ОШ 8,2; 95% доверительный интервал, ДИ 2,5–30,0; $p=0,0001$). Полиморфизм гена *TNFAIP3* rs2230926 также был ассоциирован с риском развития СШ: наличие генотипа TG значимо повышало вероятность возникновения СШ по сравнению с генотипом ТТ (ОШ 6,4; 95% ДИ 1,2–44,3; $p=0,01$). Наличие MALT-лимфомы было ассоциировано с полиморфизмом rs6920220 гена *TNFAIP3*. У 10 (62,5%) из 16 больных с MALT-лимфомой имелся хотя бы один минорный аллель А (АА+ГА), в то время как при отсутствии MALT-лимфомы хотя бы один минорный аллель А обнаружен лишь в 32,8% случаев (ОШ 3,4; 95% ДИ 1,1–10,7; $p=0,03$). Кроме того, была выявлена взаимосвязь генотипа rs7574865 ТТ гена *STAT4* с риском развития при СШ тяжелой лейкопении, которая у носителей генотипа ТТ встречалась значимо чаще, чем у лиц с генотипом GG+GT (ОШ 4,9; 95% ДИ 1,7–14,4; $p=0,004$). Полиморфизм гена *IRF5* (rs2004640) не был ассоциирован ни с риском развития СШ, ни с его клиническими проявлениями.

Заключение. Полиморфизмы rs7574865 гена *STAT4*, rs6920220, rs2230926 гена *TNFAIP3* связаны с риском развития либо СШ, либо его тяжелых осложнений – MALT-лимфомы и лейкопении.

Ключевые слова: болезнь Шегрена; синдром Шегрена; MALT-лимфома; лейкопения; генетические полиморфизмы; *STAT4* rs7574865; *TNFAIP3* rs6920220; *TNFAIP3* rs2230926; *IRF5* rs2004640.

Контакты: Ирина Анатольевна Гусева; irrgus@yandex.ru

Для ссылки: Гусева ИА, Торгашина АВ, Хван ЮИ, Крылов МЮ, Самаркина ЕЮ, Коновалова НВ, Варламов ДА. Взаимосвязь полиморфизмов генов *IRF5* (rs2004640), *STAT4* (rs7574865) и *TNFAIP3* (rs6920220, rs2230926) с синдромом Шегрена и его осложнением – MALT-лимфомой. Современная ревматология. 2023;17(5):29–35. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-29-35

Association of *IRF5* (rs2004640), *STAT4* (rs7574865), and *TNFAIP3* (rs6920220, rs2230926) gene polymorphisms with primary Sjögren's syndrome and its complication, MALT-lymphoma

Guseva I.A.¹, Torgashina A.V.¹, Khvan J.I.¹, Krylov M.Yu.¹, Samarkina E.Yu.¹,
Konovalova N.V.², Varlamov D.A.²

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

²Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²42, Timiryazevskaya Street, Moscow, 127550, Russia

In recent years, more and more data have emerged confirming the contribution of non-HLA genetic markers to the predisposition to the development of Sjögren's syndrome (SS) and its severe complication, MALT-lymphoma.

Objective: to study the association of polymorphisms of IRF5 (rs2004640), STAT4 (rs7574865), and TNFAIP3 (rs6920220, rs2230926) genes with predisposition to the development of SS and MALT-lymphoma.

Materials and methods. The study included 80 patients with SS and 103 individuals in the control group. Sixteen patients were diagnosed with MALT-lymphoma. Genotyping of polymorphisms of IRF5 (rs2004640), STAT4 (rs7574865), TNFAIP3 (rs6920220, rs2230926) genes was performed by real-time polymerase chain reaction using original allele-specific probes labeled with different fluorescent labels.

Results and discussion. The distribution of genotypes and alleles of the STAT4 gene differed statistically significantly in the study and control groups of patients ($p=0.0005$ and $p=0.0001$, respectively). The presence of the homozygous TT genotype increased the risk of developing SS more than eightfold compared to TG+GG genotypes (odds ratio, OR=8.2; 95% confidence interval, CI 2.5–30.0; $p=0.0001$). The polymorphism of the TNFAIP3 rs2230926 gene was also associated with the risk of developing SS: the presence of the TG genotype significantly increased the probability of developing SS compared to the TT genotype (OR 6.4; 95% CI 1.2–44.3; $p=0.01$). The development of MALT-lymphoma was associated with the rs6920220 polymorphism of the TNFAIP3 gene. In 10 out of 16 patients with MALT-lymphoma (62.5%) at least one minor A allele (AA+GA) was detected, while in patients without MALT-lymphoma only in 32.8% of patients at least one minor A allele was detected (OR=3.4, CI 1.1–10.7; $p=0.03$). In addition, a correlation was found between the rs7574865 TT genotype of the STAT4 gene and the risk of developing severe leukopenia in SS, which was significantly more frequent in carriers of the TT genotype than in individuals with the GG+GT genotype (OR 4.9; 95% CI 1.7–14.4; $p=0.004$). Polymorphism of the IRF5 gene (rs2004640) was not associated with risk of developing SS or with clinical manifestations of the disease.

Conclusion. Polymorphisms rs7574865 of STAT4 gene, rs6920220, rs2230926 of TNFAIP3 gene are associated either with the risk of developing SS or with severe complications of the disease, MALT-lymphoma and leukopenia.

Keywords: primary Sjögren's syndrome; Sjögren's syndrome; MALT-lymphoma; leukopenia; genetic polymorphisms; STAT4 rs7574865; TNFAIP3 rs6920220; TNFAIP3 rs2230926; IRF5 rs2004640

Contact: Irina Anatolievna Guseva; irrgus@yandex.ru

For reference: Guseva IA, Torgashina AV, Khvan JI, Krylov MYu, Samarkina EYu, Kononova NV, Varlamov DA. Association of IRF5 (rs2004640), STAT4 (rs7574865), and TNFAIP3 (rs6920220, rs2230926) gene polymorphisms with primary Sjögren's syndrome and its complication, MALT-lymphoma. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):29–35. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-29-35

Синдром Шегрена (СШ) — хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся формированием воспалительных инфильтратов в экзокринных железах с развитием их деструкции и выраженной функциональной недостаточности. Основным клиническим проявлением СШ является сухой синдром, приводящий при отсутствии адекватной терапии к тяжёлым осложнениям на поздних стадиях заболевания. У части пациентов развиваются системные внежелёзные изменения, такие как васкулит, интерстициальное заболевание лёгких, поражение почек, нервной системы, глаз и др. [1, 2]. СШ может протекать как самостоятельное, единственное аутоиммунное заболевание (первичный СШ, или болезнь Шегрена) либо развиваться на фоне другой аутоиммунной патологии, включая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку и др. (вторичный СШ).

СШ является вторым по частоте после РА системным аутоиммунным заболеванием, его распространённость в общей популяции — около 0,5%, соотношение женщин и мужчин — 9:1. Женщины заболевают преимущественно в период перименопаузы [2].

По сравнению с общей популяцией у пациентов с СШ значительно повышен риск развития В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), особенно В-клеточной лимфомы с вовлечением лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue, MALT), которая поражает около 5–10% пациентов и приводит к повышению их смертности [3–5].

Механизмы развития СШ до конца не выяснены, однако, исходя из современной патогенетической модели, взаимо-

действие генетических, эпигенетических особенностей и факторов окружающей среды вызывает значительные аутоиммунные нарушения и вовлечение в патологический процесс различных органов и систем [6–9].

Важные методические подходы к пониманию генетических особенностей, лежащих в основе сложных, мультифакторных заболеваний, включают ассоциативные исследования и более редкие семейные исследования. Ассоциативные исследования обычно сосредоточены на конкретных генетических областях с изучением генов-кандидатов (исследования «случай-контроль») либо в них используется непредвзятый подход, реализуемый в крупномасштабных или полногеномных работах (genome-wide association study, GWAS).

В семейных исследованиях показано, что около трети пациентов с СШ имеют родственников с другим заболеванием соединительной ткани [10]. В частности, у близнецов риск развития СШ выше, чем у лиц со спорадическим СШ [11].

Еще в 70-е годы XX в. была выявлена выраженная связь антигенов системы HLA и СШ [12, 13]. Впоследствии установлено, что гены/антигены HLA тесно взаимосвязаны не только с предрасположенностью к развитию СШ, но и с продукцией аутоантител к Ro/SSA и La/SSB. Подробно этот вопрос освещен в обзоре L.Y. Teos и I. Alevizos [14].

В проведенных в последние 10 лет исследованиях «случай-контроль» и геномных исследованиях выявлено значительное число генов, вовлеченных в патогенез СШ. Их можно подразделить на две основные группы. К первой группе относятся гены, связанные с сигнатурой интерферона (ИФН): регуляторный фактор ИФН 5 (IRF5), преобразователь сигнала

и активатор транскрипции 4 (*STAT4*), ген интерлейкина 12A (*IL12A*) и рецептора 3, запускающего естественную цитотоксичность (*NCR3*). Во вторую группу входят гены, регулирующие функцию В- и Т-клеток, включая ген киназы В-лимфоцитов (*BLK*), фактора активации В-клеток (*BAFF*), транскрипционного фактора В-клеток 1 (*EBF1*), фактора транскрипции Π (*GTF2I*), хемокинового рецептора С-Х-С типа 5 (*CXCR5*), члена суперсемейства фактора некроза опухоли (ФНО) 4 (*TNFSF4*), белка 3, индуцируемого ФНО α (*TNFAIP3*), TNFAIP3-взаимодействующего белка 1 (*TNIP1*), лимфотоксина α (*LTA*), хемокина CCL11, кодирующего синтез эотаксина [15–17].

Учитывая относительно небольшой размер нашей выборки пациентов с СШ и его осложнением (МАЛТ-лимфомой), для настоящего исследования были выбраны полиморфизмы генов, наиболее значимо ассоциированные с риском развития не только СШ (*IRF5*, *STAT4*, *TNFAIP3*), но и МАЛТ-лимфомы (*TNFAIP3*).

Цель исследования — изучить взаимосвязь полиморфизмов генов *IRF5* (rs2004640), *STAT4* (rs7574865) и *TNFAIP3* (rs6920220, rs2230926) с предрасположенностью к развитию СШ и МАЛТ-лимфомы.

Материал и методы. В исследование включено 80 больных СШ, соответствовавших критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. (основная группа) [18], наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2020–2022 гг. У 16 из них была выявлена МАЛТ-лимфома. Среди больных преобладали женщины (95%). Средний возраст пациентов составил $48,5 \pm 14,7$ года, медиана длительности заболевания до включения в исследование — 7 [3; 12] лет. Средний возраст появления первых клинических признаков СШ — $39,5 \pm 15,7$ года.

Преимущественно железистое поражение наблюдалось у 33 (41,3%) пациентов, остальные 47 (58,7%) имели системные проявления, включая интерстициальное поражение легких ($n=10$), тяжелую полиневропатию ($n=4$), артрит ($n=11$). Высокая активность заболевания с гиперпротеинемией, гипергаммаглобулинемией, геморрагическими высыпаниями отмечалась в 19 (23,8%) случаях. Тяжелое поражение глаз с эпителиопатией роговицы сформировалось у 24 (30,0%) больных. Высокая активность по ESSDAI (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index) наблюдалась у 11 (13,8%) пациентов, средняя — у 18 (22,5%), низкая — у 51 (63,8%). У 23 (28,7%) больных течение СШ сопровождалось глубокой лейкопенией со снижением числа лейкоцитов до $<3000/\text{мкл}$, у 5 (6,3%) — криоглобулинемией.

У 21 (26,3%) пациента СШ сочетался с другими иммуновоспалительными заболеваниями, включая РА ($n=9$), системную склеродермию ($n=4$), идиопатические воспалительные миопатии ($n=3$), кожный псориаз ($n=2$), аутоиммунный гепатит ($n=1$), саркоидоз с поражением легких ($n=1$), гипокплементарный васкулит ($n=1$). Больным этой подгруппы установлен диагноз вторичного СШ.

У 16 (20,0%) пациентов течение СШ сопровождалось развитием ЛПЗ — экстра nodальной лимфомы маргинальной зоны МАЛТ-типа с поражением больших слюнных желез (МАЛТ-лимфомы). Во всех случаях она проявлялась стойким увеличением размеров пораженной железы; выполнялась инцизионная биопсия с гистологической верификацией

ЛПЗ. Диагноз МАЛТ-лимфомы устанавливался на основе патологоанатомического исследования биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов в морфологических лабораториях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Необходимо отметить, что наша выборка была намеренно дополнена пациентами с МАЛТ-лимфомой (20%): 16 (9,5%) таких больных были специально отобраны для данного исследования из общей выборки 168 пациентов с СШ.

У всех больных при поступлении в клинику были взяты образцы венозной крови в пробирки с К2 ЭДТА (4 мл), которые хранились в замороженном виде при -70°C до момента выделения ДНК и проведения генотипирования полиморфизмов генов *IRF5* (rs2004640), *STAT4* (rs7574865) и *TNFAIP3* (rs6920220, rs2230926). Контрольной группой для молекулярно-генетического исследования служили 103 здоровых донора крови без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных. Данные о распределении генотипов полиморфизма rs6920220 гена *TNFAIP3* в контрольной группе ($n=309$) использованы из опубликованной нами ранее статьи [19].

ДНК выделена из образцов крови с помощью коммерческих наборов «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквенс-специфических праймеров и проб, меченных различными флюоресцентными метками (НПК «Синтол», Россия). Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе «ДТпрайм» (ООО «ДНК-Технология»). Генотипирование выполнялось согласно инструкции фирмы-изготовителя наборов.

Статистический анализ проводился с использованием статистической программы SPSS v.17.0. и программы EpiInfo v.7.2. Использовались методы параметрической и непараметрической обработки результатов. Для вариабельностей с нормальным распределением были подсчитаны средние величины (М) и среднеквадратичные отклонения (SD), для сравнения двух выборок использовался t -критерий. При ассиметричном распределении вариабельностей данные были представлены как медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й процентиля]). Для сравнения двух независимых выборок применяли критерий Манна–Уитни, трех и более независимых выборок — критерий Краскела–Уоллиса.

Соответствие наблюдаемых распределений частот генотипов теоретически ожидаемым по уравнению Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия независимости χ^2 Пирсона. Различия в распределении генотипов между группами определяли по величине критерия независимости χ^2 . Если в таблице сопряженности хотя бы одно число было менее 5, использовали поправку Йейтса. Для оценки меры риска развития болезни или любого параметра как дихотомической переменной (есть признак, нет признака) вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) посредством логистического регрессионного анализа. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Всеми пациентами было подписано информированное согласие.

Результаты. Демографические и клинико-лабораторные показатели больных СШ представлены в табл. 1.

Анализ взаимосвязи «случай-контроль». Распределение частот генотипов исследованных полиморфизмов генов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$), следовательно, все рассматриваемые в исследовании полиморфизмы могли быть включены в анализ данных.

Анализ распределения генотипов и аллелей изученных полиморфизмов генов представлен в табл. 2.

Как видно из табл. 2, распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* статистически значимо различалось в основной группе и в контроле. Статистический анализ показал, что наличие гомозиготного минорного генотипа ТТ повышает риск развития СШ более чем в 8 раз по сравнению с генотипами TG+GG (ОШ 8,2; 95% ДИ 2,5–30,0; $p = 0,0001$). В то же время гомозиготный генотип «дикого типа» GG (наиболее часто встречающийся в популяции) является протективным и ассоциируется с меньшей частотой СШ, чем генотипы TG+TT (ОШ 0,24; 95% ДИ 0,2–0,7; $p = 0,002$).

Взаимосвязь полиморфизма rs6920220 гена *TNFAIP3* с предрасположенностью к развитию СШ не выявлена.

Другой полиморфизм гена *TNFAIP3*, rs2230926, несмотря на очень редко встречавшийся в контроле аллель G только в гетерозиготном состоянии (TG), был ассоциирован с более высоким риском развития СШ, чем гомозиготный генотип ТТ (ОШ 6,4; 95% ДИ 1,2–44,3; $p = 0,01$).

Взаимосвязь СШ и полиморфизма rs2004640 гена *IRF5* не обнаружена.

Мы также провели дополнительный анализ распределения генотипов и аллелей исследованных полиморфизмов генов в выборке больных СШ, из которой был исключен 21 пациент с вторичным СШ, имевший другие аутоиммунные заболевания. При обследовании оставшихся 59 пациентов с первичным СШ были получены результаты, аналогичные представленным в табл. 2. Риск развития СШ при отсутствии других аутоиммунных заболеваний был повышен для полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* (ОШ 7,2; 95% ДИ 2,1–27,6; $p = 0,001$) и для полиморфизма rs2230926 гена *TNFAIP3* (ОШ 7,5; 95% ДИ 1,4–53,0; $p = 0,01$). Таким образом, полиморфизмы генов *STAT4* (rs7574865) и *TNFAIP3* (rs2230926) являются маркерами риска развития СШ.

Анализ взаимосвязи «генотип-фенотип». Был проведен анализ взаимосвязи генотипов полиморфизмов исследуемых генов с рядом демографических и клинических показателей у больных СШ: возрастом начала заболевания и на момент включения в исследование, активностью заболевания, формой

Таблица 1. Характеристика больных СШ
Table 1. Characteristics of patients with SS

Показатель	Значение
Пол: женщины/мужчины, n	76/4
Возраст на момент включения в исследование, годы, $M \pm SD$	48,5 $\pm$ 14,7
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [3; 12]
Аутоантитела, n (%):	
АНФ	80 (100)
Ro/SSA	30 (37, 5)
Ro/SSA+La/SSB	37 (46, 3)
IgM-РФ	40 (50,0)
Форма заболевания, n (%):	
преимущественно железистая	33 (41,3)
с системными проявлениями	47 (58,7)
Активность по ESSDAI, n (%):	
высокая	11 (13,7)
средняя	18 (22,5)
низкая	51 (63,8)
Поражение глаз, n (%)	24 (30,0)
Лейкопения, n (%)	23 (28,7)
MALT-лимфома, n (%)	16 (20,0)
Вторичный СШ, n (%)	21 (26,3)

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор; IgM-РФ – IgM-ревматоидный фактор.

СШ (преимущественно железистая или с системными проявлениями), наличием аутоантител, MALT-лимфомы, артрита, поражения глаз, лейкопении.

Распределение генотипов сравнивалось внутри группы пациентов с СШ, а также при СШ и в контрольной группе. В результате были выявлены ассоциации полиморфизмов rs6920220 гена *TNFAIP3* с MALT-лимфомой (табл. 3) и rs7574865 гена *STAT4* с лейкопенией (табл. 4).

У носителей хотя бы одного минорного аллеля А (GA+AA) MALT-лимфома развивалась более чем в 3 раза чаще, чем у носителей гомозиготного генотипа «дикого типа» GG (см. табл. 3). При наличии данного полиморфизма риск развития MALT-лимфомы был повышен также по сравнению с группой контроля.

Минорный гомозиготный генотип ТТ являлся маркером, предрасполагающим к развитию тяжелой лейкопении как внутри группы больных СШ, так и при сравнении с контрольной группой доноров крови, о которых известно, что они не страдали выраженной лейкопенией. Более того, было выявлено, что генотип ТТ повышает риск развития лейкопении при СШ по сравнению с контрольной группой (ОШ 4,6; 95% ДИ 1,2–19,0; $p = 0,02$).

Обсуждение. Наиболее убедительные ассоциации не-HLA-генов с СШ были обнаружены в исследованиях генов-кандидатов более 10 лет назад и связаны с областями генов *IRF5* и *STAT4* [20–22]. Оба этих гена участвуют в передаче сигналов ИФН.

Не исключено, что пусковым фактором развития СШ может стать вирусная инфекция, которая индуцирует выработку ИФН типа I, а имеющаяся у некоторых индивидов генетическая предрасположенность способствует длительной активации системы ИФН. Полиморфные варианты гена

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов генов *IRF5*, *STAT4* и *TNFAIP3*, n (%)
Table 2. Frequencies of genotypes and alleles of polymorphisms of *IRF5*, *STAT4* and *TNFAIP3* genes, n (%)

Генотипы/аллели	Основная группа	Контрольная группа	p
<i>IRF5</i> (rs2004640):			
	n=80	n=103	
GG	16 (20,0)	28 (27,2)	0,4
GT	40 (50,0)	51 (49,5)	
TT	24 (30,0)	24 (23,3)	
	2n*=100	2n*=206	
G	72 (45,0)	107 (51,9)	0,2
T	88 (55,0)	99 (48,1)	
<i>STAT4</i> (rs7574865):			
	n=80	n=103	
GG	32 (40,0)	65 (63,1)	0,00005
GT	28 (35,0)	34 (33,0)	
TT	20 (25,0)	4 (3,9)	
	2n*=160	2n*=206	
G	92 (57,5)	164 (79,6)	0,0001
T	68 (42,5)	42 (20,4)	
TT vs GT+GG	20 (25,0)	4 (3,9)	0,001
	60 (75,0)	99 (96,1)	
<i>TNFAIP3</i> (rs6920220):			
	n=80	n=309	
GG	49 (61,3)	209 (67,6)	0,45
GA	28 (35,0)	86 (27,9)	
AA	3 (3,8)	14 (4,5)	
	2n*=160	2n*=618	
G	126 (78,8)	504 (81,6)	0,5
A	34 (21,2)	114 (18,4)	
<i>TNFAIP3</i> (rs2230926):			
	n=80	n=103	
TT	71 (88,8)	101 (98,1)	0,01
TG	9 (11,2)	2 (1,9)	
GG	0	0	
	2n*=160	2n*=206	
T	151 (94,4)	204 (99,0)	0,01
G	9 (5,6)	2 (1,0)	

Примечание. 2n* — число хромосом у исследованных лиц.

IRF5 могут предрасполагать к усилению передачи сигналов ИФН за счет конститутивной экспрессии генов, индуцируемых ИФН, или индукции выработки ингибиторов, снижающих функциональную активность в сигнальных путях ИФН. При вирусной инфекции *IRF5* способствует транскрипции ИФН α и других провоспалительных цитокинов, включая субъединицу р40 интерлейкина (ИЛ) 12, ИЛ6 и ФНО α [23].

STAT4 также является критическим фактором транскрипции, участвующим в передаче сигналов, вызываемых ИФН типов I и II. Он необходим для развития Th1-клеток из наивных CD4+ Т-клеток и продукции ИФН γ в ответ на ИЛ12 [24, 25].

В нашем исследовании выявлена связь полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* (гомозиготного генотипа ТТ) с высоким риском развития СШ в российской популяции, причем эта связь прослеживалась как в общей группе 80 больных СШ, так и в подгруппе из 59 пациентов с СШ без других аутоиммунных болезней. Кроме того, была установлена сильная взаимосвязь этого же генотипа с риском развития выраженной и стойкой лейкопении (уровень лейкоцитов <3000/мкл). Наши данные об ассоциации полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* как с риском развития СШ, так и с предрасположенностью к лейкопении у больных СШ согласуются с сообщениями других авторов [21, 26–28].

В то же время, в отличие от французских исследователей, мы не обнаружили связи между полиморфизмом rs2004640 гена *IRF5* и СШ [29]. Возможно, это обусловлено, во-первых, меньшей численностью российской выборки больных СШ и, во-вторых, невыраженной ассоциацией этого полиморфизма с СШ во французской когорте.

Наше исследование подтвердило вклад гена *TNFAIP3* в предрасположенность к развитию и самого заболевания, и его осложнения — MALT-лимфомы.

Ген *TNFAIP3*, как и гены *IRF5* и *STAT4*, является генным локусом, связанным с рядом аутоиммунных заболеваний, в том числе с СШ [30–32]. Кроме того, полиморфизм rs2230926 гена *TNFAIP3* ассоциирован с MALT-лимфомой [30, 33, 34].

Ген *TNFAIP3* кодирует белок A20, фермент с убиквитинирующей активностью, который играет важную роль в регуляции воспаления в сигнальном пути NF- κ B. Белок A20 содержится в низких концентрациях в большинстве клеток, но быстро индуцируется после активации NF- κ B, действуя как негативный регулятор воспаления и апоптоза [35, 36]. Эксперименты на мышах показали, что A20 важен для выживания и нормального развития, поскольку мыши с дефи-

Таблица 3. Распределение частот генотипов полиморфизма rs6920220 гена *TNFAIP3* в группах больных СШ с MALT-лимфомой (MALT+), без MALT-лимфомы (MALT-) и в контрольной группе, n (%)
Table 3. Distribution of genotype frequencies of the rs6920220 polymorphism of the *TNFAIP3* gene in groups of SS patients with MALT lymphoma (MALT+), without MALT lymphoma (MALT-) and in the control group, n (%)

Генотипы/аллели	Больные СШ		Контрольная группа	ОШ [95% ДИ]	ОШ [95% ДИ]
	MALT+ (n=16)	MALT- (n=64)	(n=309)	MALT+ vs MALT-	MALT+ vs контроль
GG	6 (37,5)	43 (61,2)	209 (67,6)		
GA+AA	10 (62,5)	21 (32,8)	100 (32,4)	3,4 [1,1; 10,7], p=0,035	3,5 [1,1; 11,1], p=0,03

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Распределение частот генотипов полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* в группах больных СШ с лейкопенией (лейкопения+), без лейкопении (лейкопения-) и в контрольной группе, n (%)
 Table 4. Distribution of genotype frequencies of the *STAT4* gene rs7574865 polymorphism in groups of SS patients with leukopenia (leukopenia+), without leukopenia (leukopenia-) and in the control group, n (%)

Генотипы/ аллели	Больные СШ лейкопения+ (n=23)	Больные СШ лейкопения- (n=57)	Контрольная группа (n=103)	ОШ [95% ДИ] лейкопения+ vs лейкопения-	ОШ [95% ДИ] лейкопения+ vs контроль
GG+GT	12 (52,2)	48 (84,2)	99 (96,1)		
TT	11 (47,8)	9 (15,8)	4 (3,9)	4,9 [1,7–14,4], p=0,004	22,7 [5,5–102,7], p=0,03

цитом A20 не могут регулировать индуцированную ФНО активацию NF-κB. Они рано умирают из-за мультиорганный воспаления и кахексии в результате чрезмерной ФНО-индуцированной активации NF-κB [37].

Настоящая работа имеет некоторый недостаток, связанный с относительно небольшой выборкой пациентов с СШ и маленькой выборкой больных СШ с MALT-лимфомой, что может являться причиной недостаточной мощности исследования. Вероятно, поэтому наши данные об ассоциации двух полиморфизмов (rs6920220 и rs2230926) гена *TNFAIP3* не совпадают с данными литературы. Так, в зарубежных источниках полиморфизм rs2230926 соотносится с MALT-лимфомой, в нашем же исследовании этот полиморфизм оказался связанным с риском развития СШ.

И наоборот, по имеющимся в литературе сведениям, полиморфный маркер rs6920220 ассоциирован с предрасположенностью к развитию СШ, а в настоящем исследовании он является маркером риска развития MALT-лимфомы. Все это диктует необходимость выполнения молекулярно-генетических исследований при СШ на большей выборке больных.

Заключение. Проведенное в российской популяции молекулярно-генетическое исследование выявило взаимосвязь полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с высоким риском развития СШ и выраженной лейкопенией; полиморфизм rs2230926 гена *TNFAIP3* также был ассоциирован с предрасположенностью к СШ, а полиморфизм rs6920220 – с тяжелым осложнением болезни (MALT-лимфомой).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена: Руководство для врачей. Москва: Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова; 2013. 600 с.
[Safonova TN, Vasil'ev VI, Likhvantseva VG. *Sindrom Shegrena: Rukovodstvo dlya vrachei* [Sjögren's Syndrome: A Guide for Physicians]. Moscow: Lomonosov Moscow State University; 2013. 600 p.]
2. Negrini S, Emmi G, Greco M, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022 Feb;22(1):9-25. doi: 10.1007/s10238-021-00728-6.
3. Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН и др. MALT-лимфомы при болезни Шегрена. Терапевтический архив. 2006;78(1):45-52.
[Vasil'ev VI, Probatova NA, Tupitsin NN, et al. MALT-lymphomas in Sjögren's disease. *Tерапевтический архив*. 2006;78(1):45-52. (In Russ.)]
4. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM, et al. 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.
5. Johnsen SJ, Brun JG, Gøransson LG, et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 May;65(5):816-21. doi: 10.1002/acr.21887.
6. Nezos A, Mavragani CP. Contribution of Genetic Factors to Sjögren's Syndrome and Sjögren's Syndrome Related Lymphomagenesis. *J Immunol Res*. 2015;2015:754825. doi: 10.1155/2015/754825. Epub 2015 Oct 15.
7. Björk A, Mofors J, Wahren-Herlenius M, et al. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med*. 2020 May;287(5):475-492. doi: 10.1111/joim.13032.
8. Bombardieri M, Argyropoulou OD, Ferro F, et al. One year in review 2020: pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):3-9.
9. Thorlacius GE, Björk A, Wahren-Herlenius M, et al. Genetics and epigenetics of primary Sjögren syndrome: implications for future therapies. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 May;19(5):288-306. doi: 10.1038/s41584-023-00932-6.
10. Reveille JD, Wilson RW, Provost TT, et al. Primary Sjögren's syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. *Ann Intern Med*. 1984 Dec;101(6):748-56. doi: 10.7326/0003-4819-101-6-748.
11. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial Risk of Sjögren's Syndrome and Co-aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families: A Nationwide Population Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jul;67(7):1904-12. doi: 10.1002/art.39127.
12. Gershwin ME, Terasaki PI, Graw R, Chused TM. Increased frequency of HL-A8 in Sjögren's syndrome. *Tissue Antigens*. 1975 Nov;6(5):342-6. doi: 10.1111/j.1399-0039.1975.tb00653.x.
13. Chused TM, Kassan SS, Opelz G. Sjögren's syndrome associated with HLA Dw3. *N Engl J Med*. 1977 Apr 21;296(16):895-7. doi: 10.1056/NEJM197704212961602.
14. Teos LY, Alevizos I. Genetics of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2017 Sep;182:41-47. doi: 10.1016/j.clim.2017.04.018.
15. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1284-92. doi: 10.1038/ng.2792.
16. Harris VM, Scofield RH, Sivils KL, et al. Genetics in Sjögren's syndrome: where we are and where we go. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 May-Jun;37 Suppl 118(3):234-239.
17. Thorlacius GE, Björk A, Wahren-Herlenius M, et al. Genetics and epigenetics of primary Sjögren syndrome: implications for future therapies. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 May;19(5):288-306. doi: 10.1038/s41584-023-00932-6.
18. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017

- Jan;76(1):9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571.
19. Гусева ИА, Демидова НВ, Сорока НЕ и др. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(1);21-30.
- [Guseva IA, Demidova NV, Soroka NE, et al. Investigation of polymorphisms of candidate genes of the immune response as risk markers for the development of rheumatoid arthritis and the production of autoantibodies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1);21-30. (In Russ.)].
20. Eriksson P, Brun JG, Wang C, et al. Additive effects of the major risk alleles of IRF5 and STAT4 in primary Sjögren's syndrome. *Genes Immun*. 2009 Jan;10(1):68-76. doi: 10.1038/gene.2008.94.
21. Korman BD, Alba MI, Le JM, et al. Variant form of STAT4 is associated with primary Sjögren's syndrome. *Genes Immun*. 2008 Apr;9(3):267-70. doi: 10.1038/gene.2008.1.
22. Li H, Ice JA, Lessard CJ, Sivits KL. Interferons in Sjögren's Syndrome: Genes, Mechanisms, and Effects. *Front Immunol*. 2013 Sep 20;4:290. doi: 10.3389/fimmu.2013.00290.
23. Takaoka A, Yanai H, Kondo S, et al. Integral role of IRF-5 in the gene induction programme activated by Toll-like receptors. *Nature*. 2005 Mar 10;434(7030):243-9. doi: 10.1038/nature03308.
24. Watford WT, Hissong BD, Bream JH, et al. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev*. 2004 Dec;202:139-56. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00211.x.
25. Kaplan MH. *STAT4*: a critical regulator of inflammation in vivo. *Immunol Res*. 2005; 31(3):231-42. doi: 10.1385/IR:31:3:231.
26. Palomino-Morales RJ, Diaz-Gallo LM, Witte T, et al. Influence of STAT4 polymorphism in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):1016-9. doi: 10.3899/jrheum.091007. Epub 2010 Apr 1.
27. Gestermann N, Mekinian A, Comets E, et al. *STAT4* is a confirmed genetic risk factor for Sjögren's syndrome and could be involved in type 1 interferon pathway signaling. *Genes Immun*. 2010 Jul;11(5):432-8. doi: 10.1038/gene.2010.29. Epub 2010 Jun 10.
28. Colafrancesco S, Ciccacci C, Priori R, et al. STAT4, TRAF3IP2, IL10, and HCP5 Polymorphisms in Sjögren's Syndrome: Association with Disease Susceptibility and Clinical Aspects. *J Immunol Res*. 2019 Feb 10; 2019:7682827. doi: 10.1155/2019/7682827.
29. Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, et al. Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):3989-94. doi: 10.1002/art.23142.
30. Ciccacci C, Latini A, Perricone C, et al. TNFAIP3 Gene Polymorphisms in Three Common Autoimmune Diseases: Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Primary Sjögren Syndrome-Association with Disease Susceptibility and Clinical Phenotypes in Italian Patients. *J Immunol Res*. 2019 Aug 27;2019:6728694. doi: 10.1155/2019/6728694.
31. Khatri B, Tessneer KL, Rasmussen A, et al. Genome-wide association study identifies Sjögren's risk loci with functional implications in immune and glandular cells. *Nat Commun*. 2022 Jul 27;13(1):4287. doi: 10.1038/s41467-022-30773-y.
32. Nezos A, Gkioka E, Koutsilieris M, et al. TNFAIP3 F127C Coding Variation in Greek Primary Sjögren's Syndrome Patients. *J Immunol Res*. 2018 Dec 19;2018:6923213. doi: 10.1155/2018/6923213.
33. Nocturne G, Tarn J, Boudaoud S, et al. Germline variation of *TNFAIP3* in primary Sjögren's syndrome-associated lymphoma. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):780-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207731. Epub 2015 Sep 2.
34. Velissari A, Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, et al. Genetic polymorphisms and risk of MALT lymphoma in Greek population. *Curr Res Transl Med*. 2022 May;70(2):103330. doi: 10.1016/j.retram.2021.103330.
35. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol*. 2009 Aug;30(8):383-91. doi: 10.1016/j.it.2009.05.007. Epub 2009 Jul 28.
36. Zhang M, Peng LL, Wang Y, et al. Roles of A20 in autoimmune diseases. *Immunol Res*. 2016 Apr;64(2):337-44. doi: 10.1007/s12026-015-8677-6.
37. Lee EG, Boone DL, Chai S, et al. Failure to regulate TNF-induced NF-κB and cell death responses in A20-deficient mice. *Science*. 2000 Sep 29;289(5488):2350-4. doi: 10.1126/science.289.5488.2350.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.07.2023/12.09.2023/16.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

The investigation has been conducted within the framework of government task scientific topic №1021051402790-6.

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

Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Хван Ю.И. <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>

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

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

Коновалова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4316-1077>

Варламов Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-7004-981X>

Динамика глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка и уровня биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты или ингибиторы Янус-киназ

Горбунова Ю.Н.¹, Кириллова И.Г.¹, Попкова Т.В.¹, Диатроптов М.Е.¹,
Невретдинов Т.И.², Лиля А.М.^{1,3}

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва;

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

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

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

Цель исследования — изучить динамику глобальной продольной деформации миокарда (ГПДМ) по данным эхокардиографии (метод speckle tracking) и уровня биомаркеров крови (NT-proBNP, растворимого ST2 — pST2) у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне 12-месячной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или ингибиторами Янус-киназ.

Материал и методы. В исследование включено 50 пациентов с РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR 2010 г. (84% — женщины, медиана возраста — 51,0 [40,0; 59,0] год, длительности РА — 4,5 [3,0; 14,0] года, DAS28 — 5,7 [5,2; 6,4] балла). 78% больных были позитивны по IgM-ревматоидному фактору, 66% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). На момент включения в исследование 38% больных получали метотрексат, 38% — лефлуномид, 10% — сульфасалазин, 12% — гидроксихлорохин, 70% — глюкокортикоиды, 82% — нестероидные противовоспалительные препараты. У 60% больных в анамнезе наблюдалась недостаточная эффективность двух и более базисных противовоспалительных препаратов. После обследования всем пациентам назначены ГИБП или ингибиторы Янус-киназ. 38% больных получали ингибиторы фактора некроза опухоли α , 50% — анти-В-клеточную терапию, 4% — ингибиторы интерлейкина 6, 2% — блокаторы стимуляции Т-лимфоцитов, 6% — ингибиторы Янус-киназ. Все пациенты обследованы до назначения ГИБП и после 12 мес лечения. Проведены эхокардиография — тканевая доплерография и оценка методом speckle tracking ГПДМ левого желудочка (ЛЖ); определение в сыворотке крови уровня NT-proBNP, pST2. Нормальная концентрация NT-proBNP составляет <125 нг/мл, pST2 — <17,65 нг/мл. В группу контроля вошли 20 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Больные РА и лица контрольной группы не имели сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты и обсуждение. После 12 мес терапии ГИБП ГПДМ ЛЖ увеличилась, частота снижения показателей ГПДМ ЛЖ уменьшилась на 47% ($p < 0,05$). Также отмечалось уменьшение индексированного конечно-систолического объема левого предсердия. У больных РА выявлен более высокий сывороточный уровень NT-proBNP и pST2 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Изменение уровня NT-proBNP в сыворотке крови больных РА после 12 мес терапии было статистически незначимым ($p = 0,5$). Через 12 мес терапии у пациентов с РА уровень pST2 в сыворотке снизился по сравнению с исходным ($p < 0,01$); отмечены прямые корреляции Δ уровня pST2 с Δ DAS28, Δ уровней СРБ и АЦЦП. У больных РА с сохраняющейся умеренной/высокой активностью заболевания после 12 мес терапии определялись более высокие уровни систолического артериального давления и NT-proBNP, более низкие фракция выброса (ФВ) ЛЖ и значения ГПДМ ЛЖ, чем у больных с ремиссией/низкой активностью РА. Различий в ФВ ЛЖ, размерах ЛЖ, индексе массы миокарда ЛЖ, уровне NT-proBNP между группами не обнаружено. Выявлены отрицательные корреляции Δ ГПДМ ЛЖ с Δ СОЭ и Δ pST2.

Заключение. У больных РА снижение активности заболевания на фоне лечения таргетными препаратами (ГИБП или ингибиторами Янус-киназ) приводит к улучшению параметров ГПДМ ЛЖ. Назначение ГИБП больным с активным РА и выявленной субклинической дисфункцией миокарда ЛЖ может замедлить ее прогрессирование. У пациентов с РА уровень pST2 и NT-proBNP в сыворотке был повышен по сравнению с таковым в группе контроля. После 12 мес терапии ГИБП у больных РА уровень pST2 в сыворотке значимо снизился, а содержание NT-proBNP существенно не изменилось.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; speckle tracking; NT-proBNP; растворимый ST2; хроническая сердечная недостаточность; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Юлия Николаевна Горбунова; yulia0205@yandex.ru

Для ссылки: Горбунова ЮН, Кириллова ИГ, Попкова ТВ, Диатроптов МЕ, Невретдинов ТИ, Лилля АМ. Динамика глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка и уровня биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты или ингибиторы Янус-киназ. Современная ревматология. 2023;17(5):36–42.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-36-42

Dynamics of global longitudinal strain of the left ventricular myocardium and blood biomarker levels in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs or Janus kinase inhibitors

Gorbunova Yu.N.¹, Kirillova I.G.¹, Popkova T.V.¹, Diatroptov M.E.¹, Nevretdinov T.I.², Lila A.M.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²RUDN University, Moscow;

³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²6, Mikluho-Maklay Street, Moscow 117198, Russia;

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

Objective: to study the dynamics of global longitudinal myocardial strain (GLS) using echocardiography (speckle tracking method) and blood biomarker levels (NT-proBNP, soluble ST2, sST2) in RA patients against a background of 12 months of therapy with biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or Janus kinase inhibitors (JAKi).

Material and methods. The study included 50 patients with RA (ACR/EULAR criteria, 2010): 84% were women, median age 51.0 [40.0; 59.0] years, median duration of RA was 4.5 [3.0; 14.0] years, median DAS28 5.7 [5.2; 6.4] points. 78% of patients were positive for IgM rheumatoid factor, 66% for antibodies to cyclic citrullinated peptide. At the time of inclusion in the study, 38% of patients were receiving methotrexate, 38% – leflunomide, 10% – sulfasalazine, 12% – hydroxychloroquine, 70% – glucocorticoids, 82% – nonsteroidal anti-inflammatory drugs. 60% of patients with RA had a history of inadequate efficacy of two or more DMARDs. After examination, all patients were prescribed bDMARDs or JAKi. TNF- α inhibitors were given to 38% of patients, anti-B-cell therapy – to 50% of patients, IL-6 inhibitors – to 4%, T-lymphocyte costimulation blockers – to 2%, JAKi – to 6% of RA patients. All patients with RA were examined before administration of bDMARDs and in dynamics after 12 months of treatment. Echocardiography was performed – tissue Dopplerography and evaluation by speckle tracking method of left ventricular myocardium GLS (GLD LVM); in blood serum the levels of NT-proBNP, sST2 were determined. The normal range for NT-proBNP was less than 125 pg/ml, and for sST2 less than 17.65 ng/ml. The control group consisted of 20 healthy subjects who were comparable in sex and age. RA patients and subjects in the control group had no cardiovascular disease.

Results and discussion. After 12 months of bDMARDs therapy, GLS LVM increased and the frequency of reduced GLS LVM decreased by 47% ($p < 0.05$). The indexed end-systolic volume of the left atrium also decreased. RA patients had higher values of NT-proBNP and sST2 compared to the control group ($p < 0.05$). The variations of NT-proBNP level in blood serum of RA patients after 12 months of therapy were statistically insignificant ($p = 0.5$). The level of sST2 in the serum of patients with RA decreased significantly after 12 months of therapy compared to baseline ($p < 0.01$). Direct correlations were found between the delta (Δ) of the level of sST2 and Δ DAS28, the level of Δ sST2 and Δ CRP, and Δ ACCP. After 12 months of therapy, RA patients with persistent moderate/high disease activity had higher levels of systolic blood pressure and serum levels of NT-proBNP, lower left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF) and GLS LVM than patients who had remission/low RA activity. There were no differences between groups in LVEF, LV size, LV myocardial mass index, and NT-proBNP levels. Negative correlations were observed between Δ GLD LVM and Δ ESR and Δ sST2.

Conclusion. In patients with RA, a decrease in disease activity on a background of therapy with bDMARDs and JAKi leads to an improvement in GLS LVM. Administration of bDMARDs in patients with active RA and established LV subclinical myocardial dysfunction may slow the progression of myocardial dysfunction. Serum sST2 and NT-proBNP levels were increased in patients with RA compared with the control group. After 12 months of therapy with bDMARDs, the level of sST2 in the serum of RA patients decreased significantly, and the level of NT-proBNP did not change in dynamics.

Keywords: rheumatoid arthritis; speckle tracking; NT-proBNP; soluble ST2; chronic heart failure; biologic disease-modifying antirheumatic drugs.

Contact: Yuliya Nikolaevna Gorbunova; yulia0205@yandex.ru

For reference: Gorbunova YuN, Kirillova IG, Popkova TV, Diatroptov ME, Nevretdinov TI, Lila AM. Dynamics of global longitudinal strain of the left ventricular myocardium and blood biomarker levels in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs or Janus kinase inhibitors. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):36–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-36-42

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением, повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности [1]. Помимо накопления традиционных факторов риска ССЗ, на поражение различных структур сердца влияет воспаление, связанное с РА. Провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 6 и др., играют ключевую роль в развитии РА и могут вызывать дисфункцию миокарда левого желудочка (ЛЖ), ремоделирование ЛЖ, повышенный апоптоз кардио-

миоцитов, дисфункцию эндотелия, резистентность к инсулину [2]. Было показано, что лечение инфликсимабом способствовало увеличению фракции выброса (ФВ) ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и сопровождалось снижением концентрации биохимических маркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. I. Ikonomidis и соавт. [4] установили, что хроническое ингибирование ИЛ1 уменьшает деформацию миокарда ЛЖ, а также улучшает функцию эндотелия. Поэтому использование синтетических базисных противовоспалительных (БПВП) и генно-инженерных био-

логических препаратов (ГИБП) может быть перспективным для улучшения миокардиальной функции.

Ускоренный атеросклероз коронарных артерий и неатеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы необходимо выявлять на ранней стадии, чтобы предотвратить развитие таких осложнений, как инфаркт миокарда и ХСН [5]. В настоящее время активно изучаются инновационные способы раннего определения повреждений сердечно-сосудистой системы [6]. Относительно новая методика speckle tracking ЭхоКГ позволяет обнаружить доклиническую дисфункцию миокарда с помощью оценки глобальной продольной деформации миокарда (ГПДМ) ЛЖ. [7]. В ряде исследований наблюдалось значимое нарушение показателей ГПДМ ЛЖ у больных РА по сравнению с группой контроля [8, 9].

Перспективным методом лабораторной диагностики ХСН является оценка в крови концентрации таких биомаркеров, как N-терминальный натрийуретический пептид (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP) и растворимый ST2 (pST2), член семейства рецепторов ИЛ1 [10]. NT-proBNP является классическим биомаркером ХСН, содержание которого в крови коррелирует с тяжестью дисфункции миокарда ЛЖ [11]. Согласно данным литературы, уровень NT-proBNP связан с концентрацией провоспалительных цитокинов, включая ИЛ6 и ФНО α , которые играют важную роль в патогенезе РА [12]. У пациентов с РА наблюдался более высокий уровень NT-proBNP по сравнению с лицами контрольной группы [13].

PST2 – маркер миокардиального стресса, экспрессируется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями, и отражает ремоделирование желудочков и фиброз сердца [14]. Это направление лабораторной диагностики ХСН у больных РА пока мало изучено и требует дальнейших исследований.

Разработка и внедрение в клиническую практику новых инструментальных и лабораторных методов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ представляются весьма актуальными.

Цель исследования – изучить динамику ГПДМ с помощью ЭхоКГ (метод speckle tracking) и уровня биомаркеров крови (NT-proBNP, pST2) у больных РА на фоне 12-месячной терапии ГИБП или ингибиторами Янус-киназ.

Материал и методы. В исследование включено 50 пациентов с достоверным диагнозом РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Клиническое обследование больных РА проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России

Таблица 1. Характеристика пациентов с РА (n=50)
Table 1. Characteristics of patients with RA (n=50)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	51,0 [40; 59]
Пол: женщины/мужчины, n (%)	42 (84)/8 (16)
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [3,0; 14,0]
Стадия РА, n (%): ранняя/развернутая/поздняя	3 (6)/14 (28)/33 (66)
DAS28, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,7 [5,2; 6,4]
Активность по DAS28, n (%): умеренная/высокая	7 (14)/43 (86)
Внесуставные проявления, n (%)	28 (56)
Рентгенологическая стадия, n (%): I/II/III/IV	2 (4)/26 (52)/15 (30)/7 (14)
Функциональный класс, n (%): I/II/III/IV	1 (2)/ 37 (74)/12 (24)/0 (0)
РФ+, n (%)	39 (78)
АЦЦП+, n (%)	33 (66)
HAQ, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [1,0; 1,75]
Неэффективность двух и более БПВП, %	60
Прием ГК, %	70
Прием НПВП, %	82
Примечание. HAQ – Health Assessment Questionnaire.	

(2020). Все пациенты находились на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Группу контроля составили 20 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Общая характеристика пациентов с РА представлена в табл. 1.

Спектр внесуставных проявлений был следующим: ревматоидные узелки встречались у 20% пациентов, синдром Шегрена – также у 20%, интерстициальное заболевание легких – у 13%, невралгия – у 3%. Большинство пациентов были серопозитивны по IgM-ревматоидному фактору – РФ (78%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду – АЦЦП (66%). Рентгенологическую стадию II имели 52% больных, II функциональный класс – 74%.

На момент включения в исследование 38% больных получали метотрексат (медиана дозы – 15 [15; 20] мг/нед), 38% – лефлуномид (20 мг/сут), 10% – сульфасалазин (2000 мг/сут), 12% – гидроксихлорохин (200 мг/сут), 70% – глюкокортикоиды (ГК, медиана дозы – 5 [4; 8] мг/сут), 82% – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). У 60% пациентов с РА в анамнезе наблюдалась недостаточная эффективность двух и более БПВП.

После обследования всем пациентам (n=50) назначены ГИБП или таргетные синтетические БПВП: ингибиторы ФНО α – 19 (38%), анти-В-клеточная терапия – 25 (50%), ингибиторы ИЛ6 – 2 (4%), блокаторы стимуляции Т-лимфоцитов – 1 (2%), ингибиторы Янус-киназ – 3 (6%).

Таблица 2. Динамика показателей ЭхоКГ у больных РА на фоне терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of echocardiographic parameters in patients with RA during therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Исходно	Через 12 мес
Аорта, мм	31 [29; 33]	31 [29; 33]
ИКСО ЛП, мл/м ²	32,8 [28,5; 36]*	30,9 [23,3; 35,7]*
ФВ ЛЖ, %	65,5 [63; 70]	67 [63; 69]
ИММ ЛЖ, г/м ²	79,3 [66,9; 99,7]	69,8 [65,5; 96,4]
ИКДО ЛЖ, см ³ /м ²	48,7 [42,9; 57,4]	44,4 [40; 49,7]
Е ЛЖ, м/с	0,73 [0,62; 0,93]	0,76 [0,66; 0,84]
А ЛЖ, м/с	0,68 [0,59; 0,8]	0,72 [0,46; 0,84]
Е/А ЛЖ, м/с	1,14 [0,76; 1,47]	1,17 [0,78; 1,32]
Е' м/с	0,09 [0,08; 0,12]	0,09 [0,06; 0,11]
Е/Е'	7,8 [5,2; 10,7]	5,92 [4,95; 7,42]
ГПДМ ЛЖ, %	-16,5 [-13,6; -18,9]*	-21,5 [-20,4; -22,1]*

Примечание. ИКСО ЛП — индексированный конечно-систолический объем левого предсердия; ИКДО ЛЖ — индексированный конечно-диастолический объем левого желудочка; * — значимость различий до и через 12 мес лечения ($p < 0,05$).

Все пациенты с РА ($n=50$) обследованы до и через 12 мес после назначения терапии, осмотрены кардиологом. Больные РА и лица контрольной группы не имели ССЗ.

ЭхоКГ с тканевой доплерографией (ТДГ) выполняли согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [15, 16]. Исследования проводили в М-, В- и доплеровском режимах на аппарате Vivid S70 (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц. Оценивали размеры полости ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки ЛЖ. Расчет объемов ЛЖ проводили по методу дисков (модифицированный метод Simpson), расчет массы миокарда (ММ) ЛЖ — по формуле R.V. Devereux. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ рассчитывали, как отношение ММ ЛЖ к площади поверхности тела. За гипертрофию ЛЖ принимали увеличение ИММ ЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин [17].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по рекомендациям Российского кардиологического общества и Общества специалистов по сердечной недостаточности [18]. При этом вычисляли максимальную скорость раннего диастолического потока (пик Е), максимальную скорость потока предсердной систолы (пик А), соотношение Е/А. С помощью ТДГ оценивали пиковые скорости раннего (Е') диастолического дви-

жения медиальной части митрального кольца. Рассчитывали комбинированный показатель Е/Е' — отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана. Это наиболее чувствительный маркер давления наполнения ЛЖ (норма Е/Е' ≤ 8 м/с).

ГПДМ ЛЖ изучали в 2D-режиме. Анализ параметров осуществляли с помощью программы Wall Motion Tracing.

Сывороточный уровень NT-proBNP измеряли методом хемилюминесценции (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный диапазон для NT-proBNP составляет <125 пг/мл (согласно инструкции фирмы-изготовителя). Концентрацию рСТ2 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (Cristal Diagnostics, San Diego). Верхняя граница нормы, соответствующая 95-му перцентилю при тестировании 20 сывороток здоровых доноров, равнялась 17,65 нг/мл.

Статистическую обработку данных

проводили с помощью программы Statistica 8,0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 14.0 (IBM, США) с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни. Связанные выборки анализировали с помощью Z-критерия Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. После 12 мес терапии наблюдалось значимое снижение индексов активности РА (DAS28; Simplified Disease Activity Index, SDAI; Clinical Disease Activity Index, CDAI), а также уровня IgM-РФ и острофазовых (СРБ, СОЭ) показателей. Ремиссия (DAS28 $<2,6$) отмечалась у 7 (14%) больных, низкая активность заболевания ($2,6 \leq$ DAS28 $<3,2$) — у 5 (10%), умеренная ($3,2 \leq$ DAS28 $\leq 5,1$) — у 31 (62%) и высокая (DAS28 $>5,1$) — у 7 (14%).

Динамика показателей ЭхоКГ у больных РА представлена в табл. 2.

До назначения терапии медиана ГПДМ ЛЖ составляла $-16,5$ $[-13,6; -18,9]\%$, через 12 мес лечения — $-21,5$ $[-20,4;$

Таблица 3. Динамика концентрации биомаркеров на фоне терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 3. Dynamics of biomarker concentrations during therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Больные РА ($n=50$)		Контрольная группа ($n=20$)
	исходно	через 12 мес	
NT-proBNP, пг/мл	114,8 [45,1; 277,5]	100,1 [66,8; 181,5]	50 [40,5; 69,1]*
PST2, нг/мл	13,5 [11,0; 19,7]	12,5 [9,6; 13,8]**	10,6 [9,2; 13,1]*

*Значимость различий между больными РА и контролем ($p < 0,05$).

**Значимость различий до и после 12 мес терапии ($p < 0,05$).

-22,1] % ($p < 0,05$). Частота сниженных показателей ГПДМ ЛЖ на фоне терапии уменьшилась на 47% (с 67 до 20%; $p < 0,05$). Также отмечалось уменьшение ИКСО ЛП с 32,8 [28,5; 36] до 30,9 [23,3; 35,7] мл/м².

У больных РА наблюдался более высокий уровень NT-proBNP и pST2 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$; табл. 3). После 12 мес терапии снижение уровня NT-proBNP в сыворотке крови больных РА было статистически незначимым ($p = 0,5$), уровень pST2 значимо снижался по сравнению с исходным ($p < 0,01$). При этом Δ уровня pST2 коррелировала с Δ DAS28 ($R = 0,59$; $p = 0,006$), Δ СРБ ($R = 0,55$; $p = 0,01$) и Δ АЦП ($R = 0,49$; $p = 0,04$).

В табл. 4 представлена сравнительная характеристика систолического артериального давления (САД), ФВ ЛЖ, ГПДМ ЛЖ у больных РА в зависимости от уровня активности РА после 12 мес терапии.

У больных РА с сохраняющейся умеренной/высокой активностью заболевания после 12 мес терапии выявлены более высокие САД ($p < 0,05$) и сывороточный уровень NT-proBNP ($p < 0,05$), а также более низкие значения ФВ ЛЖ ($p < 0,05$) и ГПДМ ЛЖ ($p < 0,05$), чем у пациентов с ремиссией/низкой активностью РА.

При корреляционном анализе обнаружены отрицательные связи Δ ГПДМ ЛЖ с Δ СОЭ ($R = -0,4$; $p < 0,03$) и Δ концентрации pST2 ($R = -0,4$; $p < 0,05$). Различий в ФВ ЛЖ, размерах ЛЖ, ИММ ЛЖ, уровне NT-proBNP между группами не установлено.

Обсуждение. В данном исследовании продемонстрировано влияние таргетной терапии на ГПДМ ЛЖ у больных РА с неэффективностью/недостаточным эффектом традиционных синтетических БПВП. После 12 мес лечения ГИБП или ингибиторами Янус-киназ произошло улучшение показателей ГПДМ ЛЖ.

Доказано, что уровень провоспалительных цитокинов, включая ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, повышен в крови больных с различными ССЗ [19]. Наиболее важным в патогенезе ХСН является ФНО α , который потенцирует эффекты ангиотензина II и приводит к развитию и прогрессированию гипертрофии миокарда [20]. ФНО α может влиять как на сократительную способность миоцитов, так и на внеклеточный матрикс, вызывая ремоделирование миокарда. Поэтому попытки лечения ХСН ингибиторами ФНО α являлись патогенетически обоснованными [20, 21]. В ряде исследований обнаружено, что длительная терапия этими ГИБП также уменьшает продольную и радиальную деформацию миокарда ЛЖ у больных РА [22, 23]. Повышение уровня ИЛ6 в крови связано с ухудшением глобальной продольной и радиальной сократимости миокарда, ремоделированием ЛЖ, увеличением уровня NT-proBNP, риска сердечно-сосудистых осложнений и ХСН [24]. Показано, что ингибиторы ИЛ6 могут замедлять развитие дисфункции миокарда ЛЖ [25]. У больных РА тоцилизумаб улучшал показатели деформации миокарда ЛЖ, снижал уровень маркеров воспаления [26]. В нескольких работах продемонстрирована роль активации В-клеточного звена иммунитета в развитии и прогрессировании ХСН [27]. Изучается значение

Таблица 4. Сравнительная характеристика САД, ФВ ЛЖ, ГПДМ ЛЖ, уровня биомаркеров кардиоваскулярного риска у больных РА в зависимости от активности РА после 12 мес терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 4. Comparative characteristics of systolic blood pressure, LVEF, GLS LVM, levels of biomarkers of cardiovascular risk in patients with RA depending on the activity of RA after 12 months of therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Ремиссия/низкая активность (n=12)	Умеренная/высокая активность (n=38)
САД, мм рт. ст.	100 [90; 118]	126 [110; 140]*
ФВ ЛЖ, %	67 [60; 70]	58 [56; 64]*
ГПДМ ЛЖ, %	-20,4 [-18,0; -22,5]	-15,9 [-15,0; -19,0]*
NT-proBNP, пг/мл	32,4 [22,1; 99,2]	147,6 [46,6; 352,6]*
pST2, нг/мл	14,9 [14,1; 16,4]	13,8 [11,5; 20,9]

*Значимость различий до и через 12 мес терапии ($p < 0,05$).

анти-В-клеточной терапии для замедления прогрессирования ХСН у пациентов со сниженной ФВ [27].

Ингибиторы Янус-киназ, по-видимому, также могут влиять на развитие и течение ССЗ. Ранее нами получены данные о значительном снижении уровня NT-proBNP у больных РА на фоне 12 мес лечения тофацитинибом [28].

В настоящем исследовании не выявлено значимой разницы в динамике показателей ГПДМ у больных РА в зависимости от применяемого ГИБП. Вероятно, это связано с малочисленностью групп обследованных.

Нами были обнаружены корреляции динамики ГПДМ ЛЖ с изменениями СОЭ и уровня pST2, что подтверждает влияние воспалительной активности заболевания на развитие дисфункции миокарда. Кроме того, повышение СОЭ указывает на прогностически неблагоприятное течение ХСН независимо от степени поражения миокарда [18].

В последнее время особое внимание уделяется изучению нового биомаркера ХСН – pST2. Сигнальная система ST2/ИЛ33 участвует в регуляции воспалительной, нейрогормональной активации, предотвращении ремоделирования миокарда, и нарушение ее функционирования приводит к развитию сердечной недостаточности [14].

D. Gruson и соавт. [29] обнаружили связь между увеличением концентрации данного биомаркера и функциональным классом ХСН. При этом степень повышения уровня pST2 не зависела от этиологии ХСН. Кроме того, исследователи доказали, что такое повышение является значимым предиктором развития неблагоприятных клинических событий и ассоциируется с увеличением летальности в течение года. Одновременное повышение концентрации pST2 и NT-proBNP ведет к значительному возрастанию риска смерти (площадь под ROC-кривой составляет 0,74) [29].

По данным D. Talabot-Ayer и соавт. [30], уровень pST2 в сыворотке у пациентов с РА был выше, чем у здоровых лиц контрольной группы, что полностью согласуется с полученными нами результатами. Авторы также отметили, что у больных с высокой активностью РА уровень pST2 в сыворотке крови был выше, чем у пациентов с низкой активностью ($p = 0,001$). В нашу работу изначально включены пациенты с умеренной/высокой активностью заболевания.

Как показано в настоящем исследовании, после 12 мес терапии ГИБП уровень pST2 в сыворотке больных РА статистически значимо снижался, но содержание NT-proBNP

на фоне лечения существенно не менялось. При этом растворимый ST2 — единственный маркер ХСН, уровень которого у больных со сниженными показателями ГПДМ ЛЖ был выше, чем у пациентов, имеющих сохраненные параметры ГПДМ ЛЖ. Кроме того, прослежена его корреляция с индексом DAS28, содержанием СРБ, АЦЦП и значениями ГПДМ ЛЖ.

Не исключено, что уровень pST2 в сыворотке крови можно использовать для оценки миокардиальной функции, а также рассматривать как показатель активности воспалительного процесса у больных РА. Однако для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие исследования с большим числом пациентов.

Заключение. Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. У больных РА снижение активности заболевания на фоне лечения ГИБП или ингибиторами Янус-киназ приводит к улучшению показателей ГПДМ ЛЖ.

2. Назначение ГИБП больным с активным РА и выявленной субклинической дисфункцией миокарда ЛЖ может замедлить прогрессирование дисфункции миокарда при РА.

3. У пациентов с высокой активностью РА и неэффективностью БПВП уровень pST2 в сыворотке был повышен по сравнению с таковым в группе контроля. Отмечалась корреляция данного маркера с показателями активности РА (DAS28, СРБ).

4. После 12 мес терапии ГИБП или ингибиторами Янус-киназ уровень pST2 в сыворотке больных РА статистически значимо снижался, а значение NT-proBNP существенно не менялось.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–33. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. *Rheumatoid arthritis. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–33].
2. Park E, Griffin J, Bathon JM. Myocardial dysfunction and heart failure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Feb;74(2):184–199. doi: 10.1002/art.41979. Epub 2021 Dec 27.
3. Kotyla PJ, Owczarek A, Rakoczy J, et al. Infliximab treatment increases left ventricular ejection fraction in patients with rheumatoid arthritis: assessment of heart function by echocardiography, endothelin 1, interleukin 6, and NT-pro brain natriuretic peptide. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):701–6. doi: 10.3899/jrheum.110751. Epub 2012 Feb 15.
4. Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart*. 2009 Sep;95(18):1502–7. doi: 10.1136/hrt.2009.168971. Epub 2009 May 28.
5. Turiel M, Tomasoni L, Sita S, et al. Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis. *Cardiovasc Ther*. 2010 Oct;28(5):e53–64. doi: 10.1111/j.1755-5922.2009.00119.x.
6. Fine NM, Crowson CS, Lin G, et al. Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct;73(10):1833–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203314. Epub 2013 Jul 19.
7. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010 May;96(9):716–22. doi: 10.1136/hrt.2007.141002.
8. Naseem M, Samir S, Ibrahim I, et al. 2-D speckle-tracking assessment of left and right ventricular function in rheumatoid arthritis patients with and without disease activity. *J Saudi Heart Assoc*. 2019 Jan;31(1):41–49. doi: 10.1016/j.jsha.2018.10.001. Epub 2018 Nov 16.
9. Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, et al. Inflammation and disease activity are associated with high circulating cardiac markers in rheumatoid arthritis independently of traditional cardiovascular risk factors. *J Rheumatol*. 2014 Feb;41(2):248–55. doi: 10.3899/jrheum.130713. Epub 2013 Dec 15.
10. Pascual-Figal DA, Ordóñez-Llanos J, Torrel PL, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 1;54(23):2174–9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.041.
11. Provan S, Angel K, Semb A, et al. NT-proBNP predicts mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from 10-year follow-up of the EURIDISS study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1946–50. doi: 10.1136/ard.2009.127704. Epub 2010 Jun 4.
12. Dinh W, Futh R, Nickl W, et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Cardiovasc Diabetol*. 2009 Nov 12;8:58. doi: 10.1186/1475-2840-8-58.
13. Кириллова ИГ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ и др. Субклиническая дисфункция левого желудочка и уровень N-терминального натрийуретического пептида у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2022;60(5):560–565. [Kirillova IG, Gorbunova YuN, Popkova TV, et al. Subclinical left ventricular dysfunction and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(5):560–565. (In Russ.)].
14. Januzzi JL Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013 Aug;6(4):493–500. doi: 10.1007/s12265-013-9459-y. Epub 2013 Apr 5.
15. Lang RM, Bierig RB, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006 Mar;7(2):79–108. doi: 10.1016/j.ejue.2005.12.014. Epub 2006 Feb 2.
16. Lang RM, Bierig RB, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440–63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
17. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977 Apr;55(4):613–8. doi: 10.1161/01.cir.55.4.613.
18. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. [Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(11):4083. (In Russ.)].
19. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022 Mar;27(2):625–643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w. Epub 2021 Apr 14.
20. Kotyla PJ. Bimodal function of anti-TNF treatment: shall we be concerned about anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and heart failure? *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 12;19(6):1739. doi: 10.3390/ijms19061739.
21. Ntusi NAB, Francis JM, Sever E, et al. Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular function in systemic rheumatic diseases. *Int J Cardiol*. 2018 Nov 1;270:253–259. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.099. Epub 2018 Jun 25.
22. Atzeni F, Gianturco L, Boccassini L, et al. Noninvasive imaging methods for evaluating cardiovascular involvement in patients with rheumatoid arthritis before and after anti-TNF drug treatment. *Future Sci OA*. 2019 Jun 13;5(6):FSO396. doi: 10.2144/fsoa-2018-0108.
23. Vizzardi E, Cavazzana I, Franceschini F. Left ventricular function in rheumatoid arthritis during anti-TNF-α treatment: a speckle

- tracking prospective echocardiographic study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2016 Jun 22;84(1-2): 716. doi: 10.4081/monaldi.2015.716.
24. Yokoe I, Kobayashi H, Kobayashi Y, et al. Impact of tocilizumab on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. *Scand J Rheumatol*. 2018 Sep; 47(5):364-370. doi:10.1080/03009742.2017.1418424. Epub 2018 May 28.
25. Xie F, Yun H, Levitan EB, et al. Tocilizumab and the risk for cardiovascular disease: a direct comparison among biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Aug;71(8):1004-1018. doi: 10.1002/acr.23737.
26. Ikonomidis I, Pavlidis G, Katsimbri P. Differential effects of inhibition of interleukin 1 and 6 on myocardial, coronary and vascular function. *Clin Res Cardiol*. 2019 Oct;108(10): 1093-1101. doi: 10.1007/s00392-019-01443-9. Epub 2019 Mar 11.
27. Sanchez-Trujillo L, Jerjes-Sanchez C, Rodriguez D, et al. Phase II clinical trial testing the safety of a humanised monoclonal antibody anti-CD20 in patients with heart failure with reduced ejection fraction, ICFER-RITU2: study protocol. *BMJ Open*. 2019 Mar 27;9(3):e022826. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022826.
28. Novikova D, Kirillova I, Markelova E, et al. The first report of significantly improvement of NT-proBNP level in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib during 12-month follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78 suppl 2:pA368. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.2865.
29. Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, Rouseau MF. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):e250-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.101. Epub 2014 Jan 4.
30. Talabot-Ayer D, McKee T, Gindre P, et al. Distinct serum and synovial fluid interleukin (IL)-33 levels in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2012 Jan;79(1):32-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.02.011. Epub 2011 Mar 26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.07.2023/27.08.2023/30.08.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы №1021051402790-6.

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

The article was prepared within the framework of basic scientific topic №1021051402790-6.

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

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

Кириллова И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1003-2087>

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

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

Невретдинов Т.И. <https://orcid.org/0009-0002-7761-1048>

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

Неблагоприятные события, произошедшие у больных ревматоидным артритом при длительном наблюдении

Дыдыкина И.С.¹, Постникова П.О.¹, Коваленко П.С.¹, Глухова С.И.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

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

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

Коморбидные заболевания и другие неблагоприятные события, возникающие у больных ревматоидным артритом (РА), негативно влияют на исходы РА (рентгенологическое прогрессирование, функциональные нарушения, низкоэнергетические переломы, тромботические события и др.).

Цель исследования — изучить структуру коморбидных заболеваний и других неблагоприятных событий, произошедших за время проспективного наблюдения, их влияние на динамику функционального статуса и трудоспособности больных РА.

Материал и методы. В открытое когортное проспективное многолетнее неинтервенционное исследование включено 103 женщины с достоверным диагнозом РА (средний возраст — 63,5±8,3 года, длительность наблюдения — 8,5±1,3 года). Исходно и в динамике проведено общепринятое лабораторное и рентгенологическое обследование.

Результаты и обсуждение. Выявлено снижение индекса DAS28 и числа больных с высокой или умеренной активностью [с 82 (85%) до 67 (69%), $p=0,02$] на фоне увеличения числа пациенток с ремиссией или низкой активностью [с 15 (15%) до 30 (31%), $p=0,012$], в то же время возросло число больных с анкилозом суставов [с 25 (24%) до 41 (40%), $p=0,017$], III функциональным классом [с 3 (3%) до 15 (15%), $p=0,004$], коморбидными заболеваниями [с 81 (79%) до 94 (91%), $p=0,015$], тромботическими событиями [с 7 (7%) до 18 (17%), $p=0,027$]. У 43 (42%) больных зарегистрировано 55 низкоэнергетических переломов, у 24 (56%) из них переломы возникли впервые и у 19 (44%) — повторно.

Заключение. Как показало многолетнее проспективное наблюдение, несмотря на снижение активности РА, увеличилось число больных с анкилозом, нарушением функции суставов и коморбидными заболеваниями, в структуре которых преобладали ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь. Отмечена высокая частота тромботических событий, повторных и впервые произошедших низкоэнергетических переломов. Количество нетрудоспособных пациенток возросло в 5 раз.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; многолетнее проспективное наблюдение; коморбидные заболевания; тромботические события; повторные низкоэнергетические переломы; предикторы низкоэнергетических переломов.

Контакты: Ирина Степановна Дыдыкина; dydykina_is@mail.ru

Для ссылки: Дыдыкина ИС, Постникова ПО, Коваленко ПС, Глухова СИ, Ли́ла АМ. Неблагоприятные события, произошедшие у больных ревматоидным артритом при длительном наблюдении. Современная ревматология. 2023;17(5):43–52. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-43-52

Adverse events that occurred in patients with rheumatoid arthritis during long-term follow-up

Dydykina I.S.¹, Postnikova P.O.¹, Kovalenko P.S.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

Comorbid diseases and adverse events that occur in patients with rheumatoid arthritis (RA) negatively affect the outcomes of RA (radiological progression, joint function, the occurrence of low-energy fractures, thrombotic events, etc.).

Objective: to study the structure of comorbid diseases and adverse events that occurred in patients with RA over the period of long-term prospective follow-up, to study the impact of these events on the dynamics of the functional status and working capacity of patients.

Materials and methods. An open, cohort, prospective, long-term non-interventional study included 103 women with a definite diagnosis of RA (mean age 63.5±8.3 years, follow-up period 8.5±1.3 years). At baseline and in dynamics, standard laboratory and X-ray examinations were carried out.

Results and discussion. There was a decrease in the DAS28 index and the number of patients with high or moderate activity [from 82 (85%) to 67 (69%), $p=0.02$] against the background of an increase in the number of patients with remission or low activity [from 15 (15%) to 30 (31%), $p=0.012$], at the same time there was an increase in the number of patients with ankylosis of joints [from 25 (24%) to 41 (40%), $p=0.017$], functional class III [from 3 (3%) to 15 (15%), $p=0.004$], concomitant diseases [from 81 (79%) to 94 (91%), $p=0.015$], thrombotic events [from 7 (7%) to 18 (17%), $p=0.027$]. In 43 (42%) patients 55 low-energy fractures were registered, in 24 (56%) of them fractures occurred for the first time and in 19 (44%) — repeatedly.

Conclusion. As the prospective long-term follow-up shows, despite the decrease in RA activity, the number of patients with ankylosis, joint dysfunction and concomitant diseases increased. In the structure of concomitant diseases coronary heart disease and arterial hypertension dominated. A high incidence of thrombotic events, repeated and first-time low-energy fractures was noted. The number of disabled patients increased fivefold.

Keywords: rheumatoid arthritis; prospective long-term study; comorbidities; thrombotic events; repeated low-energy fractures; predictors of low-energy fractures.

Contact: Irina Stepanovna Dydykina; dydykina_is@mail.ru

For reference: Dydykina IS, Postnikova PO, Kovalenko PS, Lila AM. Adverse events that occurred in patients with rheumatoid arthritis during long-term follow-up. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):43–52. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-43-52

Для ревматоидного артрита (РА), хронического прогрессирующего аутоиммунного ревматического заболевания, характерны стойкий артрит, формирование эрозивных изменений суставов, локальная и генерализованная потеря костной ткани, системное поражение внутренних органов [1]. Хроническое аутоиммунное воспаление и длительное течение РА ассоциируются с деструкцией, деформацией, нарушением функции суставов, ухудшением качества жизни и трудоспособности пациентов. При изучении неблагоприятных событий особое внимание уделяется рентгенологическому прогрессированию РА, усугублению функциональных нарушений, возникновению низкоэнергетических переломов, тромботических событий, а также серьезных инфекций, требующих госпитализации и парентерального применения антибиотиков.

Коморбидные заболевания, тромботические события (острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК, – инфаркт миокарда, венозная тромбоэмболия), низкоэнергетические переломы и серьезные инфекции при РА встречаются чаще, чем в общей популяции [2–7], оказывают негативное влияние на течение РА, увеличивают риск смерти пациентов или являются ее непосредственной причиной [8–11].

Связь между коморбидными заболеваниями, функциональными нарушениями и качеством жизни установлена в ходе наблюдения за бельгийской когортой больных РА. У пациентов с коморбидными заболеваниями индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire) был выше, а значения физического компонента здоровья по SF-36 – ниже, чем у пациентов без коморбидных заболеваний [10]. Прогрессирование функциональных нарушений и снижение качества жизни у коморбидных больных РА подтверждено в проспективных исследованиях [8, 12–14]. Показано, что низкоэнергетические переломы являются одним из наиболее распространенных коморбидных состояний при РА и обусловлены многими факторами, прежде всего возрастом [14–16]. В свою очередь, по мнению ряда исследователей, возраст на момент начала заболевания также является независимым фактором риска неблагоприятных событий [16].

В литературе представлены единичные проспективные неинтервенционные исследования, посвященные изучению частоты и факторов риска неблагоприятных событий у больных РА. В работах отечественных авторов основное внимание уделяется функциональным и рентгенологическим исходам РА. В частности опубликованы данные об отдаленных рентгенологических и функциональных исходах РА у больных в Тюменской области [17], о клинических, рентгенологических и функциональных исходах раннего РА [18]. В то же время не рассматриваются структура неблагоприятных событий и их связь с ухудшением функционального статуса. Поэтому

может представлять интерес оценка структуры неблагоприятных событий, произошедших у больных РА в процессе многолетнего проспективного наблюдения, вклада низкоэнергетических переломов в отдаленные исходы РА, такие как функциональное состояние и трудоспособность.

Цель исследования – изучить структуру неблагоприятных событий, зарегистрированных у больных РА на протяжении многолетнего проспективного наблюдения, и их влияние на динамику функционального статуса и трудоспособности.

Материал и методы. В когортное проспективное многолетнее неинтервенционное исследование включено 103 женщины, проживающие в Москве, с достоверным диагнозом РА, которые были обследованы в рамках Программы изучения вторичного остеопороза (ОП) при РА в 2011–2014 гг. Диагноз РА устанавливали в соответствии с критериями ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [19].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой; протоколы №32 от 06.12.2012, № 2 от 31.01.2013, №1 от 19.01.2020).

Все пациентки подписывали информированное согласие до включения в исследование и в процессе наблюдения. Больных, отказавшихся от обследования в динамике, беременных или кормящих грудью женщин в настоящую работу не включали.

Антропометрические характеристики (исходно и в динамике), данные анамнеза (возраст на момент начала РА, длительность болезни, внесуставные проявления и осложнения РА, переломы и их локализация, коморбидные заболевания, проводимое лечение базисными противовоспалительными препаратами – БПВП, – генно-инженерными биологическими препаратами – ГИБП – и глюкокортикоидами – ГК), получены из первичной медицинской документации. На всех больных заполнены опросники, оценена динамика активности РА по DAS28, функционального класса (ФК) и состояния здоровья (HAQ). Присоединение нового коморбидного заболевания или низкоэнергетического перелома с указанием локализации подтверждено медицинскими документами (амбулаторная карта, выписной эпикриз, рентгенограммы, заключения специалистов). Исследовали основные показатели общего, биохимического и иммунологического анализов крови (СРБ и ревматоидный фактор – РФ).

Всем больным проведена рентгеноморфометрия грудного и поясничного отделов позвоночника в динамике с использованием полуколичественного метода Н.К. Genant [20]. Деформации позвонков (индекс тел позвонков $\leq 60\%$) приравнивались к переломам. Однократно исходно выполнялась рентгеновская денситометрия (аппарат Hologic Discovery, США) с определением минеральной плотности кости (МПК)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Динамика основных антропометрических, клинических и рентгенологических показателей у больных РА
Table 1. Dynamics of the main anthropometric, clinical and radiological parameters in patients with RA

Показатель	Исходно (n=103)	В конце наблюдения (n=103)	p
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	55,1 $\pm$ 8,7	63,5 $\pm$ 8,3	<0,001
Длительность РА, годы, $M \pm \sigma$	14,3 $\pm$ 9,5	22,8 $\pm$ 9,5	<0,001
Менопауза, n (%)	88 (85)	97 (94)	0,038
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	25,7 $\pm$ 4,5	26,9 $\pm$ 5,6	<0,001
Масса тела, n (%):			
дефицит	3 (3)	4 (4)	>0,05
норма	42 (41)	37 (36)	>0,05
избыток	40 (39)	36 (35)	>0,05
ожирение	18 (17)	26 (25)	>0,05
РФ, n (%)	75 (74)	70 (69)	>0,05
Рентгенологическая стадия n (%):			
I	3 (3)	3 (3)	>0,05
II	37 (36)	33 (32)	>0,05
III	38 (37)	26 (25)	>0,05
IV	25 (24)	41 (40)	0,017
DAS28, $M \pm \sigma$	4,25 $\pm$ 1,16	3,78 $\pm$ 1,16	0,005
DAS28, n (%):			
≤3,2	15 (15)	30 (31)	0,012
>3,2	82 (85)	67 (69)	0,020
Обострение РА, n (%):			
1–2 раза в год	44 (45)	60 (61)	0,023
до 4 раз в год	37 (38)	25 (26)	>0,05
1–2 раза в месяц	17 (17)	13 (13)	>0,05
HAQ, $M \pm \sigma$	1,17 $\pm$ 0,64	1,22 $\pm$ 0,69	>0,05
HAQ, n (%):			
0–1,0	34 (40)	38 (45)	>0,05
1,0–2,0	42 (49)	35 (41)	>0,05
2,0–3,0	9 (11)	12 (14)	>0,05
ФК, n (%):			
I	38 (38)	22 (22)	0,014
II	59 (59)	63 (63)	0,562
III	3 (3)	15 (15)	0,004

Примечание. ИМТ — индекс массы тела. Частота обострений РА в течение 12 мес до включения в исследование и в течение 12 мес до повторного обследования оценена у 98 пациенток, индекс HAQ исходно и в динамике — у 85, ФК — у 100.

в поясничном отделе позвоночника (L_{I–IV}) и шейке бедра (ШБ). Диагноз ОП устанавливался в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ОП [21].

Все сведения заносились в первичную медицинскую документацию, тематические карты пациентов и единую базу данных, сформированную исследователями в 2011–2014 гг., а затем уточнялись и дополнялись в 2020–2023 гг. Вся информация находится на хранении в лаборатории эволюции ревматоидного артрита НИИР им. В.А. Насоновой.

Статистический анализ проводился с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Результаты (после проверки на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка) представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) или медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для качественных

признаков использованы абсолютные и относительные величины (n, %). При сравнении независимых групп по количественным признакам применяли критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, по частотным — критерий χ^2 . Ассоциации признаков оценивали методом ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Изменения основных антропометрических, клинических и рентгенологических показателей в процессе проспективного наблюдения (в среднем 8,5 $\pm$ 1,3 года) представлены в табл. 1.

За время наблюдения по мере увеличения возраста больных увеличивалось и число женщин в менопаузе, а по мере увеличения длительности болезни — число больных с IV рентгенологической стадией РА: с 25 (24%) до 41 (40%), $p = 0,017$. У большинства пациенток сохранялась позитивность по РФ. Прогрессирование изменений в суставах сопровождалось уменьшением числа больных с ФК I: с 38 (38%) до 22

Таблица 2. Характеристика проводимой терапии
Table 2. Characteristics of the therapy performed

Показатель	Исходно (n=103)	В конце наблюдения (n=103)	p
БПВП, n (%)	84 (82)	74 (72)	0,088
ГИБП, n (%)	15 (15)	27 (26)	0,050
Прием ГК, n (%)	51 (49)	44 (43)	0,332
Прием ГК >3 мес, n (%)	67 (65)	59 (57)	0,437
Доза ГК, мг/сут, M±σ	5,71±3,26	5,51±2,81	0,755
Продолжительность терапии ГК, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	51 [12; 120]	132 [45; 228]	<0,001
Кумулятивная доза ГК, г, M±σ	12,04±11,80	22,17±17,93	<0,001
НПВП, n (%)	89 (91)	65 (66)	<0,001

Таблица 3. Структура коморбидных заболеваний, n (%)
Table 3. Structure of comorbid diseases, n (%)

Показатель	Исходно (n=103)	В конце наблюдения (n=103)	p
Коморбидные заболевания	81 (79)	94 (91)	0,015
ГБ	61 (59)	73 (71)	>0,05
ИБС	17 (16)	32 (31)	0,011
Тромботические события	7 (7)	18 (17)	0,027
Язвенная болезнь желудка и ДПК	17 (16)	21 (20)	>0,05
Сахарный диабет	6 (6)	10 (10)	>0,05
Ожирение	18 (17)	26 (25)	>0,05
ХОБЛ	4 (4)	6 (6)	>0,05
Гипотиреоз	15 (14)	17 (16)	>0,05
Злокачественные новообразования	4 (4)	7 (7)	>0,05
Низкоэнергетические переломы	36 (35)	60 (58)	0,008
Переломы	44	99	0,00001
≥2 перелома	10 (10)	18 (17)	>0,05

Примечание. ДПК — двенадцатиперстная кишка; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

(22%), $p=0,014$ и увеличением числа пациенток с ФК III: с 3 (3%) до 15 (15%), $p=0,004$. Количество нетрудоспособных больных возросло в 5 раз. Следует отметить, что индекс DAS28 статистически значимо снизился в среднем с $4,25 \pm 1,16$ до $3,78 \pm 1,16$, $p=0,005$, число пациенток, достигших ремиссии или низкой активности РА, увеличилось с 15 (15%) до 30 (31%), $p=0,012$, а с умеренной или высокой активностью болезни уменьшилось с 82 (85%) до 67 (69%), $p=0,02$. При сравнении частоты обострений РА в течение 12 мес, предшествовавших включению в исследование (2011–2014 гг.), и в течение 12 мес, предшествовавших повторному обследованию (2020–2023 гг.), установлено, что в большинстве случаев (в 60 из 98) она уменьшилась до 1–2 раз в год. Однако индекс HAQ существенно не изменился. Возрос ИМТ, и наметилась тенденция к увеличению числа больных с ожирением.

В ходе наблюдения с 84 (82%) до 74 (72%) уменьшилось число больных, получающих БПВП. В начале и в конце

исследования наиболее часто использовался метотрексат — соответственно у 52 (62%) и 50 (68%) пациенток. Количество больных, получающих ГИБП, возросло с 15 до 26% ($p=0,05$), и практически не изменилось количество больных, регулярно принимающих низкие дозы ГК (соответственно 49 и 43%). Потребность в использовании нестероидных противовоспалительных препаратов снизилась с 91 до 66% ($p<0,001$; табл. 2).

В процессе наблюдения с 81 (79%) до 94 (91%) увеличилось число больных РА с коморбидными заболеваниями ($p=0,015$). Медиана числа коморбидных заболеваний на 1 пациентку в конце исследования составляла 3 [2; 5]. В структуре этих заболеваний преобладали гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (табл. 3). Отмечены рост с 17 (16%) до 32 (31%) числа больных с ИБС ($p=0,011$) и тенденция к увеличению числа больных с ГБ.

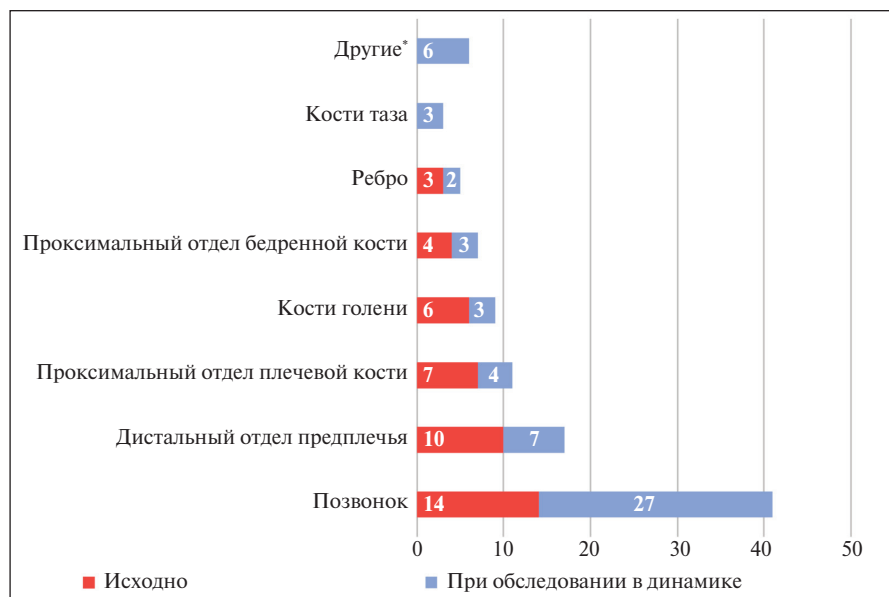


Рис. 1. Динамика числа низкоэнергетических переломов основных локализаций за период наблюдения. *Другие — локтевой отросток, нижний край суставной впадины лопатки, диафиз локтевой кости, диафиз бедренной кости

Fig. 1. Dynamics of the number of low-energy fractures at the most important sites during the observation period. *Others — olecranon, inferior border of glenoid cavity of scapula, ulna diaphysis, femur diaphysis

Количество больных с тромботическими событиями увеличилось с 7 (7%) до 18 (17%), $p=0,027$; у 2 пациенток тромботические события были повторными. Инфаркт миокарда развился у 1 (1%), ОНМК — у 5 (5%), тромбоз периферических вен — у 7 (7%) больных, в том числе тромбоз глубоких вен — у 3 и тромбоз поверхностных вен — у 4.

За период наблюдения низкоэнергетические переломы зарегистрированы у 43 (42%) больных РА: у 24 (56%) — впервые, у 19 (44%) — повторно, у 9 (21%) возникло ≥ 2 перелома. Из 55 переломов 27 (49%) были вертебральными, а 28 (51%) — периферическими. Переломы обеих локализаций имели 4 из 43 больных. Локализация переломов представлена на рис. 1.

Мы распределили пациенток в две группы. В 1-ю группу включено 43 (42%) женщины с переломами, произошедшими за период наблюдения, во 2-ю группу — 60 (58%) женщин без переломов. Результаты сравнительного анализа основных клинических, иммунологических и рентгенологических показателей в 1-й и 2-й группах представлены в табл. 4.

Пациентки 1-й и 2-й групп не различались по возрасту, ИМТ, возрасту на момент установления диагноза РА, степени активности по DAS28, значению HAQ, концентрации СРБ в сыворотке крови, уровню, частоте выявления РФ и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). У больных 1-й группы длительность РА была больше и, как следствие, чаще определялись III и IV, реже — I–II рентгенологические стадии РА. У пациенток 1-й группы в анамнезе статистически значимо чаще отмечались периферические переломы по сравнению с больными 2-й группы — в 16 (37%) и 11 (18%) случаях соответственно ($p=0,031$). Функциональное состояние больных в обеих группах было сопоставимо.

Число больных, получавших и не получавших БПВП, в двух группах существенно не различалось — соответственно 32 (38%) и 11 (55%), $p>0,05$. Длительность приема БПВП

также была сопоставима, ее медиана равнялась соответственно 84 [52; 108] и 84 [72; 108] мес ($p>0,05$). Было сопоставимо и количество больных, получавших ГИБП: в момент включения оно составляло 4 (9%) и 11 (18%), а в конце наблюдения — 8 (19%) и 19 (32%) соответственно ($p>0,05$ для обеих групп).

В 1-й группе ГК назначались статистически значимо чаще, чем во 2-й группе: исходно их принимали 29 (67%) и 22 (37%) пациентки ($p=0,002$), а при повторном обследовании — 26 (60%) и 18 (30%) соответственно ($p=0,002$). Общая продолжительность лечения и кумулятивная доза ГК в 1-й группе оказались больше, чем во 2-й группе. Не выявлено различий между группами по кумулятивной дозе и длительности приема ГК в течение наблюдения (табл. 5).

Анализ произошедших низкоэнергетических переломов с учетом МПК проведен у 87 женщин, находившихся в менопаузе на момент включения в исследование. У пациенток с переломами статистически значимо чаще определялся ОП в L1–IV или в ШБ, в то время как у женщин без новых переломов

МПК в ШБ значимо чаще соответствовала норме (табл. 6).

При корреляционном анализе обнаружена прямая связь переломов с тромботическими событиями ($r=0,211$, $p<0,05$), длительностью РА ($r=0,209$, $p<0,05$), рентгенологической стадией РА ($r=0,210$, $p<0,05$), приемом ГК ($r=0,303$, $p<0,05$), их кумулятивной дозой ($r=0,281$, $p<0,05$) и продолжительностью приема ($r=0,263$, $p<0,05$), наличием в анамнезе до включения в исследование периферических низкоэнергетических переломов ($r=0,211$, $p<0,05$) и обратная связь со значениями МПК в ШБ ($r=-0,231$, $p<0,05$).

В результате дискриминантного анализа, который проводился пошаговым методом, были выделены предикторы низкоэнергетических переломов: лечение ГК, периферические переломы в анамнезе, более низкие значения МПК ШБ. В табл. 7 представлены дискриминантные значения переменных, на основании которых предложена математическая модель прогнозирования риска низкоэнергетических переломов у больных РА.

Математическая модель прогнозирования риска низкоэнергетических переломов:

$$X = 1,007 \times a - 3,313 \times b + 0,611 \times c,$$

где a — прием ГК (да — 1, нет — 0); b — МПК ШБ (г/см²); c — периферические низкоэнергетические переломы в анамнезе (да — 1, нет — 0).

Значение вероятности перелома (X) сравнивается со значением дискриминантной функции, равным -1,572 (определено с помощью ROC-кривой чувствительности/специфичности для данной дискриминантной функции), ниже которого риск перелома расценивается как незначительный, выше — как высокий (рис. 2).

Для иллюстрации прогностической силы предикторов низкоэнергетических переломов у больных РА, установленных при дискриминантном анализе, построена ROC-кривая со-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Клинические, иммунологические и рентгенологические показатели больных РА, имевших и не имевших переломы за период наблюдения
Table 4. Clinical, immunological and radiological parameters of RA patients with and without fractures during the observation period

Показатель в конце наблюдения	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=60)	p
Возраст, годы, М±σ	63,3±6,0	63,7±9,6	>0,05
Менопауза, n (%)	43 (100)	54 (90)	>0,05
ИМТ, кг/м ² , М±σ	26,4±5,9	27,3±5,4	>0,05
Масса тела, n (%):			
дефицит	2 (5)	2 (3)	>0,05
норма	17 (39)	20 (34)	>0,05
избыток	16 (37)	19 (32)	>0,05
ожирение	8 (19)	18 (31)	>0,05
Длительность РА, годы, М±σ	25,0±9,5	21,2±9,1	0,037
Возраст начала РА, годы, М±σ	38,4±11,2	42,6±11,9	>0,05
РФ+, n (%)	29 (67)	43 (72)	>0,05
АЦЦП+, n (%)	29 (67)	48 (80)	>0,05
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,3 [1,8; 12,3]	2,9 [1,2; 5,4]	>0,05
DAS28, М±σ	3,76±1,17	3,80±1,19	>0,05
HAQ, М±σ	1,36±0,6	1,11±0,7	>0,05
HAQ, n (%):			
0–1,0	11 (29)	23 (49)	>0,05
1,0–2,0	20 (53)	19 (40)	>0,05
2,0–3,0	7 (18)	5 (11)	>0,05
Рентгенологическая стадия РА, n (%):			
I–II	10 (23)	26 (43)	0,036
III–IV	33 (77)	34 (57)	0,036
Низкоэнергетические переломы в анамнезе, n (%):			
вертебральные	6 (14)	9 (15)	>0,05
периферические	16 (37)	11 (18)	0,032

отношения чувствительности и специфичности указанных факторов. Чувствительность и специфичность модели составили 70 и 68% соответственно. Площадь под кривой (AUC) – 0,703 (95% доверительный интервал, ДИ 0,597–0,809; $p=0,001$), что указывает на хорошую прогностическую способность модели при оценке риска развития переломов у больных РА.

Обсуждение. Длительное течение РА сопровождается развитием необратимых структурных повреждений и ограничением функции суставов различной степени выраженности, увеличением числа коморбидных заболеваний и осложнений, которые негативно влияют на качество жизни и способствуют росту инвалидизации [1], что было продемонстрировано в нашем исследовании и ряде других работ [17, 18, 22].

В исследовании С.А. Hitchon и соавт. [23] 76% пациентов с впервые установленным диагнозом РА имели как минимум одно коморбидное заболевание. По данным российских ученых, коморбидные заболевания выявлены у 72% [2] и 86,6% [24] больных РА. В финской когорте больных ранним РА за 15 лет проспективного наблюдения количество пациентов, имеющих как минимум одно коморбидное заболевание, увеличилось с 20 до 60% [25]. В нашем исследовании за 8,5 года наблюдения число больных с коморбидными заболеваниями возросло с 81 (79%) до 94 (91%), $p=0,015$. По мнению ряда авторов, коморбидность является предиктором прогресси-

рования функциональных нарушений [10, 12], снижает вероятность достижения ремиссии, ассоциируется с более выраженным болевым синдромом и худшей оценкой общего состояния здоровья [23–27]. Однако в 20-летнем проспективном наблюдении, проведенном М.С. Каретанович и соавт. [28], вклад индекса коморбидности в увеличение индекса HAQ составил не более 8%.

Лишь в ограниченном числе проспективных исследований оценивалось влияние низкоэнергетических переломов на отдаленные исходы РА (функциональные нарушения, трудоспособность, вероятность достижения ремиссии). В настоящей работе не выявлено значимых различий функционального состояния в группах пациенток с переломами и без таковых. При этом в нашем наблюдении частота переломов была выше, чем в других проспективных исследованиях [16, 29], что, по-видимому, связано с большей длительностью наблюдения, преобладаем женщин в менопаузе, применением рентгеноморфометрии при оценке переломов позвонков. Все переломы были подтверждены медицинскими документами или рентгенограммами, в то время как в других исследованиях использовался метод самоотчета пациентов. Так, по данным 5-летнего исследования М. Vis и соавт. [16], периферические переломы, как возникшие впервые, так и повторные, зарегистрированы у 16 (16%), а вертебральные – у 18 (19%) больных РА. В исследовании COBRA, продолжи-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 5. Терапия ГК
Table 5. Glucocorticoid therapy

Показатель	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=60)		p
	исходно	в конце наблюдения	исходно	в конце наблюдения	
Терапия ГК на момент обследования, n (%)	29 (67)	26 (60)	22 (37)	18 (30)	0,002* 0,002**
Длительность лечения ГК >3 мес, n (%)	35 (81)	31 (72)	32 (53)	28 (47)	0,011* 0,031**
Средняя суточная доза ГК, мг, M±σ	5,4±2,0	5,6±2,0	5,7±4,4	5,5±3,4	>0,05* >0,05**
Продолжительность терапии ГК за время наблюдения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	96 [48; 144]	96 [84; 108]	36 [12; 120]	84 [29; 108]	0,031* >0,05**
Кумулятивная доза ГК, г, Me [25-й; 75-й перцентили]	15,5 [6,3; 21,6]	14,6 [9,5; 18,2]	5,2 [1,8; 17,5]	7,3 [1,8; 18,1]	0,031* >0,05**
Общая длительность приема ГК, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	—	192 [120; 240]	—	108[29; 144]	<0,001**
Суммарная доза ГК за все время болезни, г, Me [25-й; 75-й перцентили]	—	29,9 [14,4; 37,5]	—	11,0 [3,6; 24,0]	<0,001**

* Различия показателей при включении в исследование.

** Различия показателей при обследовании в динамике.

Таблица 6. МПК на момент включения в исследование, n (%)
Table 6. Bone mineral density (BMD) at the time of inclusion in the study, n (%)

Результаты денситометрии при включении в исследование	Женщины с РА в менопаузе		p
	с переломами за время наблюдения (n=39)	без переломов за время наблюдения (n=48)	
Поясничный отдел (L1–iv):			
ОП	13 (33)	13 (27)	>0,05
остеопения	19 (49)	21 (44)	>0,05
норма	7 (18)	14 (29)	>0,05
ШБ:			
ОП	10 (26)	7 (14)	>0,05
остеопения	23 (61)	25 (51)	>0,05
норма	5 (13)	17 (35)	0,021
L1–iv или ШБ:			
ОП	20 (51)	15 (31)	0,049
остеопения	18 (46)	24 (49)	>0,05
норма	1 (3)	10 (20)	0,011

тельность которого была больше (11 лет), включено 146 больных РА, среди которых было 32% мужчин. Авторы изучали отдаленные исходы различных схем лечения РА, в том числе переломы. Установлено, что у 15 (10%) больных возникли периферические переломы, а у 20 (21%) из 93 пациентов, которым в динамике проведена рентгеноморфометрия, — переломы позвонков [29]. В этом исследовании участвовали пациенты с ранним РА, имевшие меньшую длительность болезни и более молодой возраст по сравнению с нашими пациентками.

В настоящем наблюдении из 36 женщин с переломами в анамнезе у 19 (53%) они возникли повторно. Аналогичные данные получены Р.Н. Lin и соавт. [30]: на протяжении 3 лет повторные переломы отмечены у 62 из 122 (51%) пациентов с РА. S.F. Yu и соавт. [31] при такой же длительности наблюдения зарегистрировали повторные переломы в 40% случаев.

Терапия ГК рассматривается как фактор риска переломов, что подтверждает недавно опубликованный мета-

анализ [32]. При включении в 3-летнее проспективное исследование подавляющее большинство пациентов (88%) получали ГК. Поэтому при анализе факторов риска переломов частота использования ГК в группах с переломами и без таковых была сопоставима [30]. В нашем исследовании исходно ГК принимали 49% женщин, а в течение всего периода наблюдения — 37%. Негативное влияние ГК установлено при анализе вертебральных переломов в исследовании OSTRAL, в то время как связь между приемом ГК и периферическими переломами отсутствовала [16]. В проспективном наблюдении за японской когортой IORRA выявлено, что более высокие суточные дозы ГК ассоциируются с повышенным риском вертебральных переломов и переломов ШБ [33, 34]. По данным нашего исследования, риск переломов не зависел от средней суточной дозы ГК, которая в 85% случаев не превышала 7,5 мг/сут. Пациентов, длительно получавших высокие дозы ГК, в настоящем наблюдении не было.

Таблица 7. Дискриминантные значения предикторов низкоэнергетических переломов у больных РА
Table 7. Discriminant values of predictors of low-energy fractures in patients with RA

Переменная	Нет переломов	Есть переломы	Дискриминантное значение
Лечение ГК	3,8144	4,8214	1,007
МПК в ШБ, г/см ²	57,2192	53,9065	-3,313
Периферические низкоэнергетические переломы в анамнезе	2.5071	3.1183	0,611
Constant	-21,9400	-20,3685	-1,572

Нами установлено, что наличие периферических переломов в анамнезе увеличивает риск возникновения новых переломов («эффект домино»). Материалы других проспективных исследований подтверждают это положение [30, 33–35].

Данные нашей работы согласуются с результатами исследования OSTRAL [16] и наблюдения за азиатской когортой [35], что позволяет рассматривать более низкие значения МПК в ШБ как предиктор низкоэнергетических переломов. Китайские авторы указывают, что больные РА с переломами, возникшими в процессе наблюдения, исходно имели значимо более низкие показатели МПК во всех отделах скелета, однако при проведении многофакторного регрессионного анализа снижение МПК не выделено как достоверный фактор риска новых переломов [30].

Как и в других проспективных исследованиях больных РА, в нашей работе не обнаружено влияния активности РА на риск развития впервые возникших и повторных переломов [16, 30, 35], а длительность РА не отнесена к наиболее значимым факторам риска переломов по результатам многофакторного анализа. Аналогичные данные представили Р.Н. Lin и соавт. [30], D. Kim и соавт. [35]. Наблюдения за когортами OSTRAL и IORRA также не продемонстрировали значимого влияния длительности РА на риск возникновения переломов [16, 33, 34].

Заключение. Таким образом, в когортном проспективном многолетнем неинтервенционном исследовании продолжительностью 8,5±1,3 года выявлены снижение активности РА по DAS28, уменьшение числа больных с высокой или умеренной активностью РА и увеличение числа женщин с ремиссией или низкой активностью РА, в то же время выросло число больных с признаками анкилоза, ФК III и коморбидными заболеваниями, в структуре которых преобладали ИБС и ГБ.

Частота низкоэнергетических переломов (42%) превышала частоту серьезных инфекций (8%) и тромботических событий (13%). За время наблюдения возникло 55 низкоэнергетических переломов, в том числе 27 (49%) вертебральных и 28 (51%) периферических. У 24 (56%) из 43 пациенток переломы про-

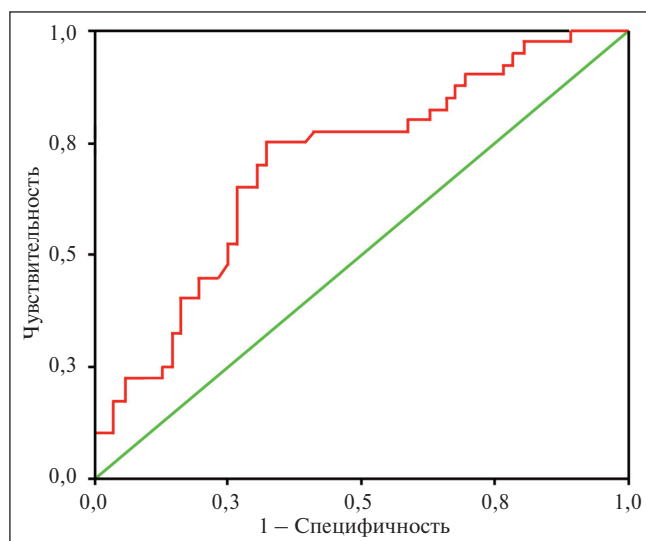


Рис 2. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности предикторов низкоэнергетических переломов у больных РА, выявленных при проведении дискриминантного анализа

изошли впервые, у 19 (44%) — повторно, у 9 (21%) было ≥2 перелома. Число нетрудоспособных больных увеличилось в 5 раз.

Установлена прямая связь возникших переломов с длительностью болезни, рентгенологической стадией РА, лечением ГК, их кумулятивной дозой и продолжительностью приема, наличием в анамнезе до включения в исследование периферических низкоэнергетических переломов и обратная связь со значениями МПК в области ШБ.

Разработана математическая модель для оценки риска развития переломов, внедрение которой может стать одним из компонентов персонализированного подхода к терапии больных РА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. Терапевтический архив. 2019;91(5):4–7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved issues. *Tерапевтический архив*. 2019;91(5):4–7. (In Russ.)].
2. Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при рев-

- матойдном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):283–289. [Panafidina TA, Kondratyeva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(3):283–289. (In Russ.)].
3. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным

- ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Медицинский Совет. 2019;(9):86–91. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to FSBI RIR named after V.A. Nasonova). *Meditsinskiy sovet*. 2019;(9):86–91. (In Russ.)].
4. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при рев-

- матических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;88(5):4-12.
- [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(5):4-12. (In Russ.)].
5. Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ, Середакина НВ и др. Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):692-696.
- [Satybaldyeva MA, Reshetnyak TM, Seredavkina NV, et al. Risk factors for venous thromboses in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(6):692-696. (In Russ.)].
6. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3104-12. doi: 10.1002/art.22117.
7. Ketfi C, Boutigny A, Mohamedi N, et al. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2021 May;88(3):105122. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105122. Epub 2020 Dec 17.
8. Jagpal A, Navarro-Millan I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol*. 2018 Apr 11;2:10. doi: 10.1186/s41927-018-0014-y. eCollection 2018.
9. Xue AL, Wu SY, Jiang L, et al. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(36):e6983. doi: 10.1097/MD.0000000000006983.
10. Michaud K, Wallenstein G, Wolfe F. Treatment and nontreatment predictors of health assessment questionnaire disability progression in rheumatoid arthritis: a longitudinal study of 18,485 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Mar;63(3):366-72. doi: 10.1002/acr.20405. Epub 2010 Nov 15.
11. Вайсман ДШ, Сороцкая ВН, Никитина ЕС. Анализ смертности по множественным причинам от ревматоидного артрита в Тульской области за 2000-2017 годы. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2018;(12):124-126.
- [Vaisman DSh, Sorotskaya VN, Nikitina ES. Analysis of mortality due to multiple causes from rheumatoid arthritis in the Tula region for 2000-2017. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2018;(12):124-126. (In Russ.)].
12. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Feb;50(2):381-8. doi: 10.1093/rheumatology/keq334. Epub 2010 Oct 29.
13. Hitchon CA, Boire G, Haraoui B, et al; CATCH investigators. Self-reported comorbidity is common in early inflammatory arthritis and associated with poorer function and worse arthritis disease outcomes: results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct;55(10):1751-62. doi: 10.1093/rheumatology/kew061. Epub 2016 Jun 21.
14. Nakajima A, Inoue E, Shimizu Y, et al. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):441-9. doi: 10.1007/s10067-014-2750-8. Epub 2014 Jul 31.
15. Кожевникова ПО, Дыдыкина ИС, Лиля АМ. Особенности течения ревматоидного артрита у пожилых людей. Клиническая геронтология. 2020;26(11-12):46-52.
- [Kozhevnikova PO, Dydykina IS, Lila AM. Rheumatoid arthritis in the elderly: a literature review. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2020;26(11-12):46-52. (In Russ.)].
16. Vis M, Haavardsholm EA, Bøyesen P, et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTR cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2011 Sep;22(9):2413-9. doi: 10.1007/s00198-010-1517-6. Epub 2011 Jan 13.
17. Фадиенко ГР. Оценка отдаленных исходов ревматоидного артрита при различных вариантах течения заболевания в Тюменской области. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Тюмень; 2007. 130 с.
- [Fadienko GR. Assessment of long-term outcomes of rheumatoid arthritis in various variants of the course of the disease in the Tyumen region. Autoref. diss. cand. med. sci. Tyumen'; 2007. 130 p.].
18. Ермакова ЮА, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ. Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы «РАДИКАЛ». Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):17-23.
- [Ermakova YuA, Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV. Trends in disease activity, functional status, and radiographic changes in early rheumatoid arthritis: Results of a 5-year follow-up within the Russian RADIKAL program. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(1):17-23. (In Russ.)].
19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
20. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993 Sep;8(9):1137-48. doi: 10.1002/jbmr.5650080915.
21. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4-47.
- [Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)].
22. Nakajima A, Inoue E, Shimizu Y, et al. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):441-9. doi: 10.1007/s10067-014-2750-8. Epub 2014 Jul 31.
23. Hitchon CA, Boire G, Haraoui B, et al; CATCH investigators. Self-reported comorbidity is common in early inflammatory arthritis and associated with poorer function and worse arthritis disease outcomes: results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct;55(10):1751-62. doi: 10.1093/rheumatology/kew061. Epub 2016 Jun 21.
24. Никитина НМ, Афанасьев ИА, Ребров АП. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):149-154.
- [Nikitina NM, Afanasyev IA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(2):149-154. (In Russ.)].
25. Tiippana-Kinnunen T, Kautiainen H, Paimela L, Leirisalo-Repo M. Co-morbidities in Finnish patients with rheumatoid arthritis: 15-year follow-up. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(6):451-6. doi: 10.3109/03009742.2013.790073. Epub 2013 Jul 4.
26. Stouten V, Westhovens R, De Cock D, et al. Having a co-morbidity predicts worse outcome in early rheumatoid arthritis despite intensive treatment: a post hoc evaluation of the pragmatic randomized controlled CareRA trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3699-3708. doi: 10.1093/rheumatology/keaa841.
27. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Oct;52(10):1809-17. doi: 10.1093/rheumatology/ket224. Epub 2013 Jun 27.
28. Kapetanovic MC, Lindqvist E, Nilsson JE, et al. Development of functional impairment and disability in rheumatoid arthritis patients followed for 20 years: relation to disease activity, joint damage, and comorbidity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Mar;67(3):340-8. doi: 10.1002/acr.22458.
29. Van Tuyl LH, Boers M, Lems WF, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):807-12. doi: 10.1136/ard.2009.108027. Epub 2009 May 17.
30. Lin PH, Yu SF, Chen JF, et al. Risk factor

analysis of fragility fractures in rheumatoid arthritis: A 3-year longitudinal, real-world, observational, cohort study. *PLoS One*. 2021 Aug 4;16(8):e0255542. doi: 10.1371/journal.pone.0255542. eCollection 2021.

31. Yu SF, Chen MH, Chen JF, et al. Establishment of a preliminary FRAX®-based intervention threshold for rheumatoid arthritis-associated fragility fracture: a 3-year longitudinal, observational, cohort study. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Feb 25;13:20406223221078089. doi: 10.1177/20406223221078089. eCollection 2022.

32. Wang Y, Zhao R, Gu Z, et al. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2020 Aug;31(8):1401-1409. doi: 10.1007/s00198-020-05360-w. Epub 2020 Apr 14.

33. Ishida O, Furuya T, Inoue E, et al. Risk factors for established vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Results from a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol*. 2015 May;25(3):373-8. doi: 10.3109/14397595.2015.1004276. Epub 2015 Mar 23.

34. Furuya T, Inoue E, Hosoi T, et al. Risk factors associated with the occurrence of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Osteoporos Int*. 2013 Apr;24(4):1257-65. doi: 10.1007/s00198-012-2080-0. Epub 2012 Jul 17.

35. Kim D, Cho SK, Choi CB, et al. Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis: an Asian prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2016 Sep;36(9):1205-14. doi: 10.1007/s00296-016-3453-z. Epub 2016 Mar 10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.07.2023/07.09.2023/10.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках Государственного задания по теме «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» №1021051503137-7 РК 122040400051-3.

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

The article was prepared within the framework of the government contract as a part of scientific topic "Development of a personalized program for the treatment of refractory rheumatoid arthritis based on the study of molecular genetic and molecular biological predictors. Establishing and Testing a Registry of patients with Rheumatoid Arthritis resistant to disease-modifying antirheumatic drugs" №1021051503137-7 РК 122040400051-3.

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

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>
Постникова П.О. <https://orcid.org/0000-0003-4600-7534>
Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>
Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Функция почек на фоне длительной терапии ритуксимабом у больных системной склеродермией

Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Ананьева Л.П., Конева О.А., Гарзанова Л.А.,
Овсянникова О.Б., Шаяхметова Р.У.

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

При системной склеродермии (ССД) встречаются различные типы поражения почек. Степень их выраженности может варьироваться от бессимптомного снижения почечной функции до жизнеугрожающих повреждений, которые представляют собой сложную терапевтическую проблему. Ритуксимаб (РТМ) применяется в лечении ССД и других аутоиммунных заболеваний с многообещающими результатами, однако его влияние на функцию почек изучено недостаточно.

Цель исследования — оценить состояние функции почек на фоне комплексной терапии, включающей РТМ, у больных ССД в течение длительного (не менее 1 года) наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 90 больных ССД, которых обследовали как минимум дважды — до и через 1–3,5 года после начала лечения РТМ. Почечную функцию оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-EPI. Определяли также стадии хронической болезни почек (ХБП), уровень артериального давления, суточную протеинурию, кожный счет, активность и показатели легочной функции — форсированную жизненную емкость легких и диффузионную способность легких.

Результаты и обсуждение. На фоне комплексной терапии РТМ в конце наблюдения отмечалось статистически значимое снижение СКФ в группе больных в целом. В то же время у большинства пациентов с исходно сохранной СКФ функция почек оставалась стабильной, а число больных с ХБП уменьшилось на 25% — с 20 до 15. Более чем у половины больных, исходно имевших ХБП, после терапии СКФ увеличилась ($n=11$) или стабилизировалась ($n=2$), и лишь у 7 пациентов она статистически незначимо снизилась, при этом только в 2 случаях наблюдалось развитие более продвинутой стадии ХБП. Детально рассмотрены результаты лечения 2 больных, которые ранее перенесли склеродермический почечный криз (СПК).

Заключение. В данной работе не отмечено существенного влияния лечения РТМ на СКФ и степень ХБП. Большинство больных имели стабильную функцию почек, у пациентов с исходно незначительной степенью ХБП была выявлена тенденция к стабилизации почечной функции. Значимое снижение СКФ на фоне длительной терапии, отмеченное в группе больных в целом, по-видимому, объясняется нарастанием почечной недостаточности у пациентов, исходно имевших выраженное склеродермическое поражение почек, в частности вследствие СПК. Требуется дальнейшее изучение влияния терапии РТМ на функцию почек у пациентов с ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; склеродермический почечный криз; хроническая болезнь почек; скорость клубочковой фильтрации; ритуксимаб.

Контакты: Майя Николаевна Старовойтова; mayastar@mail.ru

Для ссылки: Старовойтова МН, Десинова ОВ, Ананьева ЛП, Конева ОА, Гарзанова ЛА, Овсянникова ОБ, Шаяхметова РУ. Функция почек на фоне длительной терапии ритуксимабом у больных системной склеродермией. Современная ревматология. 2023;17(5): 53–60. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-53-60

Renal function during long-term therapy with rituximab in patients with systemic sclerosis

Starovoitova M.N., Desinova O.V., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Garzanova L.A.,
Ovsyannikova O.B., Shayakhmetova R.U.

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

In systemic sclerosis (SSc), different types of renal involvement occur. Their severity can range from asymptomatic deterioration of renal function to life-threatening damage, which is a complex therapeutic problem. Rituximab (RTM) has been used in the treatment of SSc and other autoimmune diseases with promising results, but its effect on renal function has not been adequately studied.

Objective: to evaluate the renal function during complex therapy, including RTM, in patients with SSc over a long-term follow-up (at least 1 year).

Material and methods. The study included 90 patients with SSc who were examined at least twice — before and 1–3.5 years after initiation of RTM treatment. Renal function was assessed by glomerular filtration rate (GFR) calculated according to the CKD-EPI formula. The stages of chronic kidney disease (CKD), blood pressure, daily proteinuria, skin score, activity, and indicators of lung function — forced vital capacity and diffusing capacity of the lungs — were also determined.

Results and discussion. Against the background of complex therapy with RTM, there was a statistically significant decrease in GFR in the entire group of patients at the end of observation. On the other hand, renal function remained stable in the majority of patients with initially preserved

GFR and there was a 25% decrease — from 20 to 15 patients — in the number of patients with CKD. In more than half of the patients who initially had CKD, GFR increased ($n=11$) or stabilized ($n=2$) after therapy, and it decreased in a statistically insignificant manner in only 7 patients, whereas the development of a more advanced stage of CKD was observed in only 2 cases. The results of the treatment of 2 patients who had previously experienced scleroderma renal crisis (SRC) are reviewed in detail.

Conclusion. In this study, there was no significant effect of RTM treatment on GFR and grade of CKD. Most patients had stable renal function; patients with an initial low grade of CKD showed a tendency toward stabilization of renal function. A significant decrease in GFR during long-term therapy noted in the entire patient group appears to be explained by an increase in renal insufficiency in patients with initially severe scleroderma renal damage, particularly due to SRC. Further studies on the effects of RTM therapy on renal function in patients with SSc are needed.

Keywords: systemic scleroderma; scleroderma renal crisis; chronic kidney disease; glomerular filtration rate; rituximab.

Contact: Maya Nikolaevna Starovoitova; mayyastar@mail.ru

For reference: Starovoitova MN, Desinova OV, Ananyeva LP, Koneva OA, Garzanova LA, Ovsyannikova OB, Shayakhmetova RU. Renal function during long-term therapy with rituximab in patients with systemic sclerosis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):53–60. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-53-60

Системная склеродермия (ССД) — аутоиммунное заболевание соединительной ткани с неясной этиологией и сложным патогенезом, характеризующееся распространенной сосудистой дисфункцией, фиброзным поражением кожи и внутренних органов [1, 2].

При ССД встречаются различные типы поражения почек, которые связаны как с основным заболеванием, так и с коморбидной патологией, большинство из них клинически мало выражены. Приблизительно у половины пациентов могут иметься такие маркеры почечного повреждения, как протеинурия и/или повышенный уровень креатинина, однако при исследовании аутопсийного материала поражение почек выявляется в 60–80% случаев [3]. Степень выраженности почечной патологии может варьироваться от клинически незначимого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до жизнеугрожающих повреждений, которые представляют собой сложную терапевтическую проблему [4].

Длительное время редким, но фатальным проявлением ССД было острое поражение почек («истинная склеродермическая почка» по старой терминологии, или склеродермический почечный криз, СПК), характеризующееся развитием острой почечной недостаточности и, как правило, умеренной или выраженной артериальной гипертензией (АГ) с гиперренинемией [5]. Согласно результатам анализа базы данных EUSTAR (Европейская база данных изучения склеродермии) EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), распространенность СПК составляет всего 2,4%, при диффузной ССД этот показатель — менее 5%, при лимитированной форме — около 2% [6]. Наиболее частым вариантом поражения почек (10–55% случаев) является бессимптомное снижение почечной функции, связанное не только с ССД, но и с коморбидной патологией, ассоциированной с развитием хронической болезни почек (ХБП) [7, 8]. По данным отечественных исследователей, снижение СКФ <90 мл/мин отмечается у 80% пациентов с ССД [9].

V.K. Shanmugam и V.D. Steen [10] выделили 9 вариантов поражения почек у пациентов с ССД, среди которых СПК; ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) гломерулонефрит и васкулит; D-пеницилламиновая нефропатия; изолированное снижение СКФ и др. Эти варианты охватывают как сочетание ССД с другими нозологиями, так и отдельные маркеры почечного повреждения. Учитывая этиопатогенетические различия по-

ражения почек у больных ССД, предпочтительным представляется выделение трех больших групп нефропатий: 1) непосредственно связанные с ССД; 2) ХБП, ассоциированная с коморбидной патологией и 3) лекарственные [11].

В последнее десятилетие в связи с прогрессом медицины и развитием биотехнологий расширились возможности фармакотерапии ССД и других иммуновоспалительных заболеваний. Появились новые генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), селективно воздействующие на основные патогенетические механизмы болезни [12]. К таким препаратам относится Ритуксимаб (РТМ) — моноклональное антитело к CD-20-антигену В-клеток. На фоне терапии РТМ с последующим развитием деплеции (истощения) В-клеток в периферической крови отмечаются регресс индукции кожи, суставно-мышечного воспаления, уменьшение или стабилизация легочных нарушений [13–17]. В то же время соотношение польза/риск при лечении РТМ лучше, чем при использовании иммуносупрессивной терапии. Исследования долгосрочной эффективности и безопасности препарата продолжаются. В основном они посвящены изучению его влияния на легочную функцию при интерстициальном заболевании легких (ИЗЛ) и фиброзные изменения кожи [18–20].

Данных о действии РТМ на функцию почек мало. Несмотря на большое число публикаций, посвященных применению РТМ при ССД, в них не отражено состояние функции почек после лечения. Исключением является небольшое 2-годичное исследование, включавшее 16 пациентов с ранней ССД, 8 из которых получали РТМ. Авторы не выявили нарушений СКФ ни до, ни после окончания исследования [21]. Отсутствие информации о функции почек, возможно, объясняется тем, что основными показаниями для назначения РТМ при ССД являются поражение кожи и ИЗЛ, а больных с патологией почек в клинические испытания не включают. В единичных работах упоминаются больные с СПК, участвовавшие в исследованиях по поводу других показаний, РТМ у них не повлиял на течение СПК [22]. Поражение почек, за исключением вторичной мочевого инфекции, также не упоминается среди осложнений (в том числе серьезных), хотя к настоящему времени общее число больных, получавших терапию РТМ, составляет уже несколько тысяч. Это позволяет предположить высокую безопасность РТМ в отношении функции почек.

В проведенном нами ранее исследовании у 71 пациента через 1 год после начала лечения РТМ отмечалась явная

Таблица 1. Характеристика больных ССД (n=90)
Table 1. Characteristics of patients with SSc (n=90)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [37; 58]
Женский пол, n (%)	75 (83)
Форма ССД, n (%): лимитированная диффузная перекрестная	31 (34) 51 (57) 8 (9)
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54 [24; 96]
Длительность наблюдения, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 3,5]
Доза преднизолона, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [10; 15]
Иммуносупрессанты, n (%)	39 (43)
НПВП, n (%)	7 (8)
Суммарная доза РТМ, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 3,5]

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

тенденция к снижению СКФ [23]. В настоящей работе мы приводим результаты изучения динамики функции почек на фоне применения РТМ в составе комплексной терапии у большего числа пациентов и при более длительном проспективном наблюдении.

Цель работы – оценка динамики СКФ на фоне комплексной терапии с включением РТМ у больных ССД в течение длительного (не менее 1 года) наблюдения.

Материал и методы. В исследовании участвовали 90 пациентов с ССД (75 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 17 лет до 71 года, которых обследовали как минимум дважды – до и через 1–3,5 года после начала лечения РТМ. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие. Почечная функция оценивалась по СКФ, рассчитанной с помощью формулы СКД-EPI по уровню креатинина (мл/мин/1,73 м²):

$СКФ = 141 \times \min (СКР/k, 1)^\alpha \times \max (СКР/k, 1)^{-1,209}$
 $\times 0,993^{\text{возраст}} [\times 1,018 \text{ для женщин}] \text{ и } [\times 1,059 \text{ для лиц негроидной расы}],$

где СКР – уровень креатинина сыворотки крови (мг/дл), k=0,7 (для женщин) или 0,9 (для мужчин); α – коэффициент, равный -0,329 (для женщин) или -0,411 (для мужчин) [24].

Для расчета СКФ использован онлайн-калькулятор. За норму СКФ принимали значения от 90 до 120 мл/мин/1,73 м². Определялись артериальное давление (АД), суточная протеинурия, кожный счет, общая активность ССД и показатели легочной функции – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и диффузионная способность легких (ДСЛ).

Клинические данные и СКФ использовались для выявления ХБП, под которой понимали заболевание почек любой этиологии длительностью более 3 мес, которое проявляется нарушением их функции и/или структуры (включая стойкое снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) даже при отсутствии протеинурии и других маркеров повреждения почек [25].

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Все пациенты имели достоверный диагноз ССД, соответствующий критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR 2013 г. [26]. Анализируемая когорта состояла из пациентов с прогрессирующим течением ССД, преимущественно ее диф-

фузной формой и высокой частотой (85%) ИЗЛ. Высокая частота ИЗЛ связана с тем, что именно поражение легких является ведущим показанием для назначения РТМ при ССД. Пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) в данной группе не было.

Активность ССД определяли по индексу активности [27], поражение кожи оценивали с помощью модифицированного кожного счета Rodnan [28].

При включении в исследование 20 (22%) пациентов имели признаки ХБП, у 17 из них снижение почечной функции было незначительным (СКФ >60 мл/мин/1,73 м²). Только у 2 пациентов отмечалась тяжелая и крайне тяжелая степень снижения СКФ, развившаяся в исходе СПК за 2–3 года до включения в исследование.

РТМ вводился с премедикацией (100–250 мг метилпреднизолона) в дозе 500–1000 мг на одно введение. Показаниями для назначения РТМ являлись прогрессирующее течение заболевания, наличие факторов неблагоприятного прогноза (диффузная форма ССД, мужской пол, развитие висцеральной патологии при небольшой длительности болезни), а также неэффективность и непереносимость стандартной базисной терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США), Biostat. Для анализа значимости различий между группами при нормальном распределении изучаемого параметра использовался t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты. На фоне комплексной терапии было отмечено статистически значимое улучшение ряда показателей, отражающих характерные проявления болезни. Так, снизилась активность заболевания, существенно уменьшилась индурация кожи (почти вдвое снизился кожный счет), улучшилась легочная функция (ФЖЕЛ увеличилась на ≥5%). К положительным сдвигам на фоне терапии можно отнести и уменьшение исходно скромной суточной протеинурии, хотя эти изменения не были статистически значимыми. При оценке других показателей, отражающих поражение почек, в конце наблюдения отмечены незначительное (на 5,6%), но статистически значимое снижение средней СКФ в рамках нормальных значений, а также некоторое увеличение уровня креатинина, статистически и клинически не значимое. Кроме того, на фоне комплексной терапии была снижена суточная доза глюкокортикоидов (ГК), что важно для минимизации риска развития СПК, особенно у пациентов с ранней диффузной формой ССД (табл. 2).

У пациентов с исходно нормальной почечной функцией (n=70) выявлено статистически значимое снижение СКФ с 108,37 до 100,31 мл/мин/1,73 м² (p<0,00001).

По-видимому, отмеченное в целом по группе уменьшение СКФ произошло в основном за счет усугубления ХБП у больных с исходно выраженной почечной недостаточностью.

К концу наблюдения число пациентов с ХБП, имевших такие неблагоприятные факторы почечного повреждения,

как протеинурия и высокий уровень сывороточного креатинина, не изменилось (табл. 3). Степень протеинурии была незначительной (<1 г/сут), а уровень креатинина был существенно повышен только у 2 пациенток, перенесших СПК еще до включения в исследование.

Более половины пациентов с ХБП страдали диффузной формой ССД, у них была большая длительность болезни, у половины больных выявлена АГ и у 1 — хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Характеристика больных с исходно сниженной функцией почек приведена в табл. 4. Около половины пациентов до начала наблюдения принимали ГК >15 мг/сут в пересчете на преднизолон, еще столько же пациентов — D-пеницилламин, в отдельных случаях использовались диуретики и НПВП, потенциально обладающие нефротоксичностью.

После лечения число больных с ХБП уменьшилось с 20 до 15 (на 25%). У 20 пациентов с исходной ХБП динамика СКФ была неоднозначной. У 65% из них на фоне лечения РТМ СКФ нарастала (n=11) или оставалась стабильной (n=2), главным образом при незначительном ее исходном снижении. Еще у 7 (35%) пациентов отмечалось снижение СКФ, но только у 2 из них этот показатель ухудшился на фоне прогрессирования ХБП. Таким образом, у большинства пациентов с исходно сниженной СКФ ее отрицательной динамики не наблюдалось.

Представляется интересным сравнение основных клинико-лабораторных параметров до и после терапии РТМ у больных, перенесших СПК (табл. 5).

Пациентки, перенесшие СПК, с лимитированной (№1) и диффузной (№2) формами ССД, с длительностью заболевания более 5 лет, с АГ в анамнезе более 5 лет, без признаков существенных сосудистых повреждений (в наблюдении №1 отмечался дигитальный некроз до начала терапии РТМ), без ЛАГ, с незначительным повышением СДЛА и снижением легочной функции на фоне ИЗЛ до начала исследования, имели существенное снижение почечной функции, соответствующее 5-й и 4-й стадиям ХБП соответственно. Они принимали невысокие дозы ГК и микофенолата мофетил (Селлсепт) 2 г/сут. Терапия РТМ была назначена в связи с недостаточным эффектом базисной

Таблица 2. Динамика основных показателей эффективности лечения РТМ в группе больных ССД в целом, Ме [25-й; 75-й перцентили] (n=90)

Table 2. Dynamics of the main indicators of RTM treatment effectiveness in the group of patients with SSc in general, Me [25th; 75th percentile] (n=90)

Показатель	Исходно	В конце наблюдения	p
Кожный счет, баллы	9 [4; 16]	5 [3; 9]	0,000
Индекс активности, баллы	2,5 [1,5; 4]	1 [0,5; 2]	0,000
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	100 [91; 114]	97 [81; 109]	0,0001
Креатинин, мкмоль/л	61,6 [52; 71,9]	65 [57,7; 75]	0,514
Протеинурия, г/сут	0,01 [0; 0,05]	0,003 [0; 0,07]	0,344
ФЖЕЛ, % от должной	74,4 [62,7; 94,5]	83,9 [68; 98]	0,000
ДСЛ, % от должной	43,3 [33; 57,6]	45,5 [36,9; 59,5]	0,098
Доза преднизолона, мг/сут	10 [10; 15]	10 [7,5; 10]	0,003

Таблица 3. Динамика основных показателей поражения почек на фоне терапии РТМ (n=20), n (%)
Table 3. Dynamics of the main indicators of renal damage during RTM therapy (n=20), n (%)

Показатель	Исходно	В конце наблюдения
Повышение уровня креатинина >106 мкмоль/л	2 (10)	2 (10)
Суточная протеинурия >0,015 г/сут	6 (30)	6 (30)
СКФ <90 мл/мин/1,73 м ²	20/90 (22)	15/90 (17)
ХБП:		
стадия 1 (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м ²)	17/20 (85)	11/15 (73)
стадия 2 (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ²)	1/20 (5)	2/15 (13)
стадия 3 (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м ²)	0/20 (0)	1/15 (7)
стадия 4 (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м ²)	1/20 (5)	0/15 (0)
стадия 5 (СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²)	1/20 (5)	1/15 (7)

Примечание. Стадии ХБП определены в соответствии с общепринятой классификацией [29].

Таблица 4. Характеристика больных с исходно сниженной функцией почек (n=20)
Table 4. Characteristics of patients with initially reduced renal function (n=20)

Показатель	Значение
Женский пол	17 (85)
Форма ССД:	
лимитированная	9 (45)
диффузная	11 (55)
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54 [24; 96]
СПК (в анамнезе)	2 (10)
АГ	10 (50)
ХСН	1 (5)
ЛАГ	0
Поражение кишечника (мальабсорбция)	0
Лечение (до включения в исследование):	
диуретики	5 (25)
НПВП	6 (30)
D-пеницилламин (купренил) до 500 мг	10 (50)
ГК >15 мг/сут	9 (45)

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 5. Динамика основных клинико-лабораторных параметров на фоне терапии РТМ у 2 больных, перенесших СПК
Table 5. Dynamics of the main clinical and laboratory parameters during RTM therapy in 2 patients with SRC in anamnesis

Показатель	Больная №1		Больная №2	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	21	39	13	8
Креатинин, мкмоль/л	207,4	123	367	556
Протеинурия, г/сут	0,1	0,85	0,3	0,3
Кожный счет, баллы	21	6	10	2
ДСЛ, % от должной	76,6	78,8	69,9	51,4
ФЖЕЛ, % от должной	101,3	110,7	98,2	103,9
АГ	+	+	+	+
Дигитальные некрозы	+	-	-	-
Индекс активности, баллы	8	2	2,5	0,5
АНФ Нер2	1/640	1/640	1/640	1/320
aScl-70	-	-	+	+
АЦА	-	-	-	-
СДЛА, мм рт. ст.	24	34	37	31
ГК, мг/сут (в пересчете на преднизолон)	10	7,5	15	10

Примечание. (+) — наличие, (-) — отсутствие признака; АНФ — антинуклеарный фактор; aScl-70 — антитела к Scl-70; АЦА — антицентромерные антитела; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

терапии и прогрессированием основных проявлений заболевания, включая поражение кожи и легких.

У больной №1 на фоне терапии удалось несколько уменьшить проявления поражения почек. Так, СКФ увеличилась на 18 мл/мин/1,73 м², что уменьшило степень ХБП, а уровень креатинина существенно снизился к концу наблюдения. Однако суточная протеинурия сохранялась и даже заметно увеличилась по сравнению с началом исследования. У пациентки №2 с терминальной почечной недостаточностью уровень протеинурии существенно не изменился, а СКФ резко снизилась, уровень креатинина существенно увеличился, что указывало на нарастание почечной недостаточности. Активная терапия в целом привела к положительным изменениям основных клинико-лабораторных параметров в обоих наблюдениях, что, в свою очередь, способствовало снижению активности заболевания и, как следствие, уменьшению дозы ГК (одно из чрезвычайно важных условий сохранения почечной функции, особенно при уже имеющейся патологии почек).

Обсуждение. По данным литературы, до 50% пациентов с ССД имеют клинические признаки поражения почек, проявляющиеся легкой протеинурией, повышением концентрации креатинина в сыворотке крови и/или АГ [3, 30]. Чаше всего выявленные нарушения не склонны к прогрессированию. Незначительная протеинурия без потери функции почек является наиболее частым проявлением склеродермической нефропатии. Обследование 675 пациентов с диффузной формой ССД, проведенное в 1972–1993 гг., выявило нарушение почечной функции или протеинурию у 173 (26%) из них, 48% больных не имели почечной патологии. У большинства пациентов отмечались не связанные с ССД причины

протеинурии, включая токсическое воздействие лекарственных средств [31].

Самое серьезное почечное проявление ССД — СПК, характеризующийся внезапным развитием острого повреждения почек, злокачественной АГ (в большинстве случаев), гипертензивным состоянием, тромботической микроангиопатией и нарушением функции почек. СПК встречается у 5–10% пациентов с ССД, преимущественно с диффузной и редко — с лимитированной формой заболевания [32]. С 1972 по 2002 г. доля СПК среди причин смерти больных ССД существенно сократилась (с 42 до 6%) [33]. Однако СПК остается одним из самых тяжелых проявлений этого заболевания и одной из причин летального исхода, в том числе и в долгосрочном периоде.

Нарушение функции почек при ССД может объясняться сопутствующими заболеваниями, связанными с сердечной недостаточностью, ЛАГ, приемом НПВП, диуретиков, а также гиповолемией и/или мальабсорбцией вследствие поражения желудочно-кишечного тракта. Почечная дисфункция может развиваться на фоне приема ряда нефротоксических препаратов (D-пеницилламин, циклоспорин), а также в результате хронической АГ и реже гломерулонефрита.

СКФ — основной параметр для диагностики патологии почек, его значение зависит от разных факторов, включая заболевания почек, а также возраст, массу и площадь поверхности тела. Ежегодное снижение СКФ с возрастом составляет примерно 1 мл/мин/1,73 м² поверхности тела, начинаясь вскоре после 20–30 лет.

Изменения СКФ у больных ССД хорошо изучены. Так, E.J. Kingdon и соавт. [34] измеряли СКФ у 19 пациентов с ССД и нормальными показателями креатинина, используя

клиренс $^{51}\text{Cr-EDTA}$, и обнаружили снижение СКФ в 18 случаях. A. Scheja и соавт. [35] также определяли СКФ с помощью $^{51}\text{Cr-EDTA}$ или иогексола в большой шведской когорте пациентов с ССД (105 — с диффузной формой, 356 — с лимитированной), чтобы выяснить, связана ли почечная дисфункция с ССД или коморбидными состояниями. Снижение СКФ $<70\%$ относительно скорректированного по возрасту значения выявлено у 11% пациентов с лимитированной и у 8,6% с диффузной формой ССД с длительностью наблюдения в среднем 7,7 года. Среди пациентов со сниженной СКФ 60% имели АГ, 52% — сердечную недостаточность, 19% — другие нефропатии, предполагающие снижение СКФ, диагностированные при биопсии почек. В этом исследовании сравнивали ренальную функцию у 31 пациента с ССД и нормальным уровнем креатинина без патологии почек по данным УЗИ и у 31 здорового добровольца. СКФ, оцененная с помощью клиренса $^{99\text{m}}\text{TcDTPA}$, была нормальной (>89 мл/мин/1,73 м²) у 45,1% пациентов с ССД, 3-я стадия ХБП имела у 22,6% обследованных (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²), у остальных СКФ составила 60–89 мл/мин/1,73 м². Почечная дисфункция не коррелировала с другими клиническими параметрами (за исключением патологии легких; $p=0,04$), а также с профилем аутоантител или терапией.

Спектр патологии почек в настоящем исследовании в целом не противоречил имеющимся данным о проявлениях поражения почек у больных ССД. Частота ХБП у наших пациентов равнялась 22%, что существенно ниже, чем в других отечественных исследованиях [9]. Возможно, это связано с особенностями группы, в которой превалировали пациенты с ИЗЛ, и требует дальнейшего изучения.

Имеются лишь единичные сообщения о влиянии РТМ на почечную функцию у больных ССД. При этом практически нет упоминаний о развитии каких-либо нежелательных реакций, связанных с почечным повреждением, на фоне лечения РТМ. В нашем первом исследовании ($n=71$), в котором оценивалась эффективность терапии РТМ в среднем через 1 год после ее назначения, впервые было отмечено снижение СКФ на 4,3% [23]. При этом продемонстрирован хороший эффект терапии в отношении общей активности заболевания, кожного фиброза и легочной функции. В настоящем, более длительном наблюдении (в среднем — 2,3 года), исходно только у 20 (22%) из 90 больных выявлены признаки ХБП, менее половины из них имели незначительную протеинурию, и только у 2 (10%) больных, перенесших СПК, зафиксировано существенное повышение уровня креатинина. В конце нашего наблюдения также было отмечено незначимое клинически, но значимое статистически снижение СКФ в общей группе (на 4,3 мл/мин, или 5,6%), при этом число больных с ХБП уменьшилось с 20 до 15 (на 25%). У 70 пациентов с исходно нормальной функцией почек к концу исследования СКФ уменьшилась на 8,06 мл/мин/1,73 м², или 7,4%. При анализе группы из 20 пациентов с ХБП оказалось, что динамика СКФ на фоне терапии была неоднозначной. Более чем у половины пациентов (65%) после терапии СКФ увеличилась ($n=11$) или осталась стабильной ($n=2$), главным образом у больных с исходно незначительно сниженным показателем. Еще у 7 (35%) пациентов отмечалось уменьшение СКФ, но только у 2 из них с исходно низкими значениями этот показатель ухудшился с переходом ХБП в более тяжелую стадию.

Таким образом, у большинства пациентов с ХБП на фоне терапии РТМ отрицательной динамики СКФ не про-

слеживалось, при этом у трети (у 7 из 20, или 35%) произошло уменьшение проявлений ХБП и только у 2 (10%) — их нарастание. Можно предположить, что средняя СКФ снизилась в результате как существенного прогрессирования ХБП у 2 больных, так и уменьшения СКФ у пациентов без ХБП.

У половины наших пациентов с ХБП при включении в исследование имела АГ. Представляется важным, что снижение СКФ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [9]. Токсического действия лекарственных препаратов не выявлено, хотя ранее 50% этих пациентов принимали D-пеницилламин (Купренил) в умеренных дозах (до 500 мг/сут). Таким образом, нельзя полностью исключить влияния сопутствующей патологии и лекарственных препаратов на функцию почек, поскольку и наличие АГ, и лечение Купренилом имели место задолго до участия в исследовании. Ассоциации ренальной дисфункции с другими сосудистыми проявлениями заболевания не установлено. Так как в общей группе не было пациентов с ЛАГ, связь легочной васкулопатии с ренальной дисфункцией не исследовалась.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что на фоне комплексного лечения с включением РТМ отмечается уменьшение фиброза кожи и легких, при этом функция почек у большинства больных не ухудшается. У трети пациентов с исходно сниженной СКФ наблюдалась положительная динамика, однако в 10% случаев зафиксированы отрицательные изменения. Из 2 больных, перенесших СПК до включения в исследование и имевших позитивные сдвиги в основных показателях активности ССД, у одной терминальная ХБП продолжала прогрессировать, а у другой проявления ХБП уменьшились (с 4-й до 3б стадии). Выявленное незначительное снижение в нормальных пределах средней СКФ было вызвано, на наш взгляд, не терапией с включением РТМ, а, скорее, ее неэффективностью в отношении исходно выраженного и прогрессирующего поражения почек у части больных.

Заключение. Таким образом, современные исследования свидетельствуют о том, что у большинства пациентов (за исключением перенесших СПК) функциональная почечная недостаточность при ССД имеет легкую или умеренную степень выраженности, протекает относительно доброкачественно, с медленным прогрессированием. Снижение СКФ, по-видимому, не зависит от формы, длительности и тяжести заболевания. В последнее время появляются данные об ассоциации почечной недостаточности с ЛАГ. Возможно, сочетание ССД, ЛАГ и недостаточности правых отделов сердца может увеличить вероятность развития почечной дисфункции. Также подобная ассоциация позволяет предположить сходство между этиопатогенезом этих состояний и эндотелиальной дисфункции, индуцированной различными цитокинами, включая эндотелин 1, сосудистый эндотелиальный фактор роста и тромбомодулин, которые приводят к микроангиопатии в сосудистом русле легких и почек [36].

Выявление факторов риска, ранних признаков и симптомов патологии почек, а также дальнейший поиск и изучение маркеров почечного повреждения важны для ранней диагностики и своевременной терапии СПК. В связи с этим вызывают интерес новые препараты, которые предназначены для терапии других проявлений васкулопатии у пациентов с ССД и связанных с ней заболеваний соединительной ткани, но потенциально могут использоваться и при поражении почек у больных ССД.

Изучение влияния ГИБП, в частности РТМ, на функцию почек, представляется актуальным, поскольку в последнее время этот препарат активно применяется у больных ССД с прогрессирующим течением заболевания, диффузным фиброзом кожи, зачастую получающих противовоспалительную терапию ГК, что, как известно (и само по себе, и тем более по совокупности данных), служит основным фактором риска развития почечной патологии, в частности СПК. Снижение активности основных проявлений заболевания на фоне терапии РТМ позволит уменьшить риск развития тяжелой склеродермической нефропатии.

В данной работе впервые было оценено влияние РТМ на функцию почек при ССД при длительном наблюдении. На фоне терапии РТМ отмечено незначительное, но статистически значимое снижение СКФ в пределах нормальных величин. Однако с учетом выявленной тенденции к стабилизации почечной функции при лечении РТМ у ряда больных, а в отдельных случаях ее улучшения, и разнонаправленной динамики СКФ у пациентов, перенесших СПК, требуется дальнейшее изучение влияния такой терапии на нефропатию у пациентов с ССД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009 May 7;360(19):1989-2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188.
- Geyer M, Muller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Apr;40(2):92-103. doi: 10.1007/s12016-009-8193-3.
- Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1983 Nov;62(6):335-52. doi: 10.1097/00005792-198311000-00001.
- Shapiro AP, Medsger TA Jr. Renal involvement in systemic sclerosis. In: Schrier R, Gottschalk C, editors. *Diseases of Kidney*. 4th ed. Boston: Little, Brown; 1988. P. 2272.
- Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 May;29(2):315-33. doi: 10.1016/s0889-857x(03)00016-4.
- Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestation in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trial and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jun;66(6):754-63. doi: 10.1136/ard.2006.062901. Epub 2007 Jan 18.
- Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Nov;24(6):669-76. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283588dcf.
- Anders HJ, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 29;13(3):222. doi: 10.1186/ar3256.
- Ребров АП, Гайдукова ИЗ, Патрикеева ДА. Хроническая болезнь почек у пациентов с системной склеродермией: частота встречаемости и факторы, ассоциирующиеся с нарушением функции почек. *Клиническая медицина*. 2013;(6):34-38. [Rebrov AP, Gaidukova IZ, Patrikeeva DA. Chronic kidney disease in patients with systemic sclerosis: frequency of occurrence and factors associated with impaired renal function. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;(6):34-38. (In Russ.)].
- Shanmugam VK, Steen VD. Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy. *Int J Rheumatol*. 2010;2010:538589. doi: 10.1155/2010/538589. Epub 2010 Aug 17.
- Гордеев АВ, Захарова АЮ, Мутвина ЗЮ, Ананьева ЛП. Современные представления о гетерогенности поражений почек у больных склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):434-445. [Gordeev AV, Zakharova AYU, Mutovina ZYU, Anan'eva LP. Modern ideas about the heterogeneity of kidney lesions in patients with scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(4):434-445. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, редактор. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.].
- Lafyatis R, O'Hara C, Feghali-Bostwick CA, Matteson E. B cell infiltration in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):3167-8. doi: 10.1002/art.22847.
- Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):578-83. doi: 10.1002/art.24249.
- Smith V, van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):193-7. doi: 10.1136/ard.2008.095463.
- Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):271-80. doi: 10.1093/rheumatology/kep093. Epub 2009 May 15.
- Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Mar-Apr;30(2 Suppl 71):S17-22. Epub 2012 May 29.
- McQueen FM, Solanki K. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: should we be using it today? *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):757-67. doi: 10.1093/rheumatology/keu463. Epub 2015 Jan 7.
- Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2014 Apr;19(3):353-9. doi: 10.1111/resp.12214. Epub 2013 Nov 29.
- Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522. Epub 2014 Jan 17.
- Boonstra M, Meijs J, Dorjee AI, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open*. 2017 Jul 28;3(2):e000384. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000384. eCollection 2017.
- Thiebaut M, Launay D, Riviere S, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2018 Jun;17(6):582-587. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.010. Epub 2018 Apr 7.
- Ананьева ЛП, Конева ОА, Десникова ОВ и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):265-273. [Anan'eva LP, Koneva OA, Desinova OV, et al. The effect of rituximab on activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: assessment after a year of follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(3):265-273. (In Russ.)].
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
- 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.
27. Vallentini G, Della Rossa A, Bombardier S, et al. European multicentre study of define disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001 Jun;60(6):592-8. doi: 10.1136/ard.60.6.592.
28. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1995 Jul; 22(7):1281-5
29. Мухин НА, редактор. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 608 с. [Mukhin NA, editor. *Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie* [Nephrology. National Guidelines. Short Edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 608 p.].
30. Steen VD, Syzd A, Jonhnson JP, et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol*. 2005 Apr;32(4):649-55.
31. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Jonson K, et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989 Apr;32(4):219-26. doi: 10.1007/BF00285287.
32. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study in 50 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):110-6. doi: 10.1136/ard.2006.066985. Epub 2007 Jun 8.
33. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*. 1990 Sep 1;113(5):352-7. doi: 10.7326/0003-4819-113-5-352.
34. Kingdon EJ, Knight J, Dustan K, et al. Calculated glomerular filtration rate is a useful screening tool to identify scleroderma patients with renal impairment. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jan;42(1):26-33. doi: 10.1093/rheumatology/keg023.
35. Scheja A, Bartosik I, Wuttge DM, et al. Renal Function is mostly preserved in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(4):295-8. doi: 10.1080/03009740802629424.
36. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jul 15; 182(2):252-60. doi: 10.1164/rccm.200912-1820OC. Epub 2010 Mar 25.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.06.2023/01.09.2023/03.09.2023

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.

Старовойтова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

Десинова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>

Ананьева Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Конева О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Гарзанова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

Овсянникова О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>

Шаяхметова Р.У. <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>

Клиническая картина анкилозирующего спондилита у позитивных и негативных по HLA-B27 больных

Эрдес Ш.Ф., Сахарова К.В.

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

Ассоциация гена HLA-B27 с анкилозирующим спондилитом (АС) хорошо известна уже практически 50 лет. За это время обнаружено, что часть клинических проявлений болезни одноотипно ассоциируется с заболеванием практически во всех популяциях, а другая часть зависит от этнической принадлежности пациентов. Также периодически описываются уникальные взаимосвязи, характерные только для отдельных этнических групп.

Цель исследования — проанализировать клинические характеристики стационарного контингента больных АС в зависимости от статуса HLA-B27.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование 200 последовательно поступивших в ревматологическое отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» больных АС. Всем пациентам выполнено стандартное клиническое обследование, рекомендованное для оценки активности и функционального статуса при АС. Изучалось также содержание трансаминаз, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ17 в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. HLA-B27 обнаружен у 166 (83%) из 200 пациентов с АС (у 89,8% мужчин и 73,2% женщин; $p=0,003$). Среди HLA-B27-позитивных больных АС было 63,9% мужчин, а среди HLA-B27 негативных — 35,3% ($p=0,002$). Средний возраст дебюта АС у HLA-B27-негативных больных был на 5 лет больше, ювенильное начало болезни у них встречалось примерно в 2 раза реже. У 25% больных, позитивных HLA-B27, и 15% больных, не имевших этого антигена, выявлены синдесмофиты ($p>0,05$). Они обнаружены у 31,1% HLA-B27-позитивных и 25% HLA-B27-негативных мужчин. У женщин при наличии HLA-B27 синдесмофиты встречались в 15%, а при его отсутствии — в 9% случаев ($p=0,022$). У HLA-B27 негативных больных чаще отмечались воспалительные заболевания кишечника, реже — увеит и псориаз. Показатели активности, частота артрита и энтезита у позитивных и негативных по HLA-B27 больных были сходными. Концентрация ИЛ17 в сыворотке у HLA-B27-негативных больных была в 6 раз выше, чем у HLA-B27-позитивных ($p=0,012$).

Заключение. В российской популяции больных АС имеются характерные для большинства этносов ассоциации с HLA-B27 (например, более раннее начало болезни) и ассоциации, которые встречаются не во всех этнических группах (например, более тяжелое течение, более высокая частота артрита и энтезита). Кроме того, концентрация ИЛ17 в сыворотке крови у HLA-B27- негативных больных была в 6 раз выше, чем у HLA-B27-позитивных. Это может указывать на неканонические механизмы патогенеза АС, развивающегося при отсутствии гена HLA-B27, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; HLA-B27; интерлейкин 17.

Контакты: Ксения Владимировна Сахарова; marsupilami563@gmail.com

Для ссылки: Эрдес ШФ, Сахарова КВ. Клиническая картина анкилозирующего спондилита у позитивных и негативных по HLA-B27 больных. Современная ревматология. 2023;17(5):61–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-61-66

Clinical picture of ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive and negative patients

Erdes Sh.F., Sakharova K.V.

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

The link between the HLA-B27 gene and ankylosing spondylitis (AS) has been known for almost 50 years. During this time, it has been discovered that some of the clinical manifestations of the disease are uniformly associated with the disease in almost all populations, while the other part depends on the ethnicity of the patients. Unique associations characteristic only of certain ethnic groups are also periodically described.

Objective: to analyze the clinical features of the inpatient population with AS in relation to their HLA-B27 status.

Material and methods. Cross sectional study of 200 consecutive AS patients admitted to the rheumatology department of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. All patients underwent standard clinical examination recommended for assessment of AS activity and functional status. The levels of transaminases, uric acid, urea, creatinine, interleukin (IL) 6 and IL17 in blood serum were also examined.

Results and discussion. HLA-B27 was detected in 166 (83%) of 200 patients with AS (in 89.8% of men and in 73.2% of women; $p=0.003$). Among HLA-B27 positive patients with AS, 63.9% were men, and among HLA-B27 negative patients, 35.3% were men ($p=0.002$). The mean age of AS onset was 5 years higher in HLA-B27-negative patients, and the disease was about 2 times less likely to occur in childhood in them. Syndesmophytes were detected in 25% of HLA-B27 positive patients and in 15% of patients who did not have this antigen ($p>0.05$). Syndesmophytes were found in 31.1% of HLA-B27 positive and 25% of HLA-B27 negative men. 15% of women with HLA-B27 and 9% of women without this antigen had syndesmophytes ($p=0.022$). Inflammatory bowel disease was more common in HLA-B27-negative patients, whereas uveitis and psoriasis were less common. Activity rates and incidence of arthritis and enthesitis were similar in HLA-B27 positive and negative patients. Serum

concentration of IL17 was six times higher in HLA-B27 negative patients than in HLA-B27 positive patients ($p=0.012$).

Conclusion. In the Russia's AS patient population there are associations with HLA-B27, characteristic for most ethnic groups (e.g., earlier onset of the disease) and associations not found in all ethnic groups (e.g., a more severe course, a higher incidence of arthritis and enthesitis). In addition, the concentration of IL17 in the blood serum of HLA-B27 negative patients was six times higher than that of HLA-B27 positive patients. This may indicate non-canonical mechanisms of pathogenesis of AS that develop in the absence of the HLA-B27 gene, which requires further research.

Keywords: ankylosing spondylitis; HLA-B27; interleukin 17.

Contact: Ksenia Vladimirovna Sakharova; marsupilami563@gmail.com

For reference: Erdes ShF, Sakharova KV. Clinical picture of ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive and negative patients. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):61–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-61-66

Анкилозирующий спондилит (АС) является визитной карточкой всей группы спондилоартритов (СпА). Распространенность его в разных популяциях колеблется от практически нулевой в Центральной Африке и на юге Азии до 1,7% среди эскимосов Чукотки [1], причем мужчины болеют несколько чаще, чем женщины. Встречаемость АС в немалой степени зависит от частоты HLA-B27 в конкретной популяции, которая нарастает от экватора (0%) к приарктическим регионам (25–40%). Соответственно, распространенность болезни также увеличивается от практически нулевой в экваториальных странах до 1,5–2,0% в приарктических этносах Скандинавии, Чукотки и Аляски.

Хотя этиология и патогенез АС интенсивно изучаются, они до конца не выяснены. В то же время уже строго доказано, что наследственные факторы играют важную и более значительную роль в развитии АС, чем при таких хорошо известных заболеваниях, как ревматоидный артрит или воспалительные заболевания кишечника [2]. Особая сложность в понимании причин и механизмов возникновения АС состоит в том, что подверженность болезни регулируется большим числом генов, участвующих в ее формировании: к настоящему времени выявлено более 110 независимо ассоциированных однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms) в более чем 90 областях генома человека [2].

Генетически АС в первую очередь тесно связан с хорошо известным антигеном I класса большого комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex) – HLA-B27. Так, его носителями являются 90% пациентов с болезнью Бехтерева и лишь менее 10% популяции в целом. В свою очередь, хорошо известно, что риск развития АС при наличии HLA-B27 достигает 5–7% [3].

О сильной ассоциации HLA-B27 с АС впервые сообщили в марте 1973 г. в журнале *Nature* M.F. Caffrey и D.C. James [4] и практически одновременно с ними – L. Schlosstein и соавт. [5] и D.A. Brewerton и соавт. [6]. Эта ассоциация наблюдается во всех этнических и расовых группах, хотя ее сила значительно варьируется. Например, частота HLA-B27 у афроамериканцев с АС составляет около 50%, у арабов – 64%, у турок и латиноамериканцев – около 70%, а у лиц европеоидной расы – около 90% [7].

К настоящему времени получены многочисленные убедительные доказательства непосредственного участия HLA-B27 в формировании генетической предрасположенности к АС, хотя молекулярную основу этого процесса еще предстоит расшифровать. Вместе с тем наличие HLA-B27 не является единственным и обязательным условием для возникновения болезни, и прямым подтверждением этого служит развитие

АС у лиц, не имеющих соответствующего гена. В таком случае возникает вопрос: если у определенной группы больных отсутствует столь мощный фактор генетической предрасположенности, как ген HLA-B27, который определяет практически 30% генетической вариативности болезни [2], не является ли АС без HLA-B27 другой нозологической формой и имеет ли он особые клинические проявления?

Как показывают последние обзоры, посвященные этой теме [7, 8], единого мнения по данному вопросу нет. На основании анализа этих публикаций можно предположить, что, с одной стороны, у больных АС имеются определенные демографические и клинические характеристики, которые четко ассоциируются с наличием гена HLA-B27 практически во всех популяциях, а с другой – есть и такие признаки, которые меняются от одной популяции к другой. Так, в большинстве популяций больные, позитивные по HLA-B27, раньше заболевают, с большей вероятностью имеют мужской пол, чаще страдают увеитом, но, например, частота периферического артрита или энтезита может сильно различаться в разных этнических группах пациентов в зависимости от наличия B27. Соответственно, имеющиеся к настоящему времени данные показывают, что в разных популяциях клиническая картина у позитивных и негативных по HLA-B27 больных АС может варьироваться, поэтому полезно иметь информацию об особенностях заболевания в российской популяции.

Цель исследования – изучить особенности клинических проявлений АС у позитивных и негативных по HLA-B27 пациентов.

Материал и методы. В исследование включено 200 больных АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), последовательно госпитализированных во 2-е ревматологическое отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2020–2021 гг. и имевших результаты ранее проведенного тестирования на HLA-B27. Средний возраст больных составил $23,9 \pm 7,4$ года, среди них было 118 (59%) мужчин и 82 женщины.

Всем пациентам проведено стандартное клиническое обследование, рекомендованное для оценки активности и функционального статуса при АС [9]. В сыворотке крови определяли содержание трансаминаз, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, а также дополнительно концентрацию интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ17 иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия).

Статистический анализ данных выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Демографические, клинические и лабораторные особенности позитивных и негативных по HLA-B27 больных АС
Demographic, clinical and laboratory characteristics of HLA-B27 positive and negative AS patients

Показатель	HLA B27- (n=34)	HLA B27+ (n=166)	p
Мужчины, n (%) / женщины, n	12 (34,3) / 22	106 (63,8) / 60	p=0,002
Возраст на момент начала АС, годы, М±σ	28,5±9,1	23,0±9,8	p=0,002
Возраст на момент включения в исследование, годы, М±σ	42,5±9,1	38,6±12,7	p=0,1
Длительность заболевания, годы, М±σ	13,5±7,2	15,08±10,5	p=0,35
Возраст установления диагноза АС, годы, М±σ	36,0±10,4	32,2±12,4	p=0,1
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,05 [1,4; 19,9]	9,6 [2,3; 32]	p=0,16
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	13,5 [7; 44]	18,0 [7; 51]	p=0,91
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,1 [4,6; 6,8]	5,6 [4,6; 6,4]	p=0,5
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,1 [2,3; 3,4]	3,0 [2,4; 3,8]	p=0,9
Активный сакроилиит/спондилит по данным МРТ, %	35,2	42,1	p=0,34
Синдесмофиты, %	14,7	25,3	p=0,17
Дебют АС, %: ювенильное начало РеА аксСпА	11,7 8,9 79,4	22,8 19,2 58	p=0,03
Внескелетные проявления, %: нет ВЗК увеит псориаз	64,7 23,5 8,8 2,9	67,4 3 19,9 6,6	p<0,001
ГИБП, %: не использовали 1 ≥2	38,2 47,0 17,6	34,3 43,9 20,4	p=0,7
Наличие АС или псориаза у родственников, %: нет АС псориаз	79,4 11,7 11,7	76,5 12,6 2,4	p=0,9
Периферический артрит, %	50	63,2	p=0,18
Энтезит, %	70,5	75,9	p=0,5
Коксит (по данным УЗИ), %	58,8	68,6	p=0,25
Эндопротезирование, %	11,7	6,6	p=0,2
АСТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,95 [14,5; 25,2]	17,1 [14,1; 21,6]	p=0,8
АЛТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,9 [12,4; 26,1]	16,7 [13,8; 23,3]	p=0,5
Креатинин, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	71,5 [63; 86]	75 [65; 87]	p=0,58
Мочевина, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,7 [4,1; 5,5]	5,5 [4,2; 6,6]	p=0,87
Мочевая кислота, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	281 [248; 336]	314,3 [245; 374]	p=0,12
Общий белок, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	73,2 [67,4; 78,3]	74,9 [71,4; 79,4]	p=0,45
ИЛ6, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,012 [0,002; 4,2]	0,14 [0,012; 4,2]	p=0,84
ИЛ17, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,96 [0,03; 118,2]	0,15 [0,06; 1,32]	p=0,012

Примечание. BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-СРБ — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ; МРТ — магнитно-резонансная томография; РеА — реактивный артрит; аксСпА — аксиальный спондилоартрит; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ИЛ — интерлейкин.

Excel и пакета статистического анализа Statistica 10 for Windows (Statistica 12.0, StatSoft Inc., США, 2011). Использовались стандартные методы описательной статистики. Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение многих параметров было отличным от нормального, для описания количественных переменных применяли методы непараметрической статистики с представлением данных в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У 166 (83%) из 200 пациентов с АС выявлен HLA-B27. Основные демографические, клинические и лабораторные показатели у позитивных и негативных по HLA-B27 больных представлены в таблице.

Частота выявления HLA-B27 у мужчин с АС была значительно выше, чем у женщин ($p=0,003$): соответственно 89,8% (106 из 118) и 73,2% (60 из 82) случаев. Кроме того, обращало на себя внимание выраженное различие соотношения мужчин и женщин в зависимости от наличия HLA-B27: среди позитивных больных мужчин было 63,9%, в то время как среди негативных — 35,3% ($p=0,002$).

Средний возраст дебюта АС был значимо выше (в среднем почти на 5 лет) при отсутствии HLA-B27, и ювенильное начало болезни в этой подгруппе встречалось примерно в 2 раза реже. Кроме того, практически у каждого 5-го HLA-B27-позитивного пациента заболевание начиналось с клинической картины РеА. В то же время, хотя у HLA-B27-позитивных пациентов уровень СОЭ и СРБ был несколько выше, чем при отсутствии этого антигена, индексы активности болезни в обеих группах были сходными. В свою очередь, концентрация ИЛ17 была значительно выше у HLA-B27-негативных лиц.

Синдесмофиты обнаружены у 25% позитивных по HLA-B27 и у 15% негативных по этому параметру больных ($p>0,05$). Их имели 33 (31,1%) позитивных и 3 (25%) негативных по HLA-B27 мужчин и соответственно 9 (15%) и 2 (9%) женщин ($p=0,022$).

Частота внескелетных проявлений АС у негативных и позитивных по HLA-B27 лиц значимо различалась ($p<0,001$): у больных, не имевших HLA-B27, практически в 6 раз чаще встречались ВЗК, в то время как при наличии этого антигена — в 2 раза и более чаще выявлялись увеит и псориаз.

По другим клиническим и лабораторным параметрам (энтезит, артрит и коксит, а также СОЭ, СРБ и прочие рутинные биохимические показатели) сравниваемые группы не различались, как и по частоте АС у родственников.

Особое внимание привлекает значимо большая концентрация ИЛ17 в сыворотке крови у HLA-B27-негативных больных

Обсуждение. Клинические особенности у позитивных и негативных по HLA-B27 лиц обсуждаются практически с момента обнаружения ассоциации данного генетического маркера с АС. Было показано, что в разных популяциях они могут, помимо общих черт, иметь и различающиеся клинические ассоциации.

В первую очередь вызывает удивление обнаруженное в нашем исследовании преобладание женщин среди HLA-B27-негативных больных АС. В ранее проведенных исследованиях в группах позитивных и негативных по HLA-B27 больных АС всегда значительно преобладали па-

циенты мужского пола [10–16]. Только французская когорта раннего аксиального СпА была сопоставима с нашей группой по гендерному соотношению между позитивными и негативными по HLA-B27 пациентами: среди носителей этого антигена был 51% лиц мужского пола, а при его отсутствии — 37% [17]. Однако особенностью данной когорты являлось то, что в нее включали пациентов с длительностью болезни в среднем 1,5 года, удовлетворявших хотя бы одному из известных критериев аксиального СпА: критериям Amor [18], и/или ESSG (European Spondylarthropathy Study Group) [19], и/или ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) [20], в то же время на соответствие модифицированным Нью-Йоркским критериям АС пациентов не проверяли. Поэтому можно предположить, что многие больные этой когорты АС не имели и в перспективе иметь не будут.

Следующее значительное отличие HLA-B27-негативных больных от HLA-B27-позитивных, выявленное в нашей группе, — более позднее начало болезни при отсутствии этого маркера. Эта особенность описана и в других популяциях [11–17], т. е., как упоминалось ранее, у HLA-B27-позитивных пациентов практически во всех популяциях АС дебютирует раньше, чем у лиц, негативных по этому антигену. В свою очередь, наблюдавшееся в нашей группе преобладание ювенильного начала АС у HLA-B27-позитивных больных было отмечено только корейскими авторами [21], в то время как в популяциях Бразилии, Германии-Австрии и Испании связи дебюта заболевания с наличием HLA-B27 не выявлено [10, 16, 22], а у HLA-B27-негативных жителей Ирана болезнь чаще начиналась в детском возрасте [12].

Другая удивительная находка нашего исследования — примерно одинаковая задержка с диагностикой АС у позитивных и негативных по HLA-B27 больных, хотя патогенетическая взаимосвязь АС с этим антигеном хорошо известна практикующим врачам: так, у позитивных лиц диагностика запаздывала практически на 9 лет, а у негативных — на 7,5 года. Таким образом, диагноз АС при отсутствии этого генетического маркера устанавливался даже несколько раньше! Причем практически сходные результаты были получены и в других странах, в частности в Финляндии и Испании [13, 16]. В то же время в немецкой когорте у В27-негативных больных диагностика АС затягивалась практически на 12 лет [11].

Распространенное мнение о том, что HLA-B27 связан с тяжестью заболевания до сих пор не получило подтверждения, хотя известно, что тяжесть АС передается по наследству [23, 24]. Гены, отвечающие за рентгенологическое прогрессирование или рентгенологическую тяжесть болезни, изучались в небольшом числе исследований, которые в основном не показали связи между HLA-B27 и тяжестью заболевания [25, 26]. Однако в одномоментном исследовании, проведенном в Турции, было обнаружено, что у HLA-B27-позитивных мужчин наблюдалось более тяжелое поражение позвоночника, чем у HLA-B27-негативных, но только в поясничном отделе [27]. В проспективном 12-летнем наблюдении за когортой больных АС показано, что у HLA-B27-позитивных пациентов мужского пола по сравнению с HLA-B27-негативными прогрессирование было значительно более выраженным [28]. У женщин эта тенденция не прослеживалась. В нашем исследовании у HLA-B27-позитивных больных синдесмофиты встречались в 25%, а у HLA-B27-негативных — в 15% случаев ($p>0,05$). Они имелись у 31,1% HLA-B27-позитивных мужчин и у 15%

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

HLA-B27-позитивных женщин. У HLA-B27-негативных мужчин частота выявления синдесмофитов составила 25%, а у HLA-B27-негативных женщин – 9% ($p=0,022$). С одной стороны, синдесмофиты чаще обнаруживаются у больных мужского пола, а с другой – их частота связана также и с наличием у пациента HLA-B27.

Кроме того, последние исследования [29] в этой области показали, что HLA-B27-негативность соотносилась со значительно более высокой вероятностью снижения функции почек, однако в нашей группе больных это не удалось подтвердить.

В настоящее время не вызывает сомнения, что ИЛ17 активно участвует в патогенезе АС, особенно на фоне эффективной терапии его ингибиторами. Однако связь ИЛ17 с HLA-B27 практически не изучена. Известно, что аберрантные свойства HLA-B27 могут активировать ось ИЛ23/ИЛ17 у трансгенных крыс и людей, носителей HLA-B27 [30, 31]. Исходя из этого, было предположено, что в моделях грызунов без HLA-B27 СпА может быть вызван ИЛ23, запускающим резидентные CD4-/CD8- Т-клетки или CD4+ Th17 Т-клетки энтезисов. Эти результаты указывают на неканонические механизмы, связывающие HLA-B27 с заболеванием, и по-

тенциально могут объяснить развитие HLA-B27-негативного СпА. Кроме того, этот механизм может объяснить и повышение концентрации ИЛ17 у обследованных нами HLA-B27-негативных больных АС. Для прояснения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Заключение. Таким образом, у госпитального контингента больных АС частота HLA-B27 составила 83%, в том числе у мужчин – 90%, а у женщин – 73%. Среди HLA-B27-позитивных больных АС мужчины составили 64%, а среди HLA-B27-негативных – всего 35%. АС у HLA-B27-позитивных больных начинался в среднем на 5 лет раньше, чем у HLA-B27-негативных. Синдесмофиты чаще развивались при позитивности по HLA-B27 и у мужчин, чем при отсутствии этого антигена и у женщин. На активность АС, которая оценивалась по BASDAI, ASDAS, СОЭ и СРБ, а также на частоту артрита и энтезита наличие HLA-B27 в нашей группе практически не влияло. Концентрация ИЛ17 в сыворотке крови у HLA-B27-негативных больных была в 6 раз выше, чем у позитивных по этому маркеру пациентов. Этот результат может указывать на неканонические механизмы развития АС, при которых не задействован ген HLA-B27, что требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдеc Ш. Анкилозирующий спондилит. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Erdes Sh. *Ankiloziruyushchii spondilit* [Ankylosing spondylitis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020].
2. Brown MA, Wordsworth BP. Genetics in ankylosing spondylitis – Current state of the art and translation into clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Dec;31(6):763-776. doi: 10.1016/j.berh.2018.09.005.
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379-1390. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
4. Caffrey MF, James DC. Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis. *Nature*. 1973 Mar 9;242(5393):121. doi: 10.1038/242121a0.
5. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 1973 Apr 5;288(14):704-6. doi: 10.1056/NEJM197304052881403.
6. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973 Apr 28;1(7809):904-7. doi: 10.1016/s0140-6736(73)91360-3.
7. Akkoc N, Yarkan H, Kenar G, Khan MA. Ankylosing Spondylitis: HLA-B*27-Positive Versus HLA-B*27-Negative Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 May;19(5):26. doi: 10.1007/s11926-017-0654-8.
8. Lin H, Gong YZ. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017 Aug;37(8):1267-1280. doi: 10.1007/s00296-017-3741-2. Epub 2017 May 19.
9. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):344-350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Recommendations for assessing the activity of the disease and the functional state of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):344-350. (In Russ.)].
10. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, et al. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol*. 2001 Mar;28(3):560-5.
11. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003 Mar;23(2):61-6. doi: 10.1007/s00296-002-0237-4. Epub 2002 Sep 3.
12. Nazarinia G, Ghaffarpasand F, Heiran HR, Habibagahi Z. Pattern of ankylosing spondylitis in an Iranian population of 98 patients. *Mod Rheumatol*. 2009;19(3):309-15. doi: 10.1007/s10165-009-0153-5. Epub 2009 Mar 6.
13. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, et al. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):775-80. doi: 10.1136/ard.2005.041103. Epub 2005 Oct 25.
14. Kim TJ, Kim TH. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. *Joint Bone Spine*. 2010 May;77(3):235-40. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.11.015. Epub 2010 Mar 30.
15. Yang M, Xu M, Pan X, et al. Epidemiological comparison of clinical manifestations according to HLA-B*27 carrier status of Chinese ankylosing spondylitis patients. *Tissue Antigens*. 2013 Nov;82(5):338-43. doi: 10.1111/tan.12186.
16. Arevalo M, Gratacos Masmitja J, Moreno M, et al; REGISPONER group. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONER database. *Arthritis Res Ther*. 2018 Oct 3;20(1):221. doi: 10.1186/s13075-018-1724-7.
17. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, et al. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1930-6. doi: 10.1136/ard.2011.152975. Epub 2011 Jul 28.
18. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990 Feb;57(2):85-9.
19. Rudwaleit M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218-27. doi: 10.1002/art.1780341003.
20. 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.
21. Kim TJ, Kim TH. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. *Joint Bone Spine*. 2010 May;77(3):235-40. doi: 10.1016/

- j.jbbspin.2009.11.015. Epub 2010 Mar 30.
22. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1823-8. doi: 10.1002/art.1780401015.
23. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1396-400. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1396::AID-ART233>3.0.CO;2-A.
24. Brophy S, Hickey S, Menon A, et al. Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? *J Rheumatol.* 2004 Sep;31(9):1775-8.
25. Boonen A, van der Cruyssen B, de Vlam K, et al. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. *J Rheumatol.* 2009 Jun;36(6):1249-55. doi: 10.3899/jrheum.080831. Epub 2009 May 15.
26. Cortes A, Maksymowych WP, Wordsworth BP, et al. Association study of genes related to bone formation and resorption and the extent of radiographic change in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jul;74(7):1387-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204835. Epub 2014 Mar 20.
27. Atagunduz P, Aydin SZ, Bahadir C, et al. Determinants of early radiographic progression in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010 Nov;37(11):2356-61. doi: 10.3899/jrheum.100094. Epub 2010 Sep 15.
28. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):52-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204055. Epub 2013 Aug 16.
29. Zhang T, Yang F, Zuo K, et al. HLA-B*27 Negativity Is Associated With Renal Function Decline in Patients With Ankylosing Spondylitis and Secondary IgA Nephropathy. *Front Med (Lausanne).* 2020 Apr 7;7:789. doi: 10.3389/fmed.2020.00089. eCollection 2020.
30. Colbert RA, Navid F, Gill T. The role of HLA-B*27 in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 Dec;31(6):797-815. doi: 10.1016/j.berh.2018.07.012. Epub 2018 Aug 23.
31. Ceribelli A, Motta F, Vecellio M, et al. Clinical Trials Supporting the Role of the IL-17/IL-23 Axis in Axial Spondyloarthritis. *Front Immunol.* 2021 Jun 2;12:622770. doi: 10.3389/fimmu.2021.622770.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.02.2023/27.04.2023/30.04.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментального научного исследования №AAAA-A19-1021051503111-9.

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

The article was prepared as part of basic scientific research topic №AAAA-A19-1021051503111-9.

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

Эрдес Ш.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

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

Хронический гепатит В у пациентов ревматологического стационара: проблемы скрининга и реактивации инфекции

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

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

Цель исследования — оценить полноту выполнения скрининга на наличие инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), у больных, позитивных по HBsAg, поступающих в стационар ревматологического профиля, и проследить историю реактивации/сероверсии HBV на фоне антиревматической терапии.

Материал и методы. Проанализированы результаты первичной и повторной (при наличии) госпитализации у 80 больных с ревматическими заболеваниями (РЗ), среди которых было 55 (69%) женщин и 25 (31%) мужчин, имеющих поверхностный «австралийский» антиген (HBsAg), госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 1.01 2020 по 20.07 2022 г. (30 мес).

Результаты и обсуждение. Общее число госпитализаций в клинику за время наблюдения, включая повторные, составило 13 681. Число госпитализаций у 80 больных с HBV-инфекцией за период наблюдения, включая повторные, составило 144, из них по поводу системных васкулитов — 6 (8%), других системных заболеваний соединительной ткани — 16 (20%), остеоартрита и посттравматических изменений суставов — 14 (15%), воспалительных заболеваний суставов — 42 (54%). Случаи реактивации/сероверсии HBV как в анамнезе, так и в процессе наблюдения выявлены у 9 (11%) больных, причем наиболее часто (n=5) они регистрировались на фоне терапии метотрексатом.

Заключение. Инфицированность HBV больных с РЗ создает значительные трудности при подборе лекарственной терапии, поскольку существует опасность реактивации инфекции. Полученные результаты свидетельствуют о неполном обследовании пациентов с РЗ на HBV-инфекцию на догоспитальном этапе. Необходимы дальнейшие исследования для выработки четких рекомендаций по ведению больных с РЗ, инфицированных HBV.

Ключевые слова: ревматические заболевания; иммуносупрессивная терапия; антиревматические препараты; хронический вирусный гепатит В; HBsAg; скрининг; реактивация; профилактика.

Контакты: Галина Игоревна Гриднева; gigridneva@mail.ru

Для ссылки: Гриднева ГИ, Аронова ЕС, Белов БС. Хронический гепатит В у пациентов ревматологического стационара: проблемы скрининга и реактивации инфекции. Современная ревматология. 2023;17(5):67–72. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-67-72

Chronic hepatitis B in hospitalized rheumatologic patients: problems of screening and reactivation of infection

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

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

Objective: to evaluate the completeness of screening for hepatitis B virus (HBV) infection in HBsAg-positive patients admitted to a rheumatology hospital and to follow the history of HBV reactivation/seroconversion during antirheumatic therapy.

Material and methods. The results of initial and repeated (if applicable) hospitalizations were analyzed in 80 patients with rheumatic diseases (RD), including 55 (69%) women and 25 (31%) men, with Australian surface antigen (HBsAg), admitted to the V.A. Nasonova Institute of Rheumatology from January 1, 2020 to July 20, 2022 (30 months).

Results and discussion. The total number of hospitalizations to the clinic during the observation period, including repeat admissions, was 13,681. The number of hospitalizations in 80 patients with HBV infection during the observation period, including repeat admissions, was 144, of which for systemic vasculitis — 6 (8%), other systemic connective tissue diseases — 16 (20%), osteoarthritis and post-traumatic changes of joints — 14 (15%), inflammatory joint diseases — 42 (54%). Cases of HBV reactivation/seroconversion, both in anamnesis and during observation, were detected in 9 (11%) patients, and most frequently (n=5) they were registered during methotrexate therapy.

Conclusion. HBV infection in patients with RD leads to significant difficulties in the selection of drug therapy, due to the risk of reactivation of the infection. The results obtained indicate incomplete screening of patients with RD for HBV infection during the preclinical phase. Further investigation is needed to develop clear recommendations for the management of patients with RD infected with HBV.

Keywords: rheumatic diseases; immunosuppressive therapy; antirheumatic drugs; chronic viral hepatitis B; HBsAg; screening; reactivation; prevention.

Contact: Galina Igorevna Gridneva; gigridneva@mail.ru

For reference: Gridneva GI, Aronova ES, Belov BS. Chronic hepatitis B in hospitalized rheumatologic patients: problems of screening and reactivation of infection. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(5):67–72. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-67-72

Гепатит В — инфекционное заболевание печени, возбудителем которого является вирус гепатита В (Hepatitis B virus, HBV). Особенность заболевания — в его склонности к хроническому течению с высоким риском потенциально летальных осложнений, таких как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома печени. Применение пегилированного интерферона, энтекавира, тенофовира диспроксила фумарата и других высокоэффективных противовирусных препаратов при хроническом гепатите В (ХГВ) позволило значительно улучшить прогноз и показатели долгосрочной выживаемости больных. Однако группы населения, страдающие иммунологическими расстройствами, в том числе больные с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ), более уязвимы для тяжелых форм ХГВ. Применение стандартных и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) служит дополнительным фактором риска HBV-реактивации (HBV-р) у пациентов с разрешившейся или скрытой инфекцией [1].

В ноябре 2022 г. на сайте журнала Annals of rheumatic diseases экспертами EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) были опубликованы рекомендации по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций у взрослых пациентов с иммуновоспалительными РЗ. В отдельной главе этих рекомендаций были сформулированы положения, касающиеся скрининга на HBV перед началом противоревматической терапии и мониторинга показателей активности инфекции на фоне лечения [2]. В предисловии подчеркивается, что, несмотря на общепризнанную необходимость соблюдения определенных процедур скрининга и профилактических мероприятий, существует потребность в анализе и сопоставлении данных об инфекциях при различных иммуновоспалительных РЗ и методах лечения, применяемых у таких пациентов.

Цель исследования — проанализировать полноту выполнения скрининга на наличие инфекции, вызванной HBV, у больных, позитивных по HBsAg, поступающих в стационар ревматологического профиля, и проследить историю реактивации/серореверсии HBV на фоне антиревматической терапии.

Материал и методы. В ретроспективное исследование было включено 80 взрослых HBsAg-позитивных больных РЗ, госпитализированных в стационар ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 1.01 2020 по 20.07 2022 г. (30 мес). Исследование на антитела к ядерному антигену (анти-НВс) проводилось у 2 больных, в обоих случаях получен положительный результат. Ни у одного больного не исследовали антитела к HBsAg (анти-НВs). Данные о пациентах с коинфекцией, вызванной вирусом гепатита С и/или ВИЧ, в выборку не

включались. Диагноз HBV-р верифицировали в соответствии с общепринятыми критериями [3] на основании повышения репликации HBV не менее чем на 1 десятичный логарифм копий/мл, или повторного выявления ДНК HBV у лиц без виремии на момент начала лечения иммунодепрессантами либо ГИБП, или документированного подтверждения наличия HBV-р в анамнезе.

Под серореверсией подразумевали выявление HBsAg у больных, имевших после проведенного ранее противовирусного лечения отрицательный результат теста на HBsAg.

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

Описательный статистический анализ проведен с использованием пакета Statistica 10.

Результаты. Исследуемая группа была представлена преимущественно женщинами (n=55, 69%; табл. 1). Общее число госпитализаций в клинику за период наблюдения, включая повторные, составило 13 681. Число госпитализаций больных с ХГВ за время наблюдения, включая повторные, — 144 (1,05%). Мужчины были госпитализированы в 38 (26%), женщины — в 108 (74%) случаях. Однократно были госпитализированы 53 (66%), дважды — 13 (16%), трижды — 5 (6%), 4 и 5 раз — по 3 (4%) больных. Один пациент был госпитализирован 7 (1%) и 2 — по 8 раз (2%). Многократные госпитализации были обусловлены необходимостью циклического лечения ГИБП.

У 3 (4%) пациентов ХГВ впервые выявлен на фоне уже развившегося РЗ. В остальных случаях первые проявления РЗ зафиксированы на фоне текущей HBV-инфекции. Фиб-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование (n=80)
Table 1. Characteristics of patients included in the study (n=80)

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, n (%)	55 (69)/25 (31)
Средний возраст, годы, M±σ	51±13
Наличие дельта-агента, n (%)	3 (4)
Отсутствие дельта-агента, n (%)	12 (15)
Дельта-агент не исследован, n (%)	65 (81)
Воспалительные заболевания суставов, n (%):	43 (54)
РА	25 (32)
АС	8 (10)
псориатический спондилит	6 (8)
РеА	1 (1)
другие спондилоартриты	3 (4)
Болезнь Стилла взрослых, n (%)	1 (1)
Васкулит, n (%)	6 (8)
Другие заболевания соединительной ткани*, n (%)	12 (15)
Идиопатический остеонекроз головки бедренной кости, n (%)	2 (3)
Ревматическая полимиалгия, n (%)	1 (1)
Остеоартрит, n (%)	10 (13)
Посттравматические деформации суставов, n (%)	5 (6)

Примечание. РА — ревматоидный артрит; АС — анкилозирующий спондилит; РеА — реактивный артрит. * — в том числе: системная красная волчанка (n=3, 4%), дерматомиозит (n=1, 1%), системный склероз (n=3, 4%), синдром Шегрена (n=5, 6%).

Таблица 2. Противоревматическая терапия в исследуемой группе
Table 2. Antirheumatic therapy in the study group

Препарат	Число больных, n (%)
МТ	38 (48)
ЛЕФ	16 (20)
Сульфасалазин	17 (21)
ГКХ	12 (15)
АЗА	2 (3)
Микофенолата мофетил	5 (6)
Циклофосфамид	6 (8)
ГК <10 мг/сут в пересчете на преднизолон	29 (36)
ГК ≥10 мг/сут в пересчете на преднизолон	21 (26)
ГК (пульс-терапия)	14 (18)
Ингибиторы ФНОα*	8 (11)
Препараты с анти-В-клеточным действием**	5 (6)
Секукинумаб	4 (5)
Тоцилизумаб	2 (3)
Упадацитиниб	1 (1)
Абатацепт	1 (1)
Иксекизумаб	1 (1)

Примечание. МТ — метотрексат; ЛЕФ — лефлуномид; ГКХ — гидроксихлорокин; АЗА — азатиоприн; ГК — глюкокортикоиды; ФНОα — фактор некроза опухоли α. * — в том числе адалимумаб (n=2, 3%), этанерцепт (n=2, 3%), цертолизумаб пэгол (n=2, 3%), инфликсимаб (n=1, 1%), голимумаб (n=1, 1%); ** — в том числе ритуксимаб (n=4, 5%), обинтузумаб (n=1, 1%).

роэластометрия проводилась 14 больным, у 9 (11%) из которых фиброз отсутствовал (стадия F0 по METAVIR), стадии F2 и F3 выявлены у 2 (3%) и стадия F4 (цирроз печени) — у 3 (4%). У 7 пациентов за время госпитализации отмечено повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы, что было связано с применением высоких доз нестероидных противовоспалительных препаратов, купировалось препаратами урсодезоксихолевой кислоты и/или адеметионина и не было расценено как признак биохимической активности гепатита.

Информация о вирусной нагрузке была документирована в 11 случаях. Ее медиана в исследуемой группе составила 330 [150; 1300] МЕ/мл (от 0 до 2000 МЕ/мл), что соответствует низким показателям [4]. Данные об умеренной активности ХГВ зафиксированы у 1 пациента (выписан с рекомендациями принимать сульфасалазин по 2 г/сут и метилпреднизолон — МП — по 4 мг/сут), высокой — также у 1 (рекомендован прием МП по 4 мг/сут и ГКХ по 200 мг/сут). На момент госпитализации 13 (16%) больных получали противовирусную терапию, 7 (10%) из них — энтекавир, 3 (5%) — тенофовир, 1 (1%) — ламивудин и 1 (%) — комбинацию энтекавира с тенофовиром. ГИБП по поводу РЗ использовали 22 (27,5%) пациента (табл. 2).

Проспективно проследить факты HBV-р/сероверсии у больных оказалось возможным благодаря анализу случаев повторной госпитализации, в которых имелось подробное заключение инфекциониста или данные исследований на ХГВ, а также в процессе амбулаторного наблюдения этих пациентов. Учитывая исключительную важность длительного наблюдения за пациентами, инфицированными HBV и получающими антиревматическую терапию, авторы также сочли возможным дополнить работу сведениями о HBV-р/сероверсии, полученными из предоставленной этими больными медицинской документации (данные анамнеза), если последняя являлась полной и точной.

Как видно из табл. 3, за 2,6 года зарегистрировано 6 случаев HBV-р (1 случай на 34,7 пациенто-лет), 2 случая сероверсии (1 на 104 пациенто-лет). В целом частота HBV-р/сероверсии HBV-инфекции у включенных в исследование пациентов с РЗ составила 10%. К сожалению, формат ретроспективного исследования в большинстве случаев ограничивал наш доступ к таким данным, как уровень вирусной нагрузки до и во время лечения, уровень трансаминаз, зарегистрированный при HBV-р, лечебная тактика в отношении инфекции вне ревматологического стационара, ответные действия врача-ревматолога. Во всех приведенных случаях текущая иммуносупрессивная терапия (за исключением ГК и ГКХ) отменялась.

Обсуждение. В последние годы отмечается постепенное снижение заболеваемости ХВГ. По данным официальных источников, с 2009 г. она снизилась на 31,0% и составила 4,47 на 100 тыс. населения [5]. Тем не менее эта проблема остается актуальной. Так, в 2016 г. частота госпитализаций HBsAg-позитивных больных в клинику НИИР им. В.А. Наensoвой составляла 0,33% (проанализированы данные за 4 года) [6], а спустя 6 лет — 1%.

В соответствии с рекомендациями EULAR [2] все пациенты с иммуновоспалительными РЗ перед началом иммуносупрессивной терапии подлежат обследованию как минимум на наличие трех маркеров — HBsAg, анти-HBs и анти-HBc — для уточнения фазы HBV-инфекции и решения вопроса о назначении синтетических БПВП или ГИБП. Однако наши результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что рутинный скрининг ревматологических пациентов на HBV-инфекцию по-прежнему оставляет желать лучшего.

В работе итальянских авторов у 272 пациентов с иммуновоспалительными РЗ, не вакцинированных против HBV-инфекции, HBsAg выявлен в 2% случаев, а наличие любого маркера данной инфекции — в 24%. При этом у 70 больных с каким-либо HBV-маркером последний был обнаружен впервые в 30% случаев [7].

Т.С. Lin и соавт. [8] при ретроспективной оценке больных РА установили, что общая частота тестирования на HBV-инфекцию перед началом терапии БПВП/ГИБП составила 20,3% в США и 24,5% на Тайване. Ретроспективный анализ японской национальной базы данных показал, что определение HBsAg, анти-HBs и анти-HBc у больных РА перед назначением активной противоревматической терапии было выполнено в 28,2; 12,5 и 14,6% случаев соответственно [9].

В целом проблема недостаточного скрининга на HBV, особенно перед назначением ГИБП, является актуальной повсеместно. Так, по данным А.М. Mohareb и соавт. [10] (Гарвардская медицинская школа, США), из 678 пациентов,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Характеристика больных с выявленной реактивацией/сероверсией HBV (данные анамнеза, истории болезни и/или проспективного наблюдения)

Table 3. Characteristics of patients with identified HBV reactivation/seroconversion (data from anamnesis, clinical history and/or prospective observation)

№	Пол, возраст	Основной диагноз	HBV-р/сероверсия	Подтверждение HBV-р	Терапия на момент HBV-р /сероверсии	Противовирусная терапия
1.	Мужской, 74 года	Облитерирующий энтерит	Сероверсия	Нет данных	МТ	Нет данных
2.	Мужской, 43 года	АС	Сероверсия	Нет данных	Пульс-терапия ГК, ЭТЦ	Нет данных
3.	Женский, 54 года	Псориатический спондилит	HBV-р	Данные анамнеза, повышение уровня АЛТ и АСТ >100 ед/л	МТ	Не проводилась
4.	Женский, 56 лет	РА серопозитивный	HBV-р	Данные анамнеза	МТ, ГК 10 мг	Нет данных
5.	Женский, 54 года	РА серопозитивный с внесуставными проявлениями	HBV-р	Данные анамнеза, повышение уровня АЛТ и АСТ >200 ед/л	ЛЕФ, ГК <10 мг	Нет данных
6.	Женский, 66 лет	Гранулематоз с полиангиитом	HBV-р	Данные анамнеза	РТМ, АЗА, ГК <10 мг	Не проводилась
7.	Женский, 56 лет	РА серопозитивный	HBV-р	Данные анамнеза	МТ	Нет данных
8.	Женский, 37 лет	РА серонегативный	HBV-р	Повышение вирусной нагрузки с 60 до $1,3 \times 10^3$ МЕ/мл	ГКХ, упадацитиниб	Не проводилась

Примечание. ЭТЦ — этанерцепт; РТМ — ритуксимаб.

начавших терапию тоцилизумабом или тофацитинибом, полный скрининг на ХГВ (HBsAg, анти-HBcAb, HBsAb) выполнен только в 29 и 24% случаев соответственно. При этом у 26% больных в каждой из групп указанные исследования не проводились вовсе.

Частота HBV-р, отмечавшаяся в нашем исследовании (10%), примерно соответствует данным других авторов (8,7–12,2%) [11, 12]. Стоит отметить, что полученные результаты могут оказаться несколько заниженными в связи с тем, что расширенный скрининг у всех HBsAg-позитивных больных не проводился. Показано, что отсутствие противовирусной профилактики у больных с иммуновоспалительными РЗ, носителей HBsAg, которым инициируется или уже проводится иммуносупрессивная терапия, существенно повышает частоту HBV-р [12–15].

К сожалению, рамки ретроспективного анализа не позволили нам получить информацию о влиянии длительного применения различных противоревматических препаратов на HBV-р. В 2015 г. Американской ассоциацией гастроэнтерологов (American Gastroenterological Association, AGA) были опубликованы рекомендации по профилактике и лечению HBV-р у больных с онкологическими и системными воспалительными заболеваниями [15]. Однако с течением времени и введением в практику все большего числа новых препаратов с иммуносупрессивным действием список лекарственных средств с высоким (>10%), умеренным (1–10%) и низким (<1%) риском HBV-р значительно расширился. Ниже представлены категории рисков HBV-р при лечении различными антиревматическими препаратами в модифицированном и дополненном виде [1, 16–26].

Группа высокого риска: препараты с анти-В-клеточным действием, независимо от серологического статуса больного (в первую очередь РТМ); ЛЕФ, тоцилизумаб, секукинумаб, тофацитиниб, терапия ГК ≥ 4 нед в дозе >20 мг/сут, циклофосфамид — у HBsAg-позитивных больных при отсутствии, а иногда и на фоне противовирусной терапии.

Группа умеренного риска: ингибиторы ФНО α , абатацепт, устекинумаб, барицитиниб.

Группа низкого риска: АЗА, 6-меркаптопурин, МТ, ГК внутрисуставно, ГК ≥ 4 нед (≤ 20 мг в пересчете на преднизолон), пульс-терапия ГК, микрофенолата мофетил.

Данные отсутствуют или ограничены для апремиласта, анакинры, гуселькумаба, иксекизумаба.

Хотя МТ относится к препаратам группы низкого риска HBV-р, в нашем исследовании он применялся в 5 из 9 зафиксированных случаев HBV-р. Полученные данные свидетельствуют о необходимости регулярного мониторинга вирусной нагрузки у больных с иммуновоспалительными РЗ с ХГВ при назначении любых противоревматических препаратов.

В литературе отсутствуют сведения о необходимых сроках противовирусной терапии после прекращения лечения препаратами высокого риска HBV-р, подтвержденные рандомизированными клиническими исследованиями. По мнению большинства экспертов, противовирусную профилактику следует начинать за 4 нед до и продолжать в течение 6–12 мес после прекращения иммуносупрессивной терапии, а в случае применения препаратов высокого риска — 12–18 мес [27]. Это особенно важно учитывать, поскольку после завершения такого лечения значительно повышается вероятность

обострения ХГВ в связи с развитием так называемого синдрома иммунного рикошета [28].

В исследуемой группе только у 19% больных проводился скрининг на наличие дельта-агента, однако, учитывая высокую вероятность неблагоприятного прогноза (летального исхода или формирования хронического гепатита с высокой активностью процесса и быстрой трансформацией в цирроз печени), это исследование может быть рекомендовано всем больным с HBsAg+, которым планируется назначение противоревматических препаратов.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о неполном обследовании пациентов с иммуновоспалительными РЗ на HBV-инфекцию на догос-

питальном этапе. Наши данные не дают окончательного ответа на вопрос о безопасности длительного применения противоревматических препаратов, в том числе относящихся к группе низкого риска HBV-р, у больных с иммуновоспалительными РЗ. Это диктует необходимость проведения дальнейших проспективных исследований с точной и полной фиксацией данных, отражающих течение HBV-инфекции на фоне лечения у ревматологических пациентов. Результаты настоящего исследования и данные других авторов могут послужить основой для создания рекомендаций по первичному скринингу и дальнейшему мониторингу статуса HBV-инфекции у больных с РЗ, получающих различную противоревматическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гриднева ГИ, Белов БС, Аронова ЕС. Хронический вирусный гепатит В и ревматические болезни: современный взгляд на проблему. Медицинский алфавит. 2022; (29):20–28.
[Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Chronic viral hepatitis B and rheumatic diseases: modern view on problem. *Meditsinskii alfavit*. 2022; (29):20–28. (In Russ.)].
2. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun;82(6):742–753. doi: 10.1136/ard-2022-223335. Epub 2022 Nov 3.
3. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Jan 24; 9(3):156–66. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.1.
4. Ивашкин ВТ, Юшук НД, Маевская МВ и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; (3):58–88.
[Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayevskaya MV, et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on studying of liver diseases on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis B. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; (3):58–88. (In Russ.)].
5. Информация Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 28 июля 2022 г. «О Всемирном дне борьбы с вирусными гепатитами».
[Information of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being dated July 28, 2022 "On the World Day against Viral Hepatitis"]. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/404968409/#review>
6. Каратеев АЕ, Гонтаренко НВ, Цурган АВ и др. Вирусные гепатиты В и С как коморбидная патология при ревматических заболеваниях: анализ данных клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за 4 года. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):318–323.
[Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV, et al. Viral hepatitis B and C as comorbidity in rheumatic diseases: Analysis of the data of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Clinic over 4 years. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):318–323. (In Russ.)].
7. Canzoni M, Marignani M, Sorgi ML, et al. Prevalence of Hepatitis B Virus Markers in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases in Italy. *Microorganisms*. 2020 Nov 16;8(11):1792. doi: 10.3390/microorganisms8111792.
8. Lin TC, Hashemi N, Kim SC, et al. Practice Pattern of Hepatitis B Testing in Rheumatoid Arthritis Patients: A Cross-National Comparison Between the US and Taiwan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Jan;70(1):30–38. doi: 10.1002/acr.23241. Epub 2017 Dec 8.
9. Fujita M, Sugiyama M, Sato Y, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of the National Database of Japan. *J Viral Hepat*. 2018 Nov; 25(11):1312–1320. doi: 10.1111/jvh.12933. Epub 2018 Jun 13.
10. Mohareb AM, Patel NJ, Fu X, et al. Screening for Hepatitis B Virus Prior to Initiating Tocilizumab and Tofacitinib in Patients With Rheumatic Diseases: A Cross-sectional Study. *J Rheumatol*. 2022 Jan;49(1):104–109. doi: 10.3899/jrheum.210257. Epub 2021 Aug 1.
11. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2012 Aug;31(8):1169–75. doi: 10.1007/s10067-012-1988-2. Epub 2012 Apr 28.
12. Kalyoncu U, Yonem O, Calguneri M, et al. Prophylactic use of lamivudine with chronic immunosuppressive therapy for rheumatologic disorders. *Rheumatol Int*. 2009 May; 29(7):777–80. doi: 10.1007/s00296-008-0790-6. Epub 2008 Nov 27.
13. Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, et al. Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1188–94. doi: 10.3899/jrheum.081246. Epub 2009 May 15.
14. Wang ST, Tseng CW, Hsu CW, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib. *Int J Rheum Dis*. 2021 Nov;24(11):1362–1369. doi: 10.1111/1756-185X.14217. Epub 2021 Sep 10.
15. Stasi C, Tiengo G, Sadalla S, Zignego AL. Treatment or Prophylaxis against Hepatitis B Virus Infection in Patients with Rheumatic Disease Undergoing Immunosuppressive Therapy: An Update. *J Clin Med*. 2021 Jun 10;10(12):2564. doi: 10.3390/jcm10122564.
16. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):221–244.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.038. Epub 2014 Oct 31.
17. Xuan D, Yu Y, Shao L, et al. Hepatitis reactivation in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy – a report of long-term follow-up of serial cases and literature review. *Clin Rheumatol*. 2014 Apr;33(4):577–86. doi: 10.1007/s10067-013-2450-9. Epub 2013 Dec 11.
18. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American gastroenterological association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):215–9; quiz e16–7. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.039. Epub 2014 Oct 31.
19. Chen YM, Huang WN, Wu YD, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):780–782. doi: 10.1136/annr-

- heumdis-2017-211322. Epub 2017 Jun 29.
20. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2020 Feb;6(1):e001095. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001095.
21. Wu YL, Ke J, Zhang BY, Zhao D. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis. *World J Clin Cases*. 2022 Jan 7;10(1):12-22. doi: 10.12998/wjcc.v10.i1.12.
22. Lin YC, Chen YJ, Lee SW, et al. Long-Term Safety in HBsAg-Negative, HBcAb-Positive Patients with Rheumatic Diseases Receiving Maintained Steroid Therapy after Pulse Therapy. *J Clin Med*. 2021 Jul 26;10(15):3296. doi: 10.3390/jcm10153296.
23. Chiu HY, Hui RC, Huang YH, et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018 Oct 10;98(9):829-834. doi: 10.2340/00015555-2989.
24. Kuo MH, Tseng CW, Lu MC, et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Tocilizumab-Containing Treatment. *Dig Dis Sci*. 2021 Nov;66(11):4026-4034. doi: 10.1007/s10620-020-06725-1. Epub 2021 Jan 2.
25. Lin WT, Chen YM, Chen DY, et al. Increased risk of hepatitis B virus reactivation in systemic lupus erythematosus patients receiving immunosuppressants: a retrospective cohort study. *Lupus*. 2018 Jan;27(1):66-75. doi: 10.1177/0961203317711009. Epub 2017 May 23.
26. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Mar 16;12:1759720X20912646. doi: 10.1177/1759720X20912646. eCollection 2020.
27. Akiyama S, Cotter TG, Sakuraba A. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with autoimmune diseases undergoing non-tumor necrosis factor-targeted biologics. *World J Gastroenterol*. 2021 May 21;27(19):2312-2324. doi: 10.3748/wjg.v27.i19.2312.
28. Белов БС, Абдурахманов ДТ. Вирус гепатита В и ревматические болезни. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(2):207-213.
- [Belov BS, Abdurakhmanov DT. Hepatitis B virus and rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):207-213. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
7.04.2023/27.05.2023/05.06.2023

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 article was prepared within the framework of research work as a part of government task № 1021051503137-7.

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

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

Уратснижающая терапия и риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты проспективного исследования)

Елисеев М.С., Желябина О.В.

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

Цель исследования — проанализировать связь приема лекарственных препаратов и развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) у пациентов с подагрой.

Материал и методы. В исследование включено 444 пациента с подагрой без СД2. Медиана длительности наблюдения — 5,9 [2,9; 8,7] года. Первичная конечная точка — диагноз СД2. Во время стартового визита пациентам назначали или корректировали терапию в соответствии с действующими рекомендациями. Фиксировался прием препаратов: аллопуринола, фебуксостата, диуретиков, глюкокортикоидов (ГК), канакинумаба, для которых было рассчитано отношение шансов (ОШ) развития СД2.

Результаты и обсуждение. СД2 возник у 108 (24,3%) из включенных в исследование пациентов. Завершили исследование 405 пациентов. Принимали уратснижающие препараты 311 (76,7%) больных: 263 (90,7%) — аллопуринол, 48 (9,3%) — фебуксостат. Средняя доза аллопуринола — $153,4 \pm 28,4$ мг/сут, фебуксостата — $91,6 \pm 12,1$ мг/сут. На фоне терапии фебуксостатом вероятность развития СД2 была ниже: ОШ — 0,433 (95% доверительный интервал, ДИ 0,188–0,996; $p=0,044$). При использовании диуретиков ОШ составило 2,212 (95% ДИ 1,303–3,753; $p=0,003$), ГК — 1,566 (95% ДИ 1,003–2,445; $p=0,048$).

Заключение. Применение фебуксостата ассоциируется со снижением вероятности развития СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; подагра; мочевая кислота; уратснижающая терапия; фебуксостат.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ. Уратснижающая терапия и риск развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты проспективного исследования). Современная ревматология. 2023;17(5):73–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-73-78

Urate-lowering therapy and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in patients with gout (results of a prospective study)

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

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

Objective: to analyze the association between medications intake and the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in patients with gout.

Material and methods. The study included 444 patients with gout without T2DM. The median follow-up time was 5.9 [2.9; 8.7] years. The primary end point was the diagnosis of T2DM. At baseline, therapy was initiated or adjusted according to current guidelines. Medication use was recorded: allopurinol, febuxostat, diuretics, glucocorticoids (GC), canakinumab, for which the odds ratio (OR) of developing T2DM was calculated.

Results and discussion. T2DM occurred in 108 (24.3%) patients enrolled in the study. 405 patients completed the study. 311 (76.7%) patients were taking urate-lowering drugs: 263 (90.7%) allopurinol, 48 (9.3%) febuxostat. The mean dose of allopurinol was 153.4 ± 28.4 mg/day, and that of febuxostat was 91.6 ± 12.1 mg/day. During treatment with febuxostat, the probability of developing T2DM was lower: OR 0.433 (95% confidence interval, CI 0.188–0.996; $p=0.044$). When diuretics were used OR was 2.212 (95% CI 1.303–3.753; $p=0.003$), GC — 1.566 (95% CI 1.003–2.445; $p=0.048$).

Conclusion. Febuxostat use is associated with a lower likelihood of developing T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; gout; uric acid; urate-lowering therapy; febuxostat.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV. Urate-lowering therapy and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in patients with gout (results of a prospective study). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(5):73–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-73-78

Подагра является наиболее часто встречающимся воспалительным артритом у взрослых, распространенность которого продолжает увеличиваться [1]. Болезнь развивается у лиц с гиперурикемией (ГУ), которая обуславливает ряд патологических процессов: формирование кристаллов мочевой кислоты (МК) и связанные с ним воспаление и окислительный

стресс, приводящие к развитию приступов артрита и различным метаболическим эффектам. Все чаще выявляются новые ассоциации подагры с различными заболеваниями [2], в том числе с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), вероятность развития которого при подагре существенно выше популяционной [3, 4].

Оба заболевания имеют много общих факторов риска, однако частое развитие СД2 у пациентов с подагрой нельзя объяснить исключительно влиянием традиционных факторов, таких как ожирение, возраст, курение, недостаточная физическая активность, нерациональное питание и др. Считается, что происходящие при подагре и ГУ патофизиологические изменения (хроническое воспаление, локальный воспалительный процесс в местах отложения кристаллов уратов, усиление окислительного стресса, повреждение эндотелия сосудов) также могут быть причиной развития СД2 [5, 6]. Согласно данной гипотезе, у лиц с подагрой ГУ является терапевтической мишенью, поскольку она непосредственно влияет на частоту приступов артрита и формирование тофусов, а также на риск развития и исходы сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек и обменных нарушений, в том числе углеводного обмена. Взаимосвязь ГУ и СД2 подталкивает к поиску препаратов, оказывающих положительное действие одновременно на пуриновый и углеводный обмен, а также к изучению потенциальных эффектов, направленных на снижение риска развития нарушений углеводного обмена, у лекарственных средств, с успехом применяемых при подагре. Однако, несмотря на наличие основательных доказательств того, что активность ксантиноксидазы (КО) и/или ГУ может быть связана с риском развития СД2, исследования использования ингибиторов КО при инсулинорезистентности (ИР) и СД2 дают противоречивые результаты [7]. Полученные нами ранее данные показали, что дебют СД2 при подагре ассоциирован, в частности с выраженностью ГУ, частотой приступов артрита и наличием тофусов, отражающих тяжесть заболевания и воспалительного процесса [8]. В настоящей статье обсуждается влияние отдельных лекарственных препаратов на риск развития СД2 у пациентов с подагрой.

Целью данного фрагмента исследования является анализ связи между приемом ряда лекарственных препаратов и риском развития СД2 у пациентов с подагрой.

Материал и методы. В проспективное одноцентровое исследование включали пациентов с подагрой, обратившихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Критерии включения: возраст старше 18 лет и диагноз подагры, соответствующий критериям S.L. Wallace и соавт. [9].

Критерии исключения: наличие СД2 и беременность.

Проведен скрининг 541 пациента с подагрой. У 97 из них на момент первого визита был выявлен СД2, и они не были включены в исследование. Таким образом, в одноцентровое проспективное исследование вошли 444 пациента с подагрой без СД2.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом; все пациенты подписали информированное согласие.

Для подтверждения диагноза СД2 использовались критерии Всемирной организации здравоохранения 1999 г. [10].

Запланированные визиты проводились не реже 1 раза в 2 года (в среднем 3,4 визита на одного пациента). Во время визита 1 назначали или корректировали как уратснижающую (УСТ), так и профилактическую противовоспалительную терапию, включающую прием глюкокортикоидов (ГК). Лечение подагры проводилось в соответствии с действующими рекомендациями [11].

Во время визитов проводили сбор анамнеза, осмотр пациентов, оценивали антропометрические параметры: рост, массу тела, окружность талии, индекс массы тела (ИМТ). Определяли наличие и число подкожных тофусов, число подагрических приступов за прошедший год, число пораженных суставов за время болезни. Лабораторное исследование включало определение сыровоточного уровня глюкозы, креатинина, мочевой кислоты (МК), СРБ, гликозилированного гемоглобина.

Фиксировали параметры, характеризующие течение и клинические проявления подагры, а также прием лекарственных препаратов (аллопуринол, фебуксостат, диуретики, ГК), факт курения, употребления алкоголя. Все они рассматривались в качестве факторов, потенциально способных влиять на развитие СД2.

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных — медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й и 75-й перцентили]). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления > 10).

Результаты. Среди включенных в исследование преобладали мужчины (соотношение мужчин и женщин — 8:1), возраст пациентов составлял от 18 до 85 лет. За период наблюдения из 444 пациентов с подагрой умерли 34 (7,7%), в том числе 5 (14,7%) женщин и 29 (85,3%) мужчин. Отказались от динамического наблюдения 5 (1,1%) пациентов. Таким образом, завершили исследование 405 пациентов: 361 (89,1%) мужчина и 44 (10,9%) женщины. Длительность проспективного наблюдения у завершивших исследование варьировалась от 1 года до 9 лет, и ее медиана составила 5,9 [2,9; 8,7] года. СД2 развился у 108 из 405 пациентов: у 18 (17%) — в первые 2 года наблюдения, у 47 (43%) — в течение 2–4 лет, у 27 (25%) — 4–6 лет и у 16 (15%) — более чем через 6 лет. Медиана срока до выявления СД2 достигала 3,9 [2,6; 5,1] года. Клиническая характеристика пациентов с подагрой, завершивших исследование, представлена в табл. 1.

Из 405 пациентов с подагрой УСТ получали 311 (76,7%) и не получали 94 (23,3%). Анализ длительности приема препаратов не проводился.

Пациенты были разделены на две группы: с развившимся за время наблюдения СД2 (СД2+; $n=108$) и без СД2 (СД2-; $n=297$). Пациенты группы СД2+ были старше, чем пациенты группы СД2-: $52,8 \pm 10,9$ и $49,7 \pm 11,9$ года ($p=0,02$), имели более высокий уровень МК: $542,23 \pm 115,1$ и $480,05 \pm 102,6$ мкмоль/л ($p=0,0001$), в анамнезе у них чаще выявлялись ИБС: в 37 (34,3%) и 69 (23,2%) случаях ($p=0,003$) и ИМ: в 12 (11%) и 17 (5,7%) случаях соответственно ($p=0,006$). Иных статистически значимых различий между группами не было.

Расчет риска развития СД2 у пациентов с подагрой для факторов, связанных с приемом препаратов, назначавшихся по поводу основного заболевания, и диуретиков, представлен в табл. 2.

Вероятность возникновения СД2 у пациентов, имевших в анамнезе прием диуретиков, оказалась выше в 2,2 раза (ОШ 2,212; 95% ДИ 1,303–3,753; $p=0,003$), а у больных, которым назначались ГК (сюда отнесены все пациенты, ко-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с подагрой (n=405)
Table 1. Clinical characteristics of patients with gout (n=405)

Показатель	Всего (n=405)	СД2+ (n=108)	СД2- (n=297)	p
Мужчины, n (%)	361 (89,1)	96 (88,8)	265 (89,2)	0,92
Возраст, годы, M±SD	50,2±12,1	52,8±10,9	49,7±11,9	0,02*
ИМТ, кг/м ² , M±SD	30,7±5,7	31,1±5,3	30,03±4,8	0,89
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,4 [4,0; 21,1]	13,33 [4,2; 18,8]	14,9 [4,9; 17,5]	0,74
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,87±0,02	5,93±0,09	5,81±0,08	0,08
Холестерин, ммоль/л, M±SD	5,55±1,37	5,9±1,3	5,2±1,4	0,22
Триглицериды, ммоль/л, M±SD	2,7±0,5	2,8±0,8	2,6±0,7	0,18
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	103,6±25,4	100,9±28,2	101,6±32,7	0,85
МК, мкмоль/л, M±SD	491±106,4	542,23±115,1	480,05±102,6	0,0001*
Сопутствующие заболевания, n (%):				
ИБС	106 (26,2)	37 (34,3)	69 (23,2)	0,003*
АГ	327 (80,7)	94 (87)	233 (78,4)	0,05*
ХСН	39 (9,6)	12 (11)	27 (9)	0,54
ИМ	29 (7,2)	12 (11)	17 (5,7)	0,006*
ОНМК	15 (3,7)	6 (5,5)	9 (3)	0,23

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; * — статистически значимые различия показателей (p<0,05).

гда-либо принимавшие ГК как в низких дозах для профилактики приступов артрита, так и в высоких дозах для купирования артрита), — в 1,5 раза (ОШ 1,566; 95% ДИ 1,003–2,445; p=0,048).

УСТ проводилась 311 пациентам, 263 (90,7%) из которых получали, аллопуринол, а 48 (9,3%) — фебуксостат. Средняя суточная доза аллопуринола составила 153,4±28,4 мг/сут (большая часть пациентов использовала препарат в низкой дозе — 100–200 мг/сут), фебуксостата — 91,6±12,1 мг/сут.

У принимавших фебуксостат шансы развития СД2 были ниже в 2,3 раза (ОШ 0,433; 95% ДИ 0,188–0,996; p=0,044).

Обсуждение. Настоящая работа — первое и на сегодняшний день единственное проспективное исследование у пациентов с подагрой, целью которого было выявление факторов риска СД2. Одной из основных задач и главной особенностью исследования был анализ влияния на вероятность развития СД2 у пациентов с подагрой не только общепринятых факторов риска, но и параметров, относящихся непосредственно к подагре. Отметим, что такой подход для проспективных исследований был использован впервые как в России, так и в мире.

Задачей данного фрагмента работы была оценка влияния на риск развития СД2 у пациентов с подагрой лекарственной терапии, прежде всего УСТ. Несмотря на большое число предшествующих исследований, данные о влиянии МК на углеводный обмен противоречивы. Так, результаты менделевского рандомизированного исследования показали, что, хотя уровень МК прямо коррелирует с риском развития СД2, эти ассоциации могут быть объяснены кофакторами (спутывающими переменными) и/или обратной причинно-следственной связью, а выработка МК может являться лишь следствием окислительного стресса и сопутствующей ему высокой активности КО [12]. Однако, если исходить из концепции определяющей

роли в развитии СД2 хронического субклинического воспаления [13], то очевидно, что подагра как хроническое воспалительное заболевание может способствовать развитию СД2 именно по этой причине, а не только в результате «механического» повышения уровня МК. Во-первых, кристаллы уратов, как известно, оказывают сильное провоспалительное действие и вызывают местное воспаление, опосредованное активацией воспалительных процессов и высвобождением интерлейкина 1 [14]. И, хотя прицельных исследований, направленных на выявление кристаллов уратов в поджелудочной железе не проводилось, есть отдельные описания случаев ее тофусного поражения. При этом редкость обнаружения в этом органе кристаллов может быть связана с растворением кристаллов уратов при использовании для фиксации ткани водных растворов формалина, а не спиртовых растворов и специальной окраски [15]. Во-вторых, кристаллы уратов могут приводить не только к местному, но и к хроническому системному воспалению, причем, так как кристаллы не исчезают после стихания приступа артрита, опосредуемый ими воспалительный процесс продолжается в отсутствие клинических проявлений подагры, но подавляется при назначении ингибиторов КО и колхицина [16]. Это подтверждают и опубликованные ранее данные, демонстрирующие прямую связь развития СД2 с наличием тофусов и тяжестью подагры [8].

В связи с этим представляется вполне ожидаемым результат данной работы, свидетельствующий о том, что прием фебуксостата ассоциировался со снижением риска СД2 в 3,2 раза, тогда как для аллопуринола такой связи не обнаружено. Данный факт можно объяснить тем, что фебуксостат — более мощный уратснижающий препарат по сравнению с аллопуринолом и вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при его применении выше [17]. Помимо не-

посредственного влияния на уровень МК, одним из возможных механизмов благоприятного влияния УСТ на углеводный обмен может быть уменьшение ИР. Так, J. Meng и соавт. [18] сообщили, что лечение фебуксостатом снижает уровень МК и уменьшает резистентность к инсулину у пациентов с подагрой. А по данным Y.J. Fang и соавт. [19], при любой УСТ пациенты имели более низкий риск развития СД2, чем в отсутствие УСТ. Хотя прием аллопуринола не оказал никакого влияния на риск развития СД2, можно предположить, что это связано с дозой препарата, которая была недостаточной для достижения целевого уровня МК, с низкой приверженностью терапии аллопуринолом и более высокой вероятностью достижения целевого уровня МК при назначении фебуксостата [20].

ГУ — фактор риска развития СД2, при этом считается, что снижение уровня МК является потенциальной терапевтической мишенью у лиц с СД2, однако исследования, которые демонстрировали бы противодиабетический эффект уратснижающих препаратов, единичны. Так, авторы, наблюдавшие 41 пациента с СД2, рандомизированного для приема аллопуринола в дозе 100 мг или плацебо в течение 14 дней, не выявили значительного снижения уровня глюкозы в крови натощак или уровня гликозилированного гемоглобина ни в одной из групп [21]. Более того, H.W. Chang и соавт. [22], проанализировав данные о приеме аллопуринола и бензбромарона у 29 765 пациентов с подагрой, включенных в Тайваньскую национальную базу данных, и вдвое большее число лиц группы контроля, установили, что прием и того и другого препарата был связан с увеличением риска развития СД2. При этом такая связь в большей степени проявлялась у пациентов, принимавших препараты длительно и в большей кумулятивной дозе, в то время как низкие дозы препарата, наоборот, ассоциировались со снижением риска у лиц старше 50 лет. Авторы указывают на ряд ограничений исследования, в частности на низкую приверженность УСТ, отсутствие информации об уровне МК, других лабораторных показателях, физической активности, питании, что могло отразиться на результатах исследования. Как и в нашей работе, в указанном выше исследовании не выявлено нарастания риска СД2 при подагре с возрастом, к тому же установлено, что пациенты моложе 50 лет имели больший риск возникновения СД2, чем лица более старшего возраста. Это также подтверждает полученные нами ранее результаты, свидетельствующие о высоком и сопоставимом риске СД2 во всех возрастных группах [23]. В то же время в нескольких рандомизированных исследованиях показано, что снижение уровня МК с по-

Таблица 2. Риск развития СД2 у пациентов с подагрой для факторов, связанных с приемом лекарственных препаратов (n=405)
Table 2. Risk of developing T2DM in gout patients in relation to factors associated with medication use (n=405)

Лекарственная терапия	n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Диуретики:		2,212 (1,303–3,753)	0,003*
всего	74 (18,3)		
СД2+	30 (27,8)		
СД2-	44 (14,8)		
ГК, n (%):		1,566 (1,003–2,445)	0,047*
всего	164 (40,5)		
СД2+	47 (43,5)		
СД2-	117 (39,4)		
Фебуксостат:		0,433 (0,188–0,996)	0,044*
всего	48 (9,3)		
СД2+	7 (6,5)		
СД2-	41 (13,8)		
Аллопуринол:		1,175 (0,736–1,875)	0,5
всего	263 (90,7)		
СД2+	73 (67,6)		
СД2-	190 (63,9)		
УСТ:		0,921 (0,567–1,495)	0,740
всего	311 (76,7)		
СД2+	80 (74,1)		
СД2-	231 (77,7)		
Канакинумаб:		1,060 (0,369–3,048)	0,913
всего	18 (4,4)		
СД2+	5 (4,6)		
СД2-	13 (4,4)		

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; * — статистически значимые различия показателей (p<0,05).

мощью аллопуринола уменьшало ИР у лиц с бессимптомной ГУ [24, 25].

Важно также, что вероятность развития СД2 при подагре, по нашим данным, может увеличиваться под влиянием диуретиков и ГК, а их рутинное применение у пациентов с подагрой и высоким риском СД2, по-видимому, допустимо только при наличии абсолютных показаний и отсутствии альтернативной терапии.

Наконец, у небольшой группы больных, получавших канакинумаб, не выявлено различий в частоте СД2 по сравнению с остальными пациентами. Отчасти это можно объяснить тем, что пациенты получили всего одну инъекцию канакинумаба, а, учитывая большой период полувыведения препарата, этого, как правило, достаточно для купирования и последующей профилактики артрита [26]. Однако связи между длительным применением канакинумаба, развитием СД2 и влиянием препарата на показатели углеводного обмена не отмечено и в крупном исследовании CANTOS [27].

Заключение. Таким образом, можно предположить, что рациональное применение ингибиторов КО, в частности фебуксостата, может быть одним из методов профилактики развития СД2 у пациентов с подагрой. Для более взвешенного суждения о возможностях профилактики нарушений углеводного обмена с помощью УСТ у пациентов с подагрой необходимо проведение крупных и длительных рандомизированных исследований.

1. 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.
2. Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and Metabolic Syndrome: a Tangled Web. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Aug 26; 19(10):60. doi: 10.1007/s11926-017-0688-y.
3. Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Oct;47(10):1567-70. doi: 10.1093/rheumatology/ken305. Epub 2008 Aug 18.
4. Tung YC, Lee SS, Tsai WC, et al. Association Between Gout and Incident Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Am J Med*. 2016 Nov;129(11):1219.e17-1219.e25. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.06.041. Epub 2016 Jul 21.
5. Johnson RJ, Andrews P, Benner SA, Oliver W, Theodore E. Woodward award. The evolution of obesity: insights from the mid-Miocene. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2010;121:295-305.
6. Johnson RJ, Stenvinkel P, Andrews P, et al. Fructose metabolism as a common evolutionary pathway of survival associated with climate change, food shortage and droughts. *J Intern Med*. 2020 Mar;287(3):252-262. doi: 10.1111/joim.12993. Epub 2019 Oct 31.
7. Желябина ОВ, Елисеев МС. Развитие сахарного диабета 2-го типа при подагре. Научно-практическая ревматология. 2021; 59(5):599-607. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. The development of type 2 diabetes mellitus with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(5):599-607. (In Russ.)].
8. Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ и др. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования. Современная ревматология. 2022;16(1):52-59. [Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):52-59. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-52-59.
9. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977 Apr;20(3):895-900. doi: 10.1002/art.1780200320.
10. Alberti G. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1998-1999 International Diabetes Federation European Region. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(7):390-420.
11. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii. 2-e izd* [Rheumatology: clinical guidelines. 2nd ed]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 752 p.].
12. Sluijs I, Holmes MV, van der Schouw YT, et al. A Mendelian Randomization Study of Circulating Uric Acid and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2015 Aug;64(8):3028-36. doi: 10.2337/db14-0742. Epub 2015 Apr 27.
13. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001 Jul 18;286(3):327-34. doi: 10.1001/jama.286.3.327.
14. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9; 440(7081):237-41. doi: 10.1038/nature04516.
15. Choi S, Voskarian N, Ramos J, Nguyen KHY. Tophaceous Gout in the Pancreas: Case Reports and Review of the Literature. *Case Rep Rheumatol*. 2022 Jun 3;2022:3671627. doi: 10.1155/2022/3671627.
16. Toprover M, Shah B, Oh C, et al. Initiating guideline-concordant gout treatment improves arterial endothelial function and reduces intercritical inflammation: a prospective observational study. *Arthritis Res Ther*. 2020 Jul 11;22(1):169. doi: 10.1186/s13075-020-02260-6.
17. 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.
18. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int*. 2017 Feb;37(2):299-303. doi: 10.1007/s00296-016-3612-2. Epub 2016 Nov 23.
19. Fang YJ, Chung YL, Lin CL, et al. Association between Gout, Urate-Lowering Therapy, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int*. 2020 Jul 28;2020:6358954. doi: 10.1155/2020/6358954. eCollection 2020.
20. Lee S, So MW, Ahn E. Long-term adherence and persistence with febuxostat among male patients with gout in a routine clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2019 Jul;29(4):662-668. doi: 10.1080/14397595.2018.1483293. Epub 2018 Nov 28.
21. Afshari M, Larijani B, Rezaie A, et al. Ineffectiveness of allopurinol in reduction of oxidative stress in diabetic patients; a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother*. 2004 Dec; 58(10):546-50. doi: 10.1016/j.biopha.2004.09.012.
22. Chang HW, Lin YW, Lin MH, et al. Associations between urate-lowering therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2019 Jan 7;14(1):e0210085. doi: 10.1371/journal.pone.0210085. eCollection 2019.
23. Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования). Научно-практическая ревматология. 2022; 60(3):374-380. [Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Nasonov EL. Factors influencing the development of type 2 diabetes mellitus in patients with gout (results of a long-term prospective study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(3):374-380. (In Russ.)].
24. Johnson RJ, Merriman T, Lanaspas MA. Causal or Noncausal Relationship of Uric Acid With Diabetes. *Diabetes*. 2015 Aug; 64(8):2720-2. doi: 10.2337/db15-0532.
25. Takir M, Kostek O, Ozkok A, et al. Lowering Uric Acid With Allopurinol Improves Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Asymptomatic Hyperuricemia. *J Invest Med*. 2015 Dec;63(8):924-9. doi: 10.1097/JIM.0000000000000242.
26. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin-1 blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2015; 9(2):16-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-16-22.
27. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 29; 71(21):2392-2401. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.002.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.07.2023/04.09.2023/09.09.2023

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.

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

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

Результаты клинического исследования препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с остеоартритом коленного сустава, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания

Алексеева Л.И.^{1,2}, Мазуров В.И.³, Зонова Е.В.⁴, Ершова О.Б.⁵, Решетько О.В.⁶

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 «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ⁶ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

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

³Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; ⁴Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52;

⁵Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁶Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность совместного внутримышечного введения Траумель® С и Цель® Т с последующей терапией таблетированным препаратом Цель® Т у пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС), имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

Материал и методы. В анализ включено 119 пациентов 45–79 лет (78,2% женщин и 21,8% мужчин) с подтвержденным диагнозом ОА КС по критериям Альтмана, II–III стадией по Kellgren–Lawrence и подтвержденным заболеванием сердечно-сосудистой системы.

Основным критерием эффективности было изменение интенсивности боли в целевом КС по субшкале «Боль» опросника WOMAC (А) на завершающем визите по сравнению с исходным уровнем, а дополнительными — динамика отдельных симптомов ОА КС по опроснику WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность, суммарный индекс) при каждом визите, интенсивность боли в целевом КС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), время прохождения 15 м и общая оценка заболевания пациентом по ВАШ. Кроме того, оценивались продолжительность приема и доза парацетамола (если он использовался), а также качество жизни по EuroQoL и нежелательные явления (НЯ). Проведен также анализ безопасности терапии у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

Результаты и обсуждение. Интенсивность боли по WOMAC снизилась в среднем на 3,8 балла: с 7,6 до 3,8 балла (95% доверительный интервал, ДИ от -4,3 до -3,3). Данные об изменении симптомов ОА КС (боль, скованность и функциональная недостаточность) по каждой подшкале WOMAC и суммарный индекс свидетельствовали о значимом улучшении ($p < 0,0001$) при каждом последующем визите.

Уровень боли по ВАШ уменьшился на 52%. Отмечено улучшение функциональной способности суставов: изменение времени прохождения 15 м ($p < 0,0001$) с 19,5 до 16,4 с. Оценка качества жизни по EuroQoL также улучшилась с $57,1 \pm 16,2$ балла исходно до $71,1 \pm 14,8$ балла на 84-й день терапии.

У 30 (25,2%) пациентов возникли НЯ, в основном со стороны нервной системы: головная боль (7,6%) и гипестезия (1,7%). Серьезных НЯ не зарегистрировано. Связь НЯ с приемом исследуемого препарата выявлена у 4 пациентов (головная боль, гипестезия, мышечные спазмы и боль в месте инъекции).

Заключение. Результаты исследования подтвердили эффективность и безопасность применения препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с ОА КС, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. На фоне терапии отмечено значимое уменьшение боли и других клинических признаков ОА (скованности, ограничения физической активности), что позволяет рекомендовать данную схему лечения для пациентов с коморбидной патологией, а также с риском развития НЯ при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: остеоартрит коленного сустава; сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания; лечение; лекарственные средства с многоцелевым действием.

Контакты: Елена Владимировна Зонова; elena_zonova@list.ru

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Мазуров ВИ, Зонова ЕВ, Ершова ОБ, Решетько ОВ. Результаты клинического исследования препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с остеоартритом коленного сустава, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Современная ревматология. 2023;17(5):79–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-79-86

Results of a clinical study of Traumeel® S and Zeel® T in patients with knee osteoarthritis and concomitant cardiovascular disease

Alekseeva L.I.^{1,2}, Mazurov V.I.³, Zonova E.V.⁴, Ershova O.B.⁵, Reshetko O.V.⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁴Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁵Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ⁶Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov

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

³41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; ⁴52, Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

⁵5, Revolutzionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia; ⁶112, Bolshaya Kazachia Street, Saratov 410012, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of simultaneous intramuscular administration of Traumeel® S and Zeel® T followed by therapy with the tablet medication Zeel® T in patients with knee osteoarthritis (OA) and concomitant cardiovascular diseases.

Material and methods. The analysis included 119 patients aged 45–79 years (78.2% women and 21.8% men) with confirmed diagnosis of knee OA according to Altman criteria, stage II–III according to Kellgren–Lawrence and confirmed cardiovascular disease.

The main indicator of efficacy was the change in pain intensity in the target knee joint according to the “Pain” subscale of the WOMAC questionnaire (A) at the final examination compared to the baseline. Other criteria were the dynamics of each symptom of knee OA according to the WOMAC questionnaire (pain, stiffness, and functional impairment, total score) on each visit, pain intensity in the target joint on a visual analogue scale (VAS), time it takes to travel 15 m, and the patient's overall disease assessment on the VAS. In addition, duration of use and dose of paracetamol (if used) were assessed, as well as quality of life by EuroQol and adverse events (AEs). Treatment safety was also analyzed in patients who had received at least one dose of the study drug.

Results and discussion. WOMAC pain intensity decreased by on average of 3.8 points: from 7.6 to 3.8 points (95% confidence interval, CI from -4.3 to -3.3). Data on changes in knee OA symptoms (pain, stiffness, and functional impairment) for each WOMAC subscale and the total score showed significant improvement at each follow-up visit ($p < 0.0001$).

The VAS pain level decreased by 52%. An improvement in joint function was noted: the time it takes to travel 15 m fell from 19.5 to 16.4 s ($p < 0.0001$). The EuroQol quality of life score also improved from 57.1 ± 16.2 points at baseline to 71.1 ± 14.8 points on the 84th day of therapy. Thirty (25.2%) patients had AEs, mainly neurological: headache (7.6%) and hypoesthesia (1.7%). No serious AEs were recorded. An association between AEs and study drug use was noted in 4 patients (headache, hypoesthesia, muscle cramps, and injection site pain).

Conclusion. The results of the study confirm the efficacy and safety of the use of Traumeel® S and Zeel® T in patients with knee OA who have concomitant cardiovascular disease. During therapy, a significant decrease in pain and other clinical signs of OA (stiffness, limitation of physical activity) was observed, which allows us to recommend this treatment regimen for patients with comorbid pathology, as well as with the risk of developing of AEs during non-steroidal anti-inflammatory drugs therapy.

Keywords: osteoarthritis of the knee; concomitant cardiovascular disease; treatment; multipurpose drugs.

Contact: Elena Vladimirovna Zonova; elena_zonova@list.ru

For reference: Alekseeva LI, Mazurov VI, Zonova EV, Ershova OB, Reshetko OV. Results of a clinical study of Traumeel® S and Zeel® T in patients with knee osteoarthritis and concomitant cardiovascular disease. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023; 17(5):79–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-79-86

Остеоартрит (ОА) периферических суставов и суставов позвоночника занимает первое место по частоте среди заболеваний опорно-двигательной системы [1, 2], при этом отмечается неуклонный рост его распространенности. Так, если в 1990 г. ОА был диагностирован у 248 млн жителей Земли, то в 2019 г. — уже у 528 млн, т. е. примерно за 30 лет его частота увеличилась на 113,25%. Кроме того, ранее ОА рассматривался как болезнь второй половины жизни, но в последние годы отмечается его омоложение, и ОА все чаще диагностируется у более молодых пациентов [1]. Полагают, что это связано прежде всего с пандемией ожирения, и последние популяционные исследования подтвердили, что избыточная масса тела является одним из главных факторов риска развития ОА [3]. К тому же увеличение продолжи-

тельности жизни привело к старению населения, что также способствовало увеличению частоты ОА.

Высокая распространенность ОА диктует необходимость его правильной диагностики и лечения врачами разных специальностей, поэтому многие профессиональные сообщества предлагают свои рекомендации для ведения больных ОА. Все клинические рекомендации основаны на комплексном подходе к лечению, включающем комбинацию немедикаментозных, медикаментозных и хирургических методов. При этом целью лечения является не только уменьшение боли, но и повышение физической, профессиональной и социальной активности больного, а также замедление прогрессирования ОА. Вместе с тем в реальной клинической практике рекомендованные методы лечения ОА используются недо-

статочного полно, и около 40% больных не удовлетворены результатами терапии [4].

Для медикаментозной терапии применяются пероральные (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, — симптоматические средства замедленного действия) и парентеральные (внутрисуставные — в/с — инъекции глюкокортикоидов — ГК, — препаратов гиалуроновой кислоты) средства [5, 6].

Накоплен большой практический опыт стандартной терапии ОА, но большинство назначаемых анальгетических средств ассоциируется с повышением риска нежелательных явлений (НЯ) и ограничениями длительности применения, вместе с тем качество жизни пациентов остается неудовлетворительным. В ряде ретроспективных аналитических исследований отмечено, что НПВП обуславливают повышение риска НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы (ССС) [7, 8]. В/с инъекции ГК дают краткосрочный эффект (от 1 до 4 нед) и показаны только при синовите коленного сустава (КС). Кроме того, существует мнение, что повторное в/с введение ГК способствует увеличению деструкции хряща и возникновению НЯ [9, 10]. Таким образом, поиск новых подходов к терапии остается одной из актуальных задач лечения ОА. Особенно важен подбор эффективных и безопасных схем лечения ОА для пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Так, в исследовании, посвященном влиянию терапии на состояние ССС, указано, что применение ряда НПВП, прежде всего высокоселективных, сопровождается увеличением риска развития инсульта, причем не только ишемического, но и геморрагического. Регулярный прием НПВП может привести к повышению риска декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с исходной патологией ССС [11].

Во многих странах для лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата и ОА длительное время применяются многокомпонентные препараты с низкой концентрацией действующих веществ Траумель® С и Цель® Т, которые в России используются с 1995 г. Траумель® С содержит 14 природных компонентов, воздействующих на различные звенья воспалительного процесса. Препарат оказывает комплексное влияние на систему цитокинов, регулируя воспалительный ответ, увеличивает синтез медиаторов, снижающих активность воспаления. При этом, в отличие от НПВП, он не подавляет активность циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и лишен свойственных НПВП НЯ и противопоказаний к назначению [12, 13].

Механизм действия многокомпонентного препарата Траумель® С был подробно изучен в экспериментальном исследовании G.St. Laurent и соавт. [14] на модели воспаления *in vivo* посредством скрининга транскриптома. Было установлено влияние препарата на экспрессию генов, отвечающих за ответ на повреждение, стягивание краев раны (мышечное сокращение), синтез факторов роста, белков тканевой регенерации в воспалительном каскаде, цитокинов и факторов заживления раны. В целом Траумель® С воздействовал на многие звенья воспаления, при этом не подавляя ЦОГ2 [14–16], тогда как диклофенак продемонстрировал противоположный эффект, особенно в отношении защитной реакции и подвижности клеток [16].

Траумель® С усиливает биосинтез производных 12/15-липоксигеназы и проразрешающих медиаторов (липоксин LXA4,

резолвины RvD2 и RvD5, марезин MaR1 и протектин PD1) *in vivo* в рандомизированном параллельном плацебо-контролируемом исследовании на модели зимозан-индуцированного перитонита у мышей [15] и *in vitro* на макрофагах, полученных из моноцитов человека, инфицированных *Staphylococcus aureus*. Важно отметить, что в модели зимозан-индуцированного перитонита Траумель® С ускорил кинетику нейтрофилов и индекс разрешения нейтрофилов почти на 6 ч. Эти исследования подтверждают его терапевтический потенциал в разрешении воспаления.

Эффективность и безопасность препарата Траумель® С были изучены в ряде клинических исследований, в которых выявлены более быстрое уменьшение выраженности симптомов гонартроза по сравнению с плацебо [17], а также сопоставимая эффективность с традиционными методами лечения (анальгетические, противовоспалительные препараты и др.) при лучшем профиле безопасности Траумеля® С [18].

Комплексный и разнонаправленный механизм действия препарата Цель® Т основан на активности его компонентов, включающих как субстрат хрящевой ткани, так и растительные субстанции, антиоксиданты, коферменты, регулирующие метаболизм хондроцитов.

Механизм действия препарата *ex vivo* изучался на хондроцитах человека при ОА. Методом РНК-секвенирования анализировались экспрессия генов и типы синтезируемых белковых молекул, участвующих в хондрогенезе и процессе воспаления. Наблюдались снижение продукции белков CCN1, MMP13, ADAMTS4, значимое повышение продукции коллагеновых пропептидов II типа в среднем на 27%, а также увеличение синтеза агрекана и коллагена II типа [19]. В культуре хондроцитов значительно подавлялся синтез pro-MMP13, что потенциально замедляло деградацию хряща.

Эффективность и безопасность Цель® Т оценивались в ряде клинических исследований, в которых отмечено значимое уменьшение выраженности клинических симптомов ОА после курса из 10 инъекций препарата [20]. При использовании таблетированной формы Цель® Т у пациентов с ОА КС выявлены сопоставимая с таковой селективных ингибиторов ЦОГ2 (целекоксиб капсулы по 100 или 200 мг и рофекоксиб таблетки 12,5 или 25 мг) эффективность [21], а также улучшение функции сустава и качества жизни пациентов [22] при хорошей переносимости и благоприятном профиле безопасности.

Схема совместного в/с применения препаратов Цель® Т и Траумель® С у больных ОА КС с болевым синдромом средней степени тяжести была изучена в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании MOZArT [23]. Данные препараты по всем клиническим параметрам оказались эффективнее плацебо и не различались по безопасности. Авторы считают, что такую комбинацию можно рассматривать как один из вариантов терапии при ОА КС, особенно у пациентов с коморбидной патологией и высоким риском развития НЯ. Траумель® С и Цель® Т можно безопасно сочетать с другими методами терапии ОА.

Цель настоящего проспективного несравнительного открытого многоцентрового клинического исследования IV фазы — оценка эффективности и безопасности совместного внутримышечного (в/м) введения Траумель® С и Цель® Т с последующей терапией таблетированной формой Цель® Т у пациентов с ОА КС, имеющих сопутствующие сердечно-со-

судистые заболевания. Траумель® С и Цель® Т являются многокомпонентными гомеопатическими лекарственными препаратами, зарегистрированными на территории Российской Федерации по показаниям, которые включают ОА КС с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материал и методы. Исследование проводилось в пяти клинических центрах Российской Федерации: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва), ООО «Медицинский центр «Здоровая семья» (Новосибирск), ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург), ООО «Центр медицинских консультаций и исследований ПРАКТИКА» (Ярославль), ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехсторонним соглашением по надлежащей клинической практике [GCP, ICH E6 (R2) от 09.11.2016] и регламентируется действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации.

Планировалось включить в исследование 120 пациентов. Размер выборки был рассчитан исходя из того, что основная конечная точка представляет собой разность между средними показателями. Максимум для визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) — 100 мм. Стандартное отклонение для верхней дельты имеет предел: $100/(12) \wedge 0,5 = 30$. Доверительный интервал для оценки дельты составляет <10 . Таким образом, погрешность в оценке дельты должна равняться $\sim 2,5$, из чего можно сделать вывод, что выборка составит $(30/2,74) \wedge 2 = 119,88 \sim 120$.

Критерии включения: диагноз ОА КС по критериям Альтмана; II–III стадия ОА по Kellgren–Lawrence; подтвержденное заболевание ССС; уровень боли после прохождения 15 м (15-метровый прогулочный тест) без посторонней помощи в целевом КС — от 40 до 90 мм, в нецелевом КС — ≤ 30 мм по ВАШ, регулярный прием НПВП в течение предыдущих 2 нед с уменьшением интенсивности боли.

Критерии не включения: противопоказания для назначения исследуемых препаратов; беременность и кормление грудью; любые серьезные травмы или хирургическое вмешательство на целевом КС в предшествующие 12 мес; показания к хирургическому лечению ОА КС; наличие воспаления синовиальной оболочки КС, требующего в/с инъекций; в/с инъекции за 3 мес до включения в исследование; наличие сопутствующей боли любой другой локализации, оцениваемой по ВАШ выше, чем в целевом КС (например, боль в пояснице, фибромиалгия, анкилозирующий спондилит); индекс массы тела (ИМТ) >38 кг/м²; нестабильность мениска или значительная вальгусная/варусная деформация, требующая корректирующей остеотомии; системные или в/с инъекции ГК в любой сустав в течение 3 мес до включения в исследование; в/с инъекции гиалуроновой кислоты в целевой КС; пероральный прием средств, содержащих глюкозамин, и/или хондроитина сульфат, и/или диасереин за 1 мес до включения в исследование.

Лечение проводилось по следующей схеме: в/м инъекции Траумель® С 2,2 мл с 1-го по 11-й день и Цель® Т 2,2 мл в 1-й, на 4-й, 8-й и 11-й дни, затем до 84-го дня — Цель® Т по 1 таблетке 3 раза в день. Дозы препаратов были выбраны в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препаратов Траумель® С и Цель® Т.

В случае отсутствия достаточного обезболивающего эффекта пациенты могли принимать парацетамол в таблетках по 500 мг в качестве «препарата поддержки». Доза парацетамола — ≤ 3 г/сут, длительность приема — ≤ 4 последовательных дней, или суммарно — ≤ 12 г за 7 дней. Пациенты могли принимать любые лекарственные препараты, назначенные врачом для лечения сопутствующих заболеваний, за исключением препаратов, запрещенных в данном исследовании: НПВП (кроме ацетилсалициловой кислоты в качестве профилактики сердечно-сосудистых заболеваний), в том числе для наружного применения, любые анальгетические препараты, ГК, предназначенные для перорального приема и инъекций, в том числе в/с, психотропные препараты, которые могли повлиять на оценку боли пациентом или на результаты исследования (например, антидепрессанты).

Основным показателем эффективности было изменение интенсивности боли в целевом КС по субшкале «Боль» опросника WOMAC (A) на завершающем визите по сравнению с исходным. Дополнительными критериями оценки эффективности служили: динамика отдельных симптомов ОА КС по опроснику WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность, суммарный индекс) при каждом визите, интенсивность боли в целевом КС по ВАШ, время прохождения 15 м и общая оценка заболевания пациентом по ВАШ (ОЗП). Кроме того, анализировались продолжительность приема и доза парацетамола (если он использовался), а также качество жизни по EuroQoL и НЯ.

Статистический анализ проводился с помощью специализированного программного обеспечения R-Project. Для сравнения качественных и последовательных данных применялись точный критерий Фишера и критерий χ^2 , а количественных данных — t-критерий или критерий Манна–Уитни (в зависимости от характера распределения данных). Для сравнения показателей между визитами использовался Q-критерий Кохрена или критерий Фридмана. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Сопутствующие заболевания и НЯ указывались в виде кодов с использованием терминов MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities — Словарь по нормативно-правовой деятельности в области медицины).

Результаты. Из 120 включенных в настоящую работу пациентов у 1 было отозвано информированное согласие до приема первой дозы исследуемого препарата. Таким образом, в исследование было включено 119 пациентов, составивших ИТТ-популяцию (Intention to Treat — популяция с назначенным лечением). Один пациент принимал запрещенные препараты и был исключен из набора РР (Per Protocol — данные субъектов, завершивших исследование без нарушений протокола).

В исследование вошли пациенты с ОА КС в возрасте 45–79 лет (средний возраст — $63,4 \pm 8,0$ лет), среди них было 78,2% женщин и 21,8% мужчин. Средний ИМТ составлял $29,55 \pm 4,50$ кг/м². У большинства больных (78%) на момент скрининга имелась II, у остальных — III стадия ОА.

Самой частой сопутствующей патологией у участников исследования были сердечно-сосудистые заболевания и нарушения обмена веществ (см. таблицу). Для терапии сопутствующих заболеваний наиболее часто использовались бисопролол и периндоприл (соответственно в 23,5 и 19,3% случаев).

Коморбидная патология у пациентов с ОА КС (n=119) Comorbid pathology in patients with knee OA (n=119)

Сопутствующие заболевания	n (%)
Сердечно-сосудистые заболевания (ГБ, ИБС)	84 (70,6)
Сосудистые расстройства	61 (51,3)
Нарушения обмена веществ (ожирение, дислипидемия, СД)	65 (54,6)
Постменопауза, менопауза	41 (34,5)
Желудочно-кишечные расстройства (хронический гастрит)	39 (32,8)
Эндокринные расстройства	16 (13,4)
Гепатобилиарные нарушения (хронический холецистит)	14 (11,8)
Заболевания почек (нефролитиаз, киста почки, нефроптоз)	14 (11,8)
Заболевания органов дыхания (хронический бронхит, бронхиальная астма)	13 (10,9)
Инфекции (цистит, хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит)	10 (8,4)
Неврологические нарушения (церебральный атеросклероз, сосудистая энцефалопатия)	10 (8,4)

Примечание. ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет.

Интенсивность боли по ВАШ после 15-метровой ходьбы для целевого КС по сравнению с исходной на момент последнего визита также значительно уменьшилась — в среднем на 29,9 мм (с 57,4 до 27,4 мм, т. е. на 52%; $p<0,0001$). Также значимым для каждого визита было изменение времени прохождения 15 м, которое сократилось в среднем с 19,5 до 16,4 с ($p<0,0001$), что говорит об уменьшении функциональной недостаточности.

Общая оценка заболевания пациентом к визиту 5 (день 84) по сравнению с исходным уровнем рассматривалась как упорядоченная категориальная переменная и анализировалась с помощью теста симметрии. Статистически значимое улучшение было выявлено у большинства пациентов ($p<0,0001$), и только в 1 случае отмечено ухудшение данного показателя (с хорошего до удовлетворительного).

В качестве дополнительного параметра оценки эффективности исследуемых препаратов учитывались коли-

Приверженность лечению в среднем была высокой — $98,47\pm 1,83\%$. Ее рассчитывали по формуле:

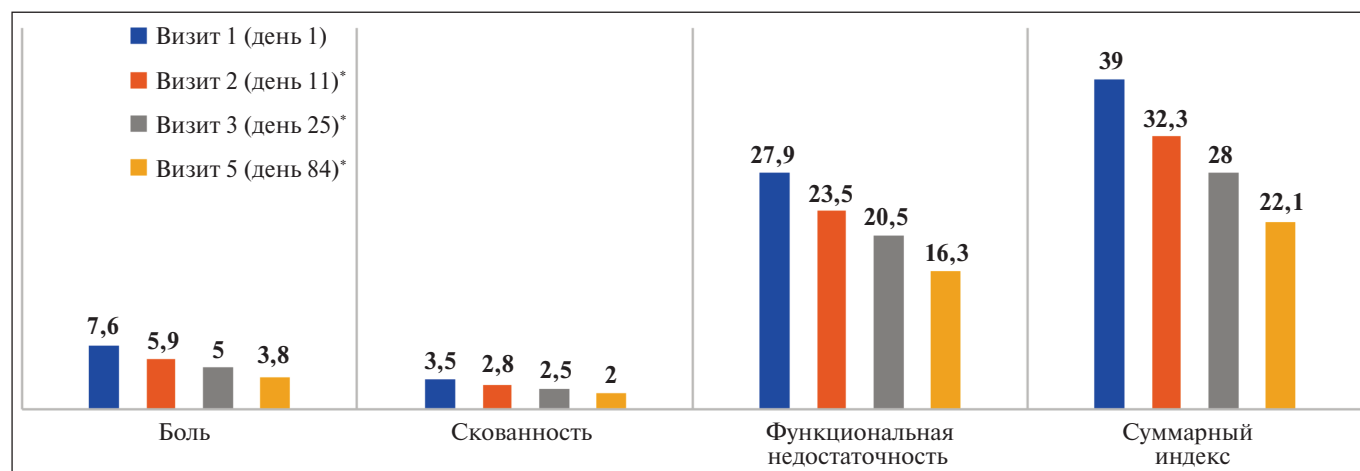
(фактически принятое количество препарата) / (количество назначенного препарата) $\times 100\%$.

Анализ эффективности терапии проведен у 118 пациентов. Интенсивность боли по соответствующей подшкале WOMAC (основной показатель эффективности) уменьшилась в среднем на 3,8 балла: с 7,6 до 3,8 балла (95% доверительный интервал, ДИ от -4,3 до -3,3). Данные об изменении симптомов ОА КС (боль, скованность и функциональная недостаточность) по каждой подшкале WOMAC и суммарный индекс существенно улучшались ($p<0,0001$) при каждом последующем визите пациентов (см. рисунок). Таким образом, динамика основных проявлений заболевания подтверждает эффективность исследуемой схемы лечения ОА КС.

чество и продолжительность применения парацетамола. Общая продолжительность его приема составила в среднем $15,6\pm 14,9$ дня, суммарная доза — $23,3\pm 26,1$ таблетки. При этом 18% всех включенных в исследование пациентов не приняли ни одной таблетки парацетамола за весь период наблюдения, а 25% больных потребовалось менее 3 таблеток на протяжении менее 2 дней за весь период терапии. Количество парацетамола, принятое между визитами 3 и 5, составило в среднем 13 таблеток за 9,7 дней приема в течение 60 дней терапии.

Оценка качества жизни (по EuroQol) улучшилась с $57,1\pm 16,2$ балла в 1-й день до $71,1\pm 14,8$ балла на 84-й день терапии.

Анализ безопасности проведен у всех 119 пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата. За время исследования



Динамика симптомов ОА (боль, скованность, функциональные нарушения). * — статистически значимое уменьшение показателя на момент визитов 1, 2, 3 и 5 по сравнению с исходным уровнем ($p<0,0001$)

Dynamics of OA symptoms (pain, stiffness, functional impairment). * — statistically significant decrease in the indicator at visits 1, 2, 3 and 5 compared to the baseline level ($p<0,0001$)

у 30 (25,2%) пациентов возникли НЯ. Наиболее частыми были НЯ со стороны нервной системы: головная боль (7,6%) и гипестезия (1,7%). Серьезных НЯ в ходе исследования не наблюдалось. Большинство НЯ (95,4%) разрешились. В 35 (53,9%) случаях НЯ не требовали лечения, а в 26 назначалась дополнительная терапия. Связь НЯ с приемом исследуемого препарата отмечена у 4 пациентов (головная боль, гипестезия, мышечные спазмы и боль в месте инъекции). Анализ основных показателей жизнедеятельности во время визитов выявил клинически незначимое снижение систолического артериального давления на 25-й день (визит 3) и на 84-й день (визит 5) по сравнению с исходными данными (визит 1). Другие жизненно важные показатели, такие как артериальное давление, пульс, частота дыхания, температура тела, существенно не менялись.

Обсуждение. Проблема ОА обусловлена его высокой распространенностью [2], гетерогенностью клинических проявлений, высокой коморбидностью [24–33], ухудшением качества жизни и последующей инвалидизацией. Основными целями терапии ОА являются: уменьшение боли; сохранение или улучшение функции суставов; повышение качества жизни; предупреждение НЯ, связанных с фармакотерапией [34].

Клинические наблюдения показали разный характер манифестации, течения и прогрессирования ОА. Обычно заболевание начинается постепенно, с боли в суставах, чаще при движении, со временем развиваются структурные изменения, определяемые при рентгенографии (остеофиты, значительное сужение суставной щели). При ОА нередко отсутствует корреляция между симптомами болезни и структурными изменениями. Иногда интенсивная боль наблюдается при отсутствии явных рентгенологических проявлений. По мере прогрессирования ОА снижаются функциональные возможности больного, появляется более интенсивная боль в суставах, особенно ночью в покое, что свидетельствует о развитии синовита [35, 36]. Для купирования боли необходимо применять анальгетические и противовоспалительные препараты, поскольку интенсивная боль в суставе — фактор риска более быстрого прогрессирования ОА.

Настоящее исследование доказало эффективность и безопасность применения комбинации препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с ОА КС. На фоне лечения отмечено значимое уменьшение боли и других клинических признаков ОА (скованности, ограничения физической активности).

Часто ОА сопровождается сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, ИБС, СД 2-го типа с поражением органов-мишеней, хроническая сердечная недостаточность $\geq$ II функционального класса), при которых следует максимально снижать дозу или избегать назначения любых НПВП. В нашем исследовании продемонстрировано, что на фоне применения Траумель® С и Цель® Т использование НПВП можно сократить до минимального уровня.

Представляется важным показателем клиническую значимость полученных изменений, сопоставив данные настоящей работы с клиническими рекомендациями и результатами исследований релевантности показателей при ОА. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по гонартрозу [37], при определении эффективности лечения значение индекса WOMAC от 15 до 28 считается хорошим результатом. В ходе настоящего исследования этот показатель снизился с 39 до 22,1, т. е. на 43%, что является хорошим эффектом.

Для оценки клинической релевантности результатов лечения важное значение имеет также показатель минимального клинически значимого улучшения — МКЗУ (clinically important improvement). F. Tubach и соавт. [38] определяли связь между МКЗУ и функциональными нарушениями у пациентов с ОА КС и тазобедренного сустава. При ОА КС МКЗУ считается снижение боли по ВАШ на 40,8% и уменьшение счета по подшкале функциональной недостаточности WOMAC на 26%. Авторы показали, что на достижение МКЗУ влияет исходная степень тяжести симптомов, но не возраст, продолжительность заболевания или пол. При сопоставлении этих данных с результатами настоящего исследования можно видеть, что интенсивность боли по ВАШ уменьшилась на 52%, а счет по подшкале функциональной недостаточности — на 41,6%, что значимо превышает МКЗУ для пациентов с гонартрозом.

Таким образом полученные нами результаты оценки эффективности препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с ОА КС можно считать значимыми для реальной клинической практики.

Вопрос о взаимоотношении коморбидности и ОА остается открытым. Неоднородность заболевания отмечена во многих исследованиях [27, 28]. Показана взаимосвязь патогенетических механизмов ОА и сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, метаболического синдрома, СД 2-го типа [26, 39–46]. В настоящее исследование было включено 120 пациентов с подтвержденным сопутствующим заболеванием ССС, для лечения которого они принимали соответствующие препараты. Мы не оценивали влияние коморбидности на эффективность лечения и особенности ОА. Поэтому значительный интерес может представлять дальнейший анализ полученных данных. Например, оценка клинического эффекта лечения у больных разного возраста, пола, его зависимость от стадии заболевания, ИМТ. Представляется важным также оценить эффективность лечения отдельных групп пациентов с ОА в зависимости от наличия того или иного коморбидного заболевания (патология ССС, СД, ожирение, заболевания желудочно-кишечного тракта). Эти задачи могут быть решены при последующем анализе полученных результатов.

Заключение. Многокомпонентные препараты с низким содержанием действующих веществ Траумель® С и Цель® Т широко применяются в терапии ОА. Данные настоящего исследования подтвердили эффективность и безопасность комбинированной многоэтапной схемы терапии этими препаратами у пациентов с ОА КС, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. При оценке результатов лечения отмечались статистически значимое улучшение всех показателей и низкая потребность в применении парацетамола, что говорит о достаточном противовоспалительном и обезболивающем эффекте использованной комбинации. Была продемонстрирована хорошая приверженность пациентов терапии Траумель® С и Цель® Т. Оценка безопасности показала отсутствие серьезных НЯ, значимых изменений лабораторных показателей.

Таким образом, в настоящем исследовании были подтверждены благоприятные переносимость и профиль безопасности исследуемых препаратов. Полученные результаты значимы для клинической практики, что позволяет рекомендовать данную схему для лечения пациентов с сопутствующей патологией, а также больных с повышенным риском развития НЯ при использовании НПВП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
2. Johnson V, Hunter D. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Feb;28(1):5-15. doi: 10.1016/j.berh.2014.01.004.
3. Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):184-195. doi: 10.1016/j.joca.2021.04.020. Epub 2021 Sep 14.
4. Conaghan PG, Abraham L, Graham-Clarke P, et al. Understanding current prescription drug treatment paradigms for patients with osteoarthritis in Europe. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(Suppl 1):118. doi:10.1136/annrheumdis-2020-eular.4776
5. Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 16;341:c4675. doi: 10.1136/bmj.c4675.
6. Мазуров ВИ, редактор. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е издание. Москва: Е-нот; 2021. 696 с. [Mazurov VI, editor. *Klinicheskaya revmatologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. 3-e izdanie* [Clinical rheumatology. A guide for doctors. 3rd edition]. Moscow: E-noto; 2021. 696 p.].
7. Laine L, Smith R, Min K, et al. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Sep 1;24(5): 751-67. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03043.x.
8. Rostom A, Muir K, Dube C, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jul; 5(7):818-28, 828.e1-5; quiz 768. doi: 10.1016/j.cgh.2007.03.011. Epub 2007 Jun 6.
9. Leong R, Chan F. Drug-induced side effects affecting the gastrointestinal tract. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Jul;5(4):585-92. doi: 10.1517/14740338.5.4.585.
10. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ*. 2004 Apr 10;328(7444): 869. doi: 10.1136/bmj.38039.573970.7C. Epub 2004 Mar 23.
11. Пырикова НВ, Антропова ОН, Осипова ИВ. Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и пути их снижения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;1 5(5):750-758. [Pyrikova NV, Antropova ON, Osipova IV. Adverse reactions from the cardiovascular system when taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and ways to reduce them. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2019;1 5(5):750-758. (In Russ.)].
12. Общая терапия. Каталог препаратов фирмы «Биологише Хайльмитель Хеель ГмбХ». 2016. [General therapy. Catalog of drugs of "Biologische Heilmittel Heel GmbH". 2016].
13. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002; 39(1-2):237-46.
14. 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.
15. Jordan PM, van Goethem E, Müller AM, et al. The Natural Combination Medicine Traumeel (Tr14) Improves Resolution of Inflammation by Promoting the Biosynthesis of Specialized Pro-Resolving Mediators. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Nov 3;14(11):1123. doi: 10.3390/ph14111123.
16. St Laurent G^{3rd}, Toma I, Seilheimer B, et al. RNAseq Analysis of Treatment-dependent Signaling Changes During Inflammation in a Mouse Cutaneous Wound Healing Model. *BMC Genomics*. 2021 Nov 25;22(1):854. doi: 10.1186/s12864-021-08083-2.
17. Thiel W, Borho B. Posttraumatische Kniegelenksergüsse und intraartikuläre Traumeel-N-Injektion. *Orthop Prax*. 1991;11:721-725.
18. Schneider C, Schneider B, Hanisch J, van Haselen R. The role of a homeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: An observational cohort study. *Complement Ther Med*. 2008 Feb;16(1):22-7. doi: 10.1016/j.ctim.2007.04.004. Epub 2007 Jul 12.
19. 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.
20. Gottwald R, Weiser M. Treatment of Osteoarthritis of the Knee with Zeel T. *Med Biol*. 2000;13(4):109-113
21. Birnesser H, Klein P, Weiser M. A Modern Homeopathic Medication Works as well as COX 2 Inhibitors for Treating Osteoarthritis of the Knee. *Der Allgemeinarzt*. 2003;25(4):261-4.
22. Wolfgang S, Weiser M. Osteoarthritis Patients Regain Mobility. *Biologische Medizin*. 2000;29(6):295-299.
23. Lozada CJ, del Rio E, Reitberg DP, et al. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of co-administered intra-articular injections of Tr14 and Ze14 for treatment of painful osteoarthritis of the knee: The MOZArT trial. *European Journal of Integrative Medicine*. 2017;13:54-63.
24. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):408-14. doi: 10.1136/ard.2003.007526.
25. Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease, and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes. *Eur J Clin Invest*. 2015 Apr;45(4):405-14. doi: 10.1111/eci.12413. Epub 2015 Feb 20.
26. Li H. Vascular pathology in osteoarthritis. *Orthoped J China*. 2010;1:18.
27. Наумов АВ, Верткин АЛ, Алексеева ЛИ и др. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания. Общие факторы риска и клинико-патогенетические взаимосвязи. Оптимизация терапии. Профилактическая медицина. 2010;(3):35-41. [Naumov AV, Vertkin AL, Alekseeva LI, et al. Osteoarthritis and cardiovascular diseases. Common risk factors and clinical and pathogenetic relationships. Optimization of therapy. *Profilakticheskaya meditsina*. 2010;(3):35-41. (In Russ.)].
28. Насонова ВА. Остеоартроз – проблема полиморбидности. *Consilium medicum*. 2009;(1):5-8. [Nasonova VA. Osteoarthritis – the problem of polymorbidity. *Consilium medicum*. 2009;(1):5-8. (In Russ.)].
29. Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolph KA. Osteoarthritis – an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Apr; 4(4):331-44. doi: 10.1038/nrd1693.
30. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep; 99(9):3177-83. doi: 10.1210/jc.2014-1043. Epub 2014 Apr 29.
31. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Dec;8(12):729-37. doi: 10.1038/nrrheum.2012.135. Epub 2012 Aug 21.
32. Красивина ИГ, Долгова ЛН, Носкова АС. Влияние сахарного диабета 2-го типа на проявления гонартроза. Сахарный диабет. 2007;(3):24-26. [Krasivina IG, Dolgova LN, Noskova AS. The effect of type 2 diabetes mellitus on the manifestations of gonarthrosis. *Sakharnyi diabetes*. 2007;(3):24-26. (In Russ.)].
33. Лаврухина АА. Особенности поражения коленных суставов при сахарном диабете. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ярославль; 2004. 25 с. [Lavrukina AA. Features of knee joint damage in diabetes mellitus. Autoref. diss. cand. med. sci. Yaroslavl; 2004. 25 p.].
34. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(11-2):48-53.

- [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis, taking into account updated international recommendations. *Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3(11-2):48-53. (In Russ.)].
35. Case R, Thomas E, Clarke E, Peat G. Prodromal symptoms in knee osteoarthritis: a nested case-control study using data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jul;23(7):1083-9. doi: 10.1016/j.joca.2014.12.026. Epub 2015 Apr 3.
36. Roemer FW, Guermazi A. Osteoarthritis year in review 2014: imaging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Dec;22(12):2003-12. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.012. Epub 2014 Nov 22.
37. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1
38. Tubach F, Ravaut P, Baron G, et al. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):29-33. doi: 10.1136/ard.2004.022905. Epub 2004 Jun 18.
39. Conde J, Gomez R, Bianco G, et al. Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):551-9. doi: 10.1136/ard.2010.132399. Epub 2011 Jan 7.
40. Zhang P, Zhong ZH, Yu HT, Liu B. Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients. *PLoS One*. 2015 Apr 20;10(4):e0123224. doi: 10.1371/journal.pone.0123224. eCollection 2015.
41. Griffin TM, Fermor B, Huebner JL, et al. Diet-induced obesity differentially regulates behavioral, biomechanical, and molecular risk factors for osteoarthritis in mice. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R130. doi: 10.1186/ar3068. Epub 2010 Jul 6.
42. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin — a link between obesity and osteoarthritis. Applications for prevention and treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Jan;114(1):103-8. doi: 10.1111/bcpt.12160. Epub 2013 Nov 20.
43. Scotece M, Mobasheri A. Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage and chondrocytes. *Life Sci*. 2015 Nov 1;140:75-8. doi: 10.1016/j.lfs.2015.05.025. Epub 2015 Jun 19.
44. Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jan;25(1):114-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835a9414.
45. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation — mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Aug;32(8):1771-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241869.
46. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003 Jun;24(3):278-301. doi: 10.1210/er.2002-0010.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.08.2023/24.09.2023/27.09.2023

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>

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

Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Ершова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-4120-6836>

Решетько О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

Сравнение колориметрического и электрохимического (анализатор Easy Touch GCU) методов определения уровня мочевой кислоты в крови у пациентов с подагрой и гиперурикемией в клинической практике (данные пилотного исследования)

Елисеев М.С., Панина Е.В., Желябина О.В.

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

Гиперурикемия (ГУ) — состояние, вызванное повышением уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови >360 мкмоль/л. Зачастую ГУ бывает асимптоматической, однако под влиянием ряда генетических факторов, а также факторов внешней среды она может проявляться в виде приступов периферического артрита (подагры). Условием для ремиссии данного заболевания является достижение нормальных значений МК, которые могут быть определены стандартным колориметрическим методом или электрохимическим методом, последний в настоящее время не распространен в клинической практике для контроля урикемии.

Цель исследования — сравнение результатов определения уровня МК с помощью стандартного колориметрического и электрохимического (анализатор Easy Touch GCU) методов контроля уровня урикемии в клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 30 больных подагрой. В эту группу вошли лица с асимптоматической ГУ в настоящее время/в анамнезе и пациенты с достоверным диагнозом подагры, соответствующим критериям ACR/EULAR 2015 г. Проводили общий осмотр, сбор анамнеза, лабораторное исследование. Определение уровня МК колориметрическим методом в сыворотке венозной крови выполнялось не позднее чем через 5 мин после ее получения, а определение уровня МК в свежей цельной капиллярной крови из кончика пальца электрохимическим методом (анализатор Easy Touch GCU) — немедленно после ее получения.

Результаты и обсуждение. Средний уровень МК в крови, исследованный двумя сравниваемыми методами, различался на 13,9 мкмоль/л (3,9% по отношению к колориметрическому методу). Высокое значение коэффициента корреляции ($r=0,86$) свидетельствует о тесной линейной связи сравниваемых результатов при их хорошей согласованности. Метод применим и к пациентам с достигнутой нормоурикемией.

Заключение. Метод электрохимического определения уровня МК у лиц с ГУ и подагрой может быть использован для самоконтроля в реальной клинической практике.

Ключевые слова: гиперурикемия; подагра; диагностика.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Панина ЕВ, Желябина ОВ. Сравнение колориметрического и электрохимического (анализатор Easy Touch GCU) методов определения уровня мочевой кислоты в крови у пациентов с подагрой и гиперурикемией в клинической практике (данные пилотного исследования). Современная ревматология. 2023;17(5):87–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-87-91

Comparison of colorimetric and electrochemical (Easy Touch GCU Meter) methods for determination of blood uric acid in clinical practice in patients with gout and hyperuricemia (data from a pilot study).

Eliseev M.S., Panina E.V., Zheliabina O.V.

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

Hyperuricemia (HU) is a condition caused by an increase in serum uric acid (UA) levels above $360 \mu\text{mol/l}$. Often HU is asymptomatic, but under the influence of genetic and environmental factors, attacks of peripheral arthritis (gout) may occur. Remission of gout is achieved by normalization of UA serum levels, which can be determined by a colorimetric or electrochemical method, although the latter is not currently commonly used in clinical practice to control UA levels.

Objective: to compare the standard colorimetric and electrochemical methods (Easy Touch GCU Meter) for monitoring UA levels.

Material and methods. 30 gout patients were included in the study. This group included subjects with current/anamnestic asymptomatic HU and patients with a confirmed diagnosis of gout (ACR/EULAR 2015 criteria). The examination included a general examination, history taking, and laboratory testing. The determination of UA level by the colorimetric method in venous blood serum was performed no later than 5 minutes after collection, and the determination of UA level in fresh whole capillary blood from the fingertip by the electrochemical method (Easy Touch GCU Meter) — immediately after collection.

Results and discussion. The average values of UA blood level determined by the two compared methods differed by $13.9 \mu\text{mol/l}$ (3.9% with respect to the colorimetric method). The high value of the correlation coefficient ($r=0.86$) indicates a close linear relationship between the compared results and their good agreement. The method is also applicable in patients with achieved normouricemia.

Conclusions. The method of electrochemical determination of UA level in subjects with HU and gout can be used in real clinical practice for self-monitoring.

Keywords: hyperuricemia; gout; diagnostics.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Panina EV, Zheliabina OV. Comparison of colorimetric and electrochemical (Easy Touch GCU Meter) methods for determination of blood uric acid in clinical practice in patients with gout and hyperuricemia (data from a pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(5):87–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-87-91

Асимптоматическая гиперурикемия (ГУ) определяется как повышенный уровень мочевой кислоты (МК) сыворотки (обычно $>6,8 \text{ мг/дл}$) при физиологических значениях pH крови и температуры и отсутствии клинических проявлений подагры [1]. Последняя является следствием длительно текущей и неконтролируемой ГУ и исходно, как правило, манифестирует в виде острых приступов артрита периферических суставов, чаще нижних конечностей [2, 3]. Распространенность ГУ в Российской Федерации весьма высока и, по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ, составляет 16,8% (25,3% — у мужчин и 11,3% — у женщин) среди взрослого населения в возрасте 25–64 лет [4]. Как подагра, так и асимптоматическая ГУ рассматриваются в качестве независимых факторов риска сердечно-сосудистых и обменных заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет 2-го типа (СД2), хроническую болезнь почек [5], что требует строгого контроля за уровнем МК сыворотки крови. При этом поддержание целевого уровня МК сыворотки ($<360 \text{ мкмоль/л}$), необходимость достижения которого постулируется большинством международных и национальных рекомендаций по лечению подагры, практически гарантирует рассасывание отложений кристаллов уратов, являясь основным условием достижения ремиссии заболевания, т. е. полного прекращения приступов артрита и улучшения качества жизни [6]. Считается, что поддержание сывороточного уровня МК $<360 \text{ мкмоль/л}$ может быть прогностически важно и при асимптоматической ГУ [7]. Таким образом, определение уровня МК — важнейший компонент мониторинга пациентов с подагрой и асимптоматической ГУ и оценки эффективности уратснижающей терапии.

Осуществление такого контроля требует регулярного определения уровня МК в сыворотке крови с помощью ставшего рутинным в последние десятилетия колориметрического метода, что на практике не всегда легко реализуется и зачастую игнорируется пациентами ввиду его инвазивности (регулярные венопункции), необходимости частого посещения медицинских учреждений и лабораторий, финансовых затрат. Возможной альтернативой колориметрическому методу может стать электрохимический метод, позволяющий измерять уровень МК в цельной крови самостоятельно, в домашних условиях, с помощью портативных биохимических анализаторов, без ограничения частоты определения показателя, как у пациентов с достигнутым целевым значением урикемии, так и в случае контроля за терапией, включая немедикаментозные методы. Однако опыта практического использования данного метода нет и неясно, какова его погрешность в сравнении с общепринятым методом.

Цель исследования — сравнение стандартного колориметрического и электрохимического (анализатор Easy Touch GCU) методов контроля уровня МК.

Материал и методы. Открытое одноцентровое одномерное клиническое неинтервенционное сравнительное исследование определения уровня МК в крови электрохимическим и колориметрическим методами у пациентов с подагрой и асимптоматической ГУ было проведено в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» с 01.06 по 15.07 2023 г. В исследовании участвовали 30 пациентов.

Критериями включения были: возраст ≥ 18 лет; наличие ГУ по данным анамнеза (представленные пациентом результаты лабораторных исследований, подтверждающие наличие ГУ — сывороточный уровень МК $>360 \text{ мкмоль/л}$) или диагноз подагры, установленный в соответствии с классификационными критериями ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2015 г. [8]; подписанное информированное согласие на участие в исследовании, сбор и статистическую обработку медицинских данных.

Критерии не включения: неспособность или нежелание пациента посещать исследовательский центр и подвергаться процедурам исследования; наличие любых значимых психических заболеваний, препятствующих, по мнению исследователей, участию пациента в исследовании; наличие противопоказаний к венопункции (признаки инфицирования или гематомы в предполагаемом месте венопункции, тром-

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (n=30)

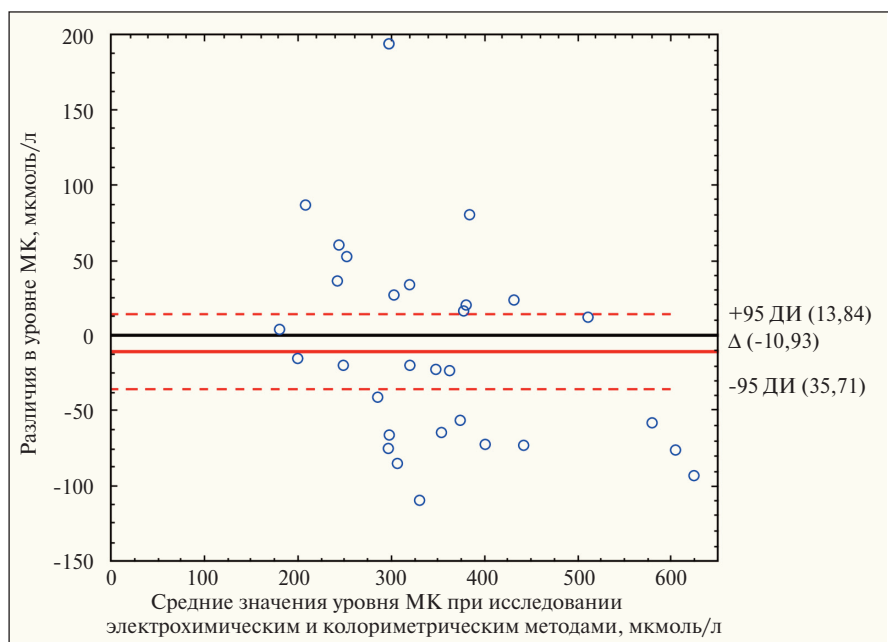
Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study (n=30)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	19/11 (63/37)
Возраст, годы, M $\pm$ SD	47,6 $\pm$ 14,5
Подагра/асимптоматическая ГУ, n (%)	14/16 (47/53)
ИМТ, кг/м ² , M $\pm$ SD	27,4 $\pm$ 7,1
АГ, n (%)	7 (23)
ИБС, n (%)	—
СД2, n (%)	1 (3)
Прием уратснижающих препаратов, n (%)	7 (50)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2. Сравнительные результаты измерения уровня МК в крови у пациентов с подагрой или асимптоматической ГУ (n=30)
Table 2. Comparative results of blood UA level measurements in patients with gout or asymptomatic HU (n=30)

Результат	Колориметрический метод	Электрохимический метод	p
Уровень МК, мкмоль/л, M±SD	356,3±129,4	345,3±105,2	0,72
Уровень МК <360 мкмоль/л, n (%)	17 (57)	19 (63)	0,43



Согласованность результатов измерения уровня МК в крови электрохимическим и колориметрическим методами (диаграмма Блэнда–Альтмана). Получен высокий коэффициент корреляции Пирсона между измерениями — 0,86 ($p < 0,05$)
Agreement of results of UA level measurements in blood by electrochemical and colorimetric methods (Bland–Altman diagram). A high Pearson correlation coefficient between the measurements was determined — 0.86 ($p < 0.05$)

ботические или флебитические явления в венах верхних конечностей, внутривенный катетер дистальнее предполагаемого участка венопункции).

Обследование включало общий осмотр, сбор анамнеза, лабораторное исследование. Определение уровня МК колориметрическим методом в сыворотке венозной крови проводилось не позднее чем через 5 мин после ее получения, определение уровня МК электрохимическим методом (анализатор Easy Touch GCU) в свежей цельной капиллярной крови из кончика пальца — немедленно после ее получения.

Статистический анализ данных. Для описания непрерывных переменных применялась описательная статистика в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$). Сравнение результатов измерений уровня МК, выполненных колориметрическим и электрохимическим методами, проведено с помощью оценки согласованности измерений Блэнда–Альтмана, результатов стратификации в отношении достижения/недостижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) — методом χ^2 . Для корреляционного анализа использован метод Пирсона.

Результаты. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Более 2/3 обследованных были мужчины, средний возраст пациентов составил $47,6 \pm 14,5$ года (от 20 до 78 лет). Только 7 (50%) из 14 пациентов с установленным диагнозом подагры принимали уратснижающие препараты. Результаты определения уровня МК в крови электрохимическим и колориметрическим методами представлены в табл. 2.

У 4 (13%) пациентов было выявлено несоответствие стратификации содержания МК в зависимости от целевого уровня (МК <360 мкмоль/л): у 3 из них по данным электрохимического метода уровень МК оказался <360 мкмоль/л, а при использовании колориметрического метода — >360 мкмоль/л, и, напротив, у 1 пациента при оценке электрохимическим методом уровень МК составлял >360 мкмоль/л, а колориметрическим методом — <360 мкмоль/л. При этом средние значения сывороточного уровня МК были полностью сопоставимы (см. табл. 2). Результаты сравнения измерений уровня МК, проведенного методом оценки согласованности измерений Блэнда–Альтмана (см. рисунок), показали, что при средних значениях уровня МК разница между двумя методами составила -10,93 мкмоль/л (95% доверительный интервал, ДИ 35,7; 13,8).

Обсуждение. ГУ признана патогенетическим фактором, приводящим к развитию ряда серьезных заболеваний и ассоциирующимся с сокращением продолжительности жизни. Разработаны

как медикаментозные, так и немедикаментозные методы ее коррекции, при этом общепризнанным является необходимость контроля за уровнем МК в крови, который считается основным маркером эффективности терапии подагры и единственным маркером асимптоматической ГУ [9, 10]. В реальности лишь очень малая часть пациентов контролирует уровень МК в динамике, одна из возможных причин этого — отсутствие возможности частого проведения исследования показателя вне медицинского учреждения, хотя указанные выше рекомендации по ведению больных подагрой определяют необходимость самоконтроля.

Известно, что у большинства пациентов с подагрой отмечается низкая приверженность лечению. Как показал ретроспективный анализ, только 43 (27%) из 160 таких больных продолжили наблюдение с целью подбора оптимальной дозы аллопуринола и контролировали уровень МК [11]. Более того, уже в ближайшие месяцы после достижения целевого уровня МК у части больных эффект терапии снижался, и уровень МК в крови вновь превышал целевой [12]. В недавней работе G.B. Coleman и соавт. [13] проанализированы результаты исследования, продолжав-

шегося более 5 лет. В этом исследовании проводилось титрование дозы аллопуринола для достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) у пациентов с подагрой. Оказалось, что из 119 выживших больных уровень МК был ниже целевого в 58% случаев, что, безусловно, является очень хорошим результатом, однако целевой уровень МК необходимо поддерживать у всех без исключения пациентов. При этом у 28% больных не было доступных для анализа показателей МК за столь долгий период. Результаты объективной оценки соответствия назначений ревматологов и врачей общей практики действующим рекомендациям по лечению подагры еще менее оптимистичны: по данным С. Rasmussen и соавт. [14], хотя бы однократный мониторинг уровня МК сыворотки проводился менее чем у 2/3 больных, а о необходимости достижения целевого уровня МК крови были проинформированы только 45% пациентов. Авторы пришли к выводу, что многие пациенты с подагрой не получали необходимой терапии и, даже если лечение было начато, уровень МК контролировался редко, а доза уратнижающих препаратов не увеличивалась, хотя это было необходимо.

Очевидно, что оценить эффективность лечения, независимо от того, является ли оно медикаментозным или связано с коррекцией образа жизни, без динамического контроля уровня МК в крови невозможно. Нашей задачей было оценить, насколько использование в реальной клинической практике портативного анализатора Easy Touch GCU может быть полезным для контроля урикемии. преимуще-

ствами портативных приборов для измерения уровня МК в крови являются максимальная доступность, низкая стоимость и возможность определения показателя в режиме реального времени как врачом, так и самим пациентом. Однако, хотя калибровка прибора эквивалентна расчету по плазме крови, точность определения показателя в сравнении с рутинным методом (энзиматический колориметрический метод) в реальной клинической практике у пациентов с подагрой не исследовалась.

Наши данные показали, что средние значения уровня МК крови, определяемые двумя методами, различались всего на 13,9 мкмоль/л (3,9% по отношению к колориметрическому методу), высокое значение коэффициента корреляции ($r=0,86$) свидетельствует о тесной линейной связи сравниваемых результатов измерений при их хорошей согласованности. Важно, что метод может применяться и у пациентов с достигнутой нормоурикемией.

Заключение. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что применение портативного анализатора Easy Touch GCU может стать рутинным методом самоконтроля уровня урикемии у пациентов с подагрой и асимптоматической ГУ, в том числе в случаях достижения целевого уровня МК. Для оценки реальной пользы самоконтроля уровня МК (улучшение приверженности пациентов с подагрой и асимптоматической ГУ лекарственной терапии и выполнению рекомендаций по коррекции образа жизни, достижение целевого уровня урикемии) необходимы дальнейшие проспективные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1592-1600. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215933.
- Черемушкина ЕВ, Елисеев МС, Северинова МВ, Желябина ОВ. Сонография как метод диагностики подагры на преклинической стадии (предварительные данные пилотного исследования). *Медицинский алфавит*. 2023;(9):30-34.
- Cheremushkina EV, Eliseev MS, Severinova MV, Zhelyabina OV. Sonography as method for diagnosing gout at preclinical stage (preliminary data from pilot study). *Meditinskii alfavit*. 2023;(9):30-34. (In Russ.).
- Елисеев МС. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Русский медицинский журнал*. 2015;23(7):410-14. [Eliseev MS. Algorithm for gout diagnostics and management. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(7):410-14. (In Russ.).]
- Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(2):153-59. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2014;10(2):153-159. (In Russ.).]
- Елисеев МС, Новикова АМ. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120-128. [Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):120-128. (In Russ.).]
- Чикина МН, Желябина ОВ, Елисеев МС. Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой. *Современная ревматология*. 2021;15(3):62-68. [Chikina MN, Zhelyabina OV, Eliseev MS. Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):62-68. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68.
- Yu KH, Chen DY, Chen JH, et al. Management of gout and hyperuricemia: Multidisciplinary consensus in Taiwan. *Int J Rheum Dis*. 2018 Apr;21(4):772-787. doi: 10.1111/1756-185X.13266.
- Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):581-5. [Eliseev MS. Gout classification criteria (ACR/EULAR guidelines). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(6):581-5. (In Russ.).]
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, 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.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
- Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив*. 2015;87(5):10-15. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Time course of changes in the clinical manifestations of gout in men: data of a 7-year retrospective follow-up. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):10-15. (In Russ.).]
- Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». *Русский*

медицинский журнал. 2022;(6):17-22.
[Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV.
An open 6-month study of the effectiveness of
titration of the dose of allopurinol in patients
with gout as part of the "treatment to target"
strategy. *Russkii meditsinskii zhurnal*.

2022;(6):17-22. (In Russ.)].
13. Coleman GB, Dalbeth N, Frampton C,
et al. Long-Term Follow-up of a Randomized
Controlled Trial of Allopurinol Dose Escala-
tion to Achieve Target Serum Urate in People
With Gout. *J Rheumatol*. 2022 Dec;49(12):

1372-1378. doi: 10.3899/jrheum.220270.
14. Rasmussen C, Larsen MB, Linauskas A.
Patients with severe gout treated in mixed settings.
Dan Med J. 2021 Oct 18;68(11):A06210502.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.08.2023/23.09.2023/28.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках прикладного научного исследования «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пиррофосфата кальция)» №AAAA-A20-120040190014-8.

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 published as part of the applied scientific research "Optimization of methods of symptomatic anti-inflammatory therapy in patients with microcrystalline arthritis (gout, calcium pyrophosphate crystal deposition disease)" №AAAA-A20-120040190014-8.

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

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>
Панина Е.В. <https://orcid.org/000000-0002-4383-9872>
Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Оценка эффективности и безопасности совместного применения нестероидных противовоспалительных препаратов и толперизона пролонгированного высвобождения у пациентов с травмой голеностопного сустава

Садыков Р.И., Ахтямов И.Ф., Шошорина К.Т., Лапшина С.А.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия
Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Повреждение капсульно-связочного аппарата голеностопного сустава — одна из распространенных проблем. Травмы голеностопного сустава составляют пятую часть всех спортивных повреждений нижних конечностей. Консервативное лечение используется более чем в 81% случаев острых повреждений голеностопного сустава, при этом частота неудовлетворительных результатов варьируется от 2 до 36,9%.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность совместного применения ацеклофенака (Аэртал) и толперизона (Мидокалм Лонг) у пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава.

Материал и методы. В исследовании участвовали 60 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с острым повреждением связок голеностопного сустава II степени тяжести по Kannus и Renstrom, с интенсивностью боли в суставе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≥ 50 мм, не имеющих противопоказаний для назначения указанных препаратов. Пациенты основной группы ($n=30$) получали ацеклофенак 100 мг в порошках 2 раза в день и толперизон 450 мг в таблетках 1 раз в день на протяжении 14 дней. Пациенты группы сравнения ($n=30$) использовали только ацеклофенак 100 мг в порошках 2 раза в день на протяжении 14 дней.

Эффективность терапии оценивалась по динамике боли по ВАШ и функциональных возможностей по опроснику FAAM, который включал подшкалу повседневной деятельности (ADL) и подшкалу спорта (Sports). Для оценки безопасности во время визитов 1 и 4 проводились лабораторные исследования, а на момент визитов 2, 3 и 4 оценивались нежелательные реакции (НР).

Результаты и обсуждение. При совместном применении ацеклофенака и толперизона у пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава выявлены клинически более значимые уменьшение боли и улучшение функциональных показателей, чем при монотерапии ацеклофенаком. В группе комбинированной терапии после окончания курса лечения на 15-й день выраженность боли снизилась на 94,8%, прирост счета по шкале повседневной деятельности составил 62,9%, а по шкале спорта — 70,4%. В группе монотерапии выраженность боли уменьшилась на 85,1%, прирост счета по шкале повседневной деятельности достиг 40,7%, а по шкале спорта — 43,4%. На протяжении всего периода исследования переносимость препаратов была хорошей, НР не зарегистрировано.

Заключение. Совместное применение ацеклофенака и толперизона у пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава в короткие сроки приводит к снижению выраженности боли, значительно улучшает показатели функциональной активности, способствует более быстрому возвращению к спортивным нагрузкам и при этом имеет благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: повреждение связок голеностопного сустава; ацеклофенак; толперизон.

Контакты: Рустем Ильгизович Садыков; rustiksadykov@mail.ru

Для ссылки: Садыков РИ, Ахтямов ИФ, Шошорина КТ, Лапшина СА. Оценка эффективности и безопасности совместного применения нестероидных противовоспалительных препаратов и толперизона пролонгированного высвобождения у пациентов с травмой голеностопного сустава. Современная ревматология. 2023;17(5):92–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-92-96

Evaluation of efficacy and safety of combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and extended release tolperisone in patients with ankle injuries

Sadykov R.I., Akhtyamov I.F., Shoshorina K.T., Lapshina S.A.

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan
49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia

Ankle capsular ligamentous apparatus damage is one of the most common problems. Ankle injuries account for one-fifth of all lower extremity sports injuries. More than 81% of acute ankle injuries are treated conservatively, with the rate of unsatisfactory results after this treatment ranging from 2 to 36.9%.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the combined use of aceclofenac (Airtal) and tolperisone (Mydocalm Long) in patients with acute ankle ligament injuries.

Material and methods. Sixty patients aged 18 to 65 years with acute ankle ligament injury of grade II according to Kannus and Renstrom, with pain intensity in the joint on a visual analogue scale (VAS) ≥ 50 mm, who had no contraindications for the use of these drugs, participated in the study. Patients in the main group ($n=30$) received aceclofenac 100 mg in powder form 2 times daily and tolperisone 450 mg in tablets once daily for 14 days. Patients in the comparison group ($n=30$) received only aceclofenac 100 mg in powder form 2 times daily for 14 days.

The efficacy of therapy was assessed by pain dynamics according to VAS and functional abilities according to the Foot and Ankle Ability Measure (FAAM) questionnaire, which included the Activities of Daily Living (ADL) subscale and the Sports subscale. To assess safety, laboratory tests were performed at visits 1 and 4, and adverse events (AEs) were assessed at visits 2, 3, and 4.

Results and discussion. Combined use of aceclofenac and tolperisone in patients with acute ankle ligament injuries resulted in more clinically significant pain reduction and improvement in functional indicators than aceclofenac monotherapy. In the combination therapy group, after completion of treatment on day 15, the severity of pain decreased by 94.8%, the increase in the score on the ADL scale was 62.9% and on the Sports scale — 70.4%. In the monotherapy group, pain intensity decreased by 85.1%, the increase in the score on the ADL scale reached 40.7% and on the Sports scale — 43.4%. Throughout the study period, the medications were well tolerated, and no AEs were recorded.

Conclusion. The combined use of aceclofenac and tolperisone in patients with acute ankle ligament damage leads to a reduction in pain intensity in a short time, significantly improves indicators of functional activity, promotes a faster return to sports activities, and at the same time has a favourable safety profile.

Keywords: ankle ligament injury; aceclofenac; tolperisone.

Contact: Rustem Ilgizovich Sadykov; rustiksadykov@mail.ru

For reference: Sadykov RI, Akhtyamov IF, Shoshorina KT, Lapshina SA. Evaluation of efficacy and safety of combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and extended-release tolperisone in patients with ankle injuries. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):92–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-92-96

Повреждение капсульно-связочного аппарата голеностопного сустава представляет собой одну из распространенных проблем [1]. На травмы голеностопного сустава приходится пятая часть всех спортивных повреждений нижних конечностей. Так, на зимних Олимпийских играх 2014 г. в Сочи повреждения области голеностопного сустава составили 8% всех травм и заняли 3-е место по частоте у спортсменов [2]. По данным ВОЗ, травмы стопы и голеностопного сустава серьезно влияют на образ жизни и социальную адаптацию пациентов [3]. Повреждением связок обусловлено более 75% травм области голеностопного сустава. В амбулаторной практике врача-травматолога закрытые травмы капсульно-связочного аппарата голеностопного сустава и стопы являются одними из самых частых [4]. Этими видами повреждений занимаются не только травматологи, но и реабилитологи, спортивные врачи, участковые терапевты, хирурги. Однако, несмотря на пристальное внимание к данной проблеме, повторные эпизоды подвывихов стопы приводят к формированию хронической нестабильности голеностопного сустава, существенно ограничивающей соревновательную активность спортсменов, а также качество жизни пациентов, не занимающихся спортом. При повреждениях области голеностопного сустава применяют как консервативное (иммобилизация гипсовой повязкой, ортезом), так и хирургическое лечение [5]. Консервативное лечение используется более чем в 81% случаев острых повреждений голеностопного сустава, при этом частота неудовлетворительных результатов колеблется от 2 до 36,9% [6, 7].

При этих повреждениях практически всегда применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) как местно, так и системно. Общеизвестно, что при комбинированном использовании миорелаксанты и НПВП способны усиливать обезболивающее действие друг друга, что было продемонстрировано в клинических исследованиях при лечении неспецифической боли в спине и остеоартрита [8]. При острой травме происходит активация мышечных ноцицепторов, которая обусловлена не только

механическим воздействием извне, но и нарушением целостности кровеносных сосудов и мышечных волокон. В результате гипоксии и истощения запасов аденозинтрифосфата при спазме может зарождаться боль в самой мышце. Ишемизация мышечных волокон приводит в последующем к еще большему рефлекторному вторичному спазму всей мышцы. Образуется порочный круг: «боль — мышечный спазм — боль». Назначение миорелаксантов центрального действия помогает его разорвать. При этом рекомендуется отдавать предпочтение препаратам без седативного эффекта, таким как толперизон [9, 10]. Многочисленные клинические исследования подтвердили его хороший профиль безопасности.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность совместного применения ацеклофенака (Аэртал) и толперизона (Мидокалм Лонг) у пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава.

Материал и методы. В рандомизированном открытом клиническом исследовании участвовали 60 пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава.

Критерии включения: возраст 18–65 лет; диагноз острого повреждения связок голеностопного сустава II степени тяжести по Kannus и Renstrom; травма голеностопного сустава не позднее чем за 72 ч до обращения к врачу; интенсивность боли в анализируемом (целевом) суставе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≥ 50 мм; отсутствие противопоказаний для назначения препаратов ацеклофенака и толперизона.

Критерии не включения: непереносимость в анамнезе ацеклофенака и толперизона; беременность или лактация.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанского исследовательского центра, протокол №2 от 18.03 2023 г.

Пациенты основной группы ($n=30$) получали ацеклофенак 100 мг в порошках 2 раза в день и толперизон 450 мг в таблетках 1 раз в день на протяжении 14 дней. Пациентам группы сравнения ($n=30$) назначали только ацеклофенак 100 мг в порошках 2 раза в день на протяжении 14 дней.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения
Table 1. Characteristics of patients in the main group and the comparison group

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	p
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	41,167 $\pm$ 12,205	38,133 $\pm$ 8,897	0,621
Пол, n (%): мужчины женщины	14 (47) 16 (53)	14 (47) 16 (53)	1,000
Интенсивность боли по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	65,100 $\pm$ 8,197	61,833 $\pm$ 6,298	0,887
Шкала повседневной деятельности, %, $M \pm \sigma$	30,533 $\pm$ 8,249	32,467 $\pm$ 8,456	0,390
Шкала спорта, %, $M \pm \sigma$	10,867 $\pm$ 9,659	12,100 $\pm$ 14,775	0,703

Таблица 2. Динамика показателей у пациентов основной группы и группы сравнения, $M \pm \sigma$
Table 2. Dynamics of indicators in patients in the main group and the comparison group, $M \pm \sigma$

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	p (между группами)
Визит 1: интенсивность боли по ВАШ, мм шкала повседневной деятельности, % шкала спорта, %	65,100 $\pm$ 8,197 30,533 $\pm$ 8,249 10,867 $\pm$ 9,659	61,833 $\pm$ 6,298 32,467 $\pm$ 8,456 12,100 $\pm$ 14,775	0,887 0,390 0,703
Визит 2: интенсивность боли по ВАШ, мм	51,067 $\pm$ 9,516	54,800 $\pm$ 7,189	0,100
Визит 3: интенсивность боли по ВАШ, мм шкала повседневной деятельности, % шкала спорта, %	26,500 $\pm$ 11,104 61,300 $\pm$ 13,897 44,933 $\pm$ 21,394	37,733 $\pm$ 7,909 45,333 $\pm$ 12,408 26,167 $\pm$ 17,335	<0,001 <0,001 <0,001
Визит 4: интенсивность боли по ВАШ, мм шкала повседневной деятельности, % шкала спорта, %	3,400 $\pm$ 4,190 93,400 $\pm$ 8,101 81,233 $\pm$ 18,500	9,233 $\pm$ 5,946 73,133 $\pm$ 13,421 55,533 $\pm$ 19,404	<0,001 <0,001 <0,001

Примечание. В основной группе и группе сравнения различия между визитами 1 и 2; 1 и 3; 1 и 4 статистически значимы – $p < 0,05$.

За время наблюдения проведено 4 визита: в 1-й день (визит 1), на 3-й (визит 2), 7-й (визит 3) и 15-й (визит 4) дни. В ходе визитов 1 и 4 выполнялись лабораторные исследования, а при визитах 2, 3 и 4 оценивались нежелательные реакции (НР).

Об эффективности терапии судили по динамике боли по ВАШ во время визитов 1, 2, 3 и 4, а также по динамике функциональных возможностей по опроснику FAAM (Foot and Ankle Ability Measure, подшкалы повседневной деятельности – Activities of Daily Living, ADL и спорта – Sports) на момент визитов 1, 3 и 4.

Статистический анализ данных проведен с помощью программы Microsoft Excel. Нормальность распределения показателей оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Для парных сравнений использовали критерий Стьюдента. Межгрупповое сравнение выполнялось с использованием критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты. Исходно пациенты основной группы и группы сравнения не различались по возрасту, полу, интенсивности боли, функциональным возможностям и спортивному модулю (табл. 1).

В табл. 2 представлена динамика боли, функциональных возможностей и спортивного модуля в исследуемых группах на фоне проводимой терапии.

Боль по ВАШ. Во время визита 2 динамика боли в группах

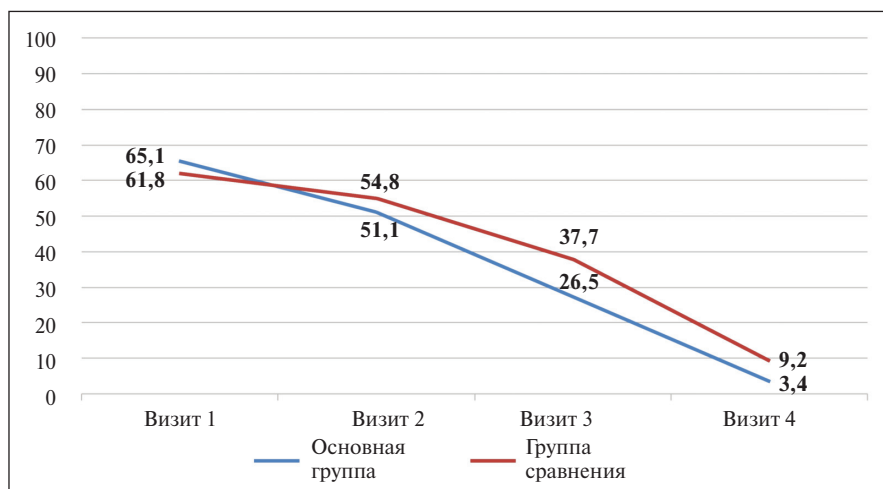


Рис. 1. Динамика выраженности боли по ВАШ у пациентов основной группы и группы сравнения, медиана (мм)

Fig. 1. Dynamics of pain intensity according to VAS in patients in the main group and the comparison group, median (mm)

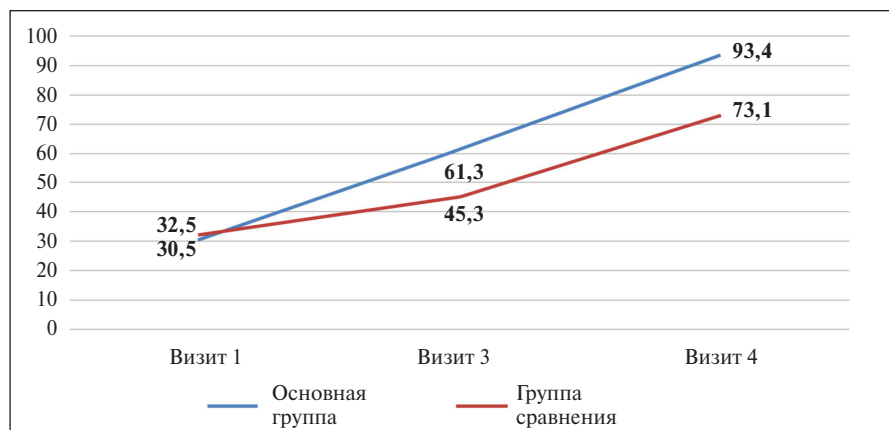


Рис. 2. Динамика счета по шкале повседневной деятельности у пациентов основной группы и группы сравнения, медиана (%)

Fig. 2. Dynamics of scores on the Activities of Daily Living scale in patients in the main group and the comparison group, median (%)

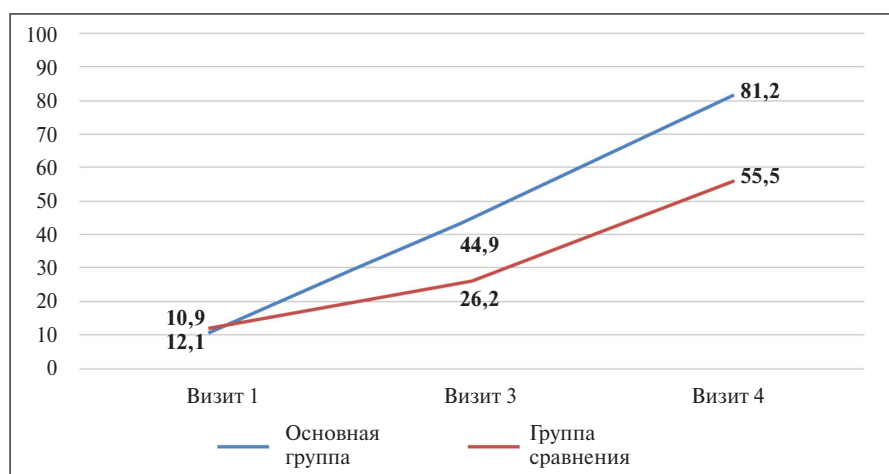


Рис. 3. Динамика счета по шкале спорта у пациентов основной группы и группы сравнения, медиана (%)

Fig. 3. Dynamics of scores on the Sports scale in patients in the main group and the comparison group, median (%)

не различалась, но уже к визиту 3 в основной группе боль по ВАШ уменьшилась на 59,3%, а в группе сравнения — лишь на 39% по сравнению с визитом 1 (рис. 1). К визиту 4 в основной группе боль уменьшилась на 94,8%, а в группе сравнения — на 85,1% по сравнению с визитом 1 (см. табл. 2).

Шкала повседневной деятельности (ADL). В основной группе отмечалось линейное повышение счета по шкале повседневной деятельности, к визиту 4 прирост составил 62,9% по отношению к визиту 1 (рис. 2). В группе сравнения повышение данного показателя происходило медленнее, чем в основной группе, и к визиту 4 прирост составил 40,7% (см. табл. 2).

Шкала спорта (Sports). В основной группе наблюдалось линейное повышение счета по шкале спорта, на момент

визита 4 этот показатель увеличился на 70,4% по сравнению с визитом 1 (рис. 3). В группе сравнения повышение данного показателя происходило значительно медленнее, и к визиту 4 прирост составил 43,4% (см. табл. 2).

На протяжении всего периода исследования переносимость препаратов была хорошей, НР не зарегистрировано.

Обсуждение. В нашем исследовании использована таблетированная форма толперизона с пролонгированным высвобождением — Мидокалм Лонг. Это позволило применять препарат один раз в сутки, что было более удобно для пациентов и повышало комплаентность.

В качестве НПВП применяли ацеклофенак (Аэртал) в порошках по 100 мг 2 раза в день. Ацеклофенак был выбран в связи с тем, что российский опыт его применения, как и данные зарубежных исследований, показывает высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности этого препарата [11–15].

При совместном применении ацеклофенака и толперизона у пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава выявлены клинически более значимое уменьшение боли и улучшение функциональных показателей по сравнению с монотерапией ацеклофенаком. После окончания курса лечения на 15-й день на фоне комбинированной терапии выраженность боли снизилась на 94,8%, прирост счета по шкале повседневной деятельности составил 62,9%, а по шкале спорта — 70,4%. Поэтому совместное применение пре-

паратов ацеклофенака и толперизона при остром повреждении связок голеностопного сустава особенно показано для реабилитации пациентов, занимающихся спортом, что позволит им быстрее вернуться к привычным нагрузкам.

Заключение. Комбинированное назначение препаратов ацеклофенака и толперизона у пациентов с острым повреждением связок голеностопного сустава приводит к уменьшению выраженности боли в короткие сроки, значительно улучшает показатели функциональной активности, способствует более быстрому возвращению к спортивным нагрузкам и при этом имеет благоприятный профиль безопасности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cornu O, Manon J, Tribak K, Putineanu D. Traumatic injuries of the distal tibiofibular syndesmosis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2021 Feb;107(1S):102778. doi: 10.1016/j.otsr.2020.102778.
2. Wang VC. IOC-Sport Medicine Research Project 2013-2014 Final Report. Potsdam: University of Potsdam; 2015. 46 p.
3. Doyle MD, Ligas CJ, Vora NS. Acute Syndesmosis Injuries. *ClinPodiatr Med Surg*. 2023 Jan;40(1):23-37. doi: 10.1016/j.cpm.2022.07.003
4. Golano P, Vega J, de Leeuw PA, et al. Anatomy of the ankle ligaments: a pictorial essay. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 May;18(5):557-69. doi: 10.1007/s00167-010-1100-x. Epub 2010 Mar 23.
5. Ruiz-Sanchez FJ, Ruiz-Munoz M, Martin-Martin J, et al. Management and treatment of ankle sprain according to clinical practice guidelines: A PRISMA systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct;21;101(42):e31087. doi: 10.1097/MD.00000000000031087
6. Marx RC, Mizel MS. What's new in foot and ankle surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 May;20;97(10):862-8. doi: 10.2106/JBJS.0.00126
7. Leduc S, Nault ML, Rouleau DM, Hebert-Davies J. My Experience as a Foot and Ankle Trauma Surgeon in Montreal, Canada: What's Not in the Books. *Foot Ankle Clin*. 2016 Jun;21(2):297-334. doi: 10.1016/j.fcl.2016.02.001
8. Скоромец АА, Гехт АБ, Галанов ДВ и др. Результаты международного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по применению миодокalma для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(12):104-9. [Skoromets AA, Gekht AB, Galanov DV, et al. Results of the international pharmaco-epidemiologicalobservational project on the use of mydocalm for the treatment of pain syndromes accompanied by muscle spasm. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(12):104-9. (In Russ.)].
9. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. An assessment of the centrally acting musclerelaxant – tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Aug;45(4):774-82. doi: 10.1111/jcpt.13165
10. Головачева ВА, Головачева АА, Зиновьева ОЕ, Голубев ВЛ. Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической боли в спине. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):137-42. [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Zinovyeva OE, Golubev VL. Tolperisone in the treatment of acute and chronic nonspecific back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):137-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-137-142
11. Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600-6. [Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(6):600-6. (In Russ.)].
12. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1S):1-29. (In Russ.)].
13. Hinz B, Rau T, Augel D, et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Sep;74(3):222-35. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00167-X.
14. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Jun;5(6):1347-57. doi: 10.1517/14656566.5.6.1347.
15. Иголкина ЕВ, Чичасова НВ, Имамединова ГР. Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата. Современная ревматология. 2017;11(3):99-105. [Igolkina EV, Chichasova NV, Imametdinova GR. Aceclofenac in the treatment of diseases of the locomotor apparatus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):99-105. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-99-105

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.08.2023/20.09.2023/27.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Гедеон Рихтер». 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.

This article has been supported by Gedeon Richter. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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

Садыков Р.И. <https://orcid.org/0000-0002-8256-8980>

Ахтямов И.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-4910-8835>

Шошорина К.Т. <https://orcid.org/0009-0008-6183-5489>

Лапшина С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>

Эффективность и безопасность комбинированного применения целекоксиба, дилацеина и комбинации глюкозамина и хондроитина для контроля скелетно-мышечной боли, связанной с остеоартритом и неспецифической болью в спине

Каратеев А.Е.¹, Полищук Е.Ю.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Ананьев А.Н.³, Ананьева Л.В.⁴, Бондарев А.В.⁵, Бондарева А.А.⁵, Буканбаева А.Р.⁶, Ворстер С.В.⁷, Гаджиева С.А.⁸, Данилов Д.Г.⁹, Елисеев Р.И.¹⁰, Забелин И.С.¹¹, Игнатенко М.Ю.¹², Иткина И.В.¹³, Колесников А.Е.¹⁴, Коноплянская М.Ю.¹⁵, Красноярова Ю.Г.¹⁶, Кукушкин С.И.¹⁷, Лиля В.А.¹⁸, Макарьева О.В.¹⁹, Мягих В.С.²⁰, Нельговская И.В.²¹, Очередыко Н.В.²², Панов Р.А.²³, Поляков И.А.²⁴, Прозоров А.С.²⁵, Рубина С.С.²⁶, Рябочкина М.Э.²⁷, Тахаев М.А.²⁸, Токарева Е.Р.²⁹, Толбина Т.В.³⁰, Фоминых М.И.³¹, Царев В.В.³², Шарипова Е.И.³³, Шевень М.В.³⁴, Щербаков Г.И.³⁵, Янченкова С.А.³⁶

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³БУЗ УР «Городская клиническая больница №6 Минздрава Удмуртской Республики», Ижевск; ⁴ГУЗ «Читинская центральная районная больница», Чита; ⁵ФГАОУ ВО

«Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва; ⁶БУЗ РБ «Поликлиника №50», Уфа; ⁷БУЗ ОО «Клинический диагностический центр», Омск; ⁸СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №85», Санкт-Петербург; ⁹БУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», Травматологическая поликлиника, Тюмень; ¹⁰ГАУЗ «Городская поликлиника №7», Набережные Челны;

¹¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №13 Департамента здравоохранения Москвы» (филиал Южнопортовый), Москва; ¹²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения Москвы», Москва; ¹³ООО «Центр «Здоровье», Омск; ¹⁴ГАУЗ «Городская клиническая больница №16 г. Казани», Казань; ¹⁵ООО «Инвитро-Объединенные коммуникации», Воронеж; ¹⁶СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №86», Санкт-Петербург; ¹⁷ГАУЗ «Городская поликлиника №1 г. Казани», Казань; ¹⁸ООО «Новая клиника «АБИА», Санкт-Петербург; ¹⁹Клинико-диагностический центр МЕДСИ, Москва; ²⁰ГБУЗ «Кемеровская городская клиническая поликлиника №5 им Л.И. Темерхановой», Кемерово;

²¹АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», Ставрополь; ²²ГБУ РО «Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону; ²³ООО «Мой медицинский центр», Санкт-Петербург; ²⁴ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница», Подольск;

²⁵ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн №3», Новосибирск; ²⁶ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет» Минобрнауки России, Тверь; ²⁷ГБУЗ ТО «Областной клинический лечебно-реабилитационный центр», Тверь; ²⁸ГБУЗ «Клинико-диагностический центр №4 Департамента здравоохранения Москвы», Москва; ²⁹ГБУЗС «Городская больница №1 им. Н.И. Пирогова», Севастополь; ³⁰ГБУЗ «Городская клиническая больница №5 г. Челябинск», Челябинск;

³¹ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7 г. Екатеринбург», поликлиника №1, Екатеринбург; ³²БУЗ УР «Городская клиническая больница №8 им. И.Б. Однородова» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск; ³³ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №1 г. Стерлитамак», Стерлитамак;

³⁴ГБУЗ НСО «Клиническая консультативно-диагностическая поликлиника №27», Новосибирск; ³⁵ООО «Элигомед», Кемерово; ³⁶ГБУЗ «Городская поликлиника №195 Департамента здравоохранения Москвы», Москва

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

³Россия 426067, Ижевск, ул. Труда, 1; ⁴Россия, 672027, Чита, ул. Ленинградская, 57;

⁵Россия, 117198, Москва, Миклухо-Маклая ул., 6; ⁶Россия, 450009, Уфа, ул. Бабушкина, 17; ⁷Россия, 644024, Омск, ул. Ильинская, 9; ⁸Россия, 198255, Санкт-Петербург, ул. Лени Голикова, 29; ⁹Россия, 625027, Тюмень, ул. Мельникайте, 75, стр. 2; ¹⁰Россия, 423838, Набережные Челны, проспект Яшьлек, 13; ¹¹Россия, 115432, Москва, ул. Трофимова, 26, стр. 8; ¹²Россия, 109429, Москва, 3-й квартал Капотня, 27; ¹³Россия, 644007, Омск, ул. Тарская, 42; ¹⁴Россия, 420039, Казань, ул. Восстания, 50; ¹⁵Россия, 394053, Воронеж, проспект Московский, 124; ¹⁶Россия, 195256, Санкт-Петербург, ул. Софьи Ковалевской, 8, корп. 1; ¹⁷Россия, 420073, Казань, ул. Кирпичная, 7; ¹⁸Россия, 197371, Санкт-Петербург, проспект Королева, 48, корп. 7; ¹⁹Россия, 109341, Москва, ул. Перерва, 53; ²⁰Россия, 650036, Кемерово, проспект Ленина, 107; ²¹Россия, 355017, Ставрополь, ул. Ленина, 304; ²²Россия, 344090, Ростов-на-Дону, ул. Жмайлова, 11; ²³Россия, 198097, Санкт-Петербург, проспект Стачек, 47Е; ²⁴Россия, 142110, Подольск, ул. Кирова, 38; ²⁵Россия, 630005, Новосибирск, ул. Демьяна Бедного, 71; ²⁶Россия, 170100, Тверь, ул. Желябова, 33; ²⁷Россия, 170026, Тверь, ул. Горького, 50; ²⁸Россия, 121309, Москва, Физкультурный проезд, 6; ²⁹Россия, 299000, Севастополь, ул. Будищева, 9; ³⁰Россия, 454000, Челябинск, ул. Каслинская, 60А; ³¹Россия, 620137, Екатеринбург, ул. Вилонова, 33; ³²Россия, 426035, Ижевск, ул. Серова, 65; ³³Россия, 453124, Стерлитамак, ул. Халтурина, 103; ³⁴Россия, 630082, Новосибирск, ул. Вавилова, 12; ³⁵Россия, 650991, Кемерово, проспект Советский, 74; ³⁶Россия, 121614, Москва, ул. Крылатские холмы, 51

Комплексное применение препаратов с различным механизмом действия — основной принцип контроля скелетно-мышечной боли при ревматических заболеваниях. Однако имеется лишь небольшое число работ, в которых оценивается эффективность такого подхода в реальной практике.

Цель исследования — определение эффективности и безопасности сочетанного применения целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамин+хондроитин при остеоартрите (ОА) и хронической неспецифической боли в спине (НБС).

Материал и методы. Выполнен статистический анализ данных, полученных в ходе 3-месячного открытого наблюдательного исследования. Было включено 1569 пациентов (63,6% женщин и 36,4% мужчин, средний возраст — 58,7±11,0 года) с ОА коленного (КС), тазобедренного (ТБС) суставов, генерализованным ОА (ГОА) и хронической НБС, испытывавших умеренную/выраженную боль (≥4 по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ 0–10) и нуждавшихся в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Назначались целекоксиб 200 мг 2 раза в сутки со снижением дозы до 200 мг/сут и использованием «по требованию» после значительного уменьшения боли; диацереин 50 мг 2 раза в сутки и препарат глюкозамина 250 мг и хондроитина 200 мг по 2 капсулы 2–3 раза в день. Оценка результатов проводилась через 3 мес по динамике боли, усталости, нарушения функции (по ЧРШ), а также показателю «состояние симптомов, приемлемое для пациента» (ССПП).

Результаты и обсуждение. 3-месячный курс лечения закончили 80,2% больных, 4,4% прервали лечение из-за нежелательных явлений (НЯ), 15,4% выпали из-под наблюдения. Через 3 мес уменьшение выраженности ≥50% по сравнению с исходным уровнем для боли при движении отмечено у 83,4% пациентов, боли в покое — у 83,7%, боли ночью — у 78,6%, нарушения функции — у 80,8%, усталости — у 83,4%; 87,7% пациентов указали на ССПП. Не выявлено значимых различий результатов лечения при различной локализации ОА и НБС: ≥50% уменьшение боли при ОА КС достигнуто у 81,6% больных, при ОА ТБС — у 82,2%, при ГОА — у 85,0%, при НБС — у 88,1%.

НЯ зарегистрированы у 350 (22,4%) пациентов, наиболее часто встречалась диспепсия (n=280, 17,8%), диарея отмечалась в 37 (2,4%) случаях. Серьезные НЯ, потребовавшие госпитализации, не зафиксированы.

Заключение. Комбинированная терапия с использованием целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамина и хондроитина обеспечивает существенное уменьшение выраженности симптомов ОА и НБС.

Ключевые слова: остеоартрит; хроническая неспецифическая боль в спине; целекоксиб; диацереин; глюкозамин; хондроитин; комбинированная терапия.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Лиля АМ, Ананьев АН, Ананьева ЛВ, Бондарев АВ, Бондарева АА, Буканбаева АР, Ворстер СВ, Гаджиева СА, Данилов ДГ, Елисеев РИ, Забелин ИС, Игнатенко МЮ, Иткина ИВ, Колесников АЕ, Коноплянская МЮ, Красноярова ЮГ, Кукушкин СИ, Лиля ВА, Макарьева ОВ, Мяких ВС, Нельговская ИВ, Очердько НВ, Панов РА, Поляков ИА, Прозоров АС, Рубина СС, Рябочкина МЭ, Тахаев МА, Токарева ЕР, Толбина ТВ, Фоминых МИ, Царев ВВ, Шарипова ЕИ, Шевень МВ, Щербаков ГИ, Янченкова СА. Эффективность и безопасность комбинированного применения целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамина и хондроитина для контроля скелетно-мышечной боли, связанной с остеоартритом и неспецифической болью в спине. Современная ревматология. 2023;17(5):97–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-97-106

Efficacy and safety of the combined use of celecoxib, diacerein and a combination of glucosamine and chondroitin for the control of musculoskeletal pain associated with osteoarthritis and nonspecific back pain

Karateev A.E.¹, Polishchuk E.Yu.¹, Lila A.M.^{1,2}, Ananyev A.N.³, Ananyeva L.V.⁴, Bondarev A.V.⁵, Bondareva A.A.⁵, Bukanbaeva A.R.⁶, Vorster S.V.⁷, Gadzhieva S.A.⁸, Danilov D.G.⁹, Eliseev R.I.¹⁰, Zabelin I.S.¹¹, Ignatenko M.Yu.¹², Itkina I.V.¹³, Kolesnikov A.E.¹⁴, Konoplyanskaya M.Yu.¹⁵, Krasnoyarova Yu.G.¹⁶, Kukushkin S.I.¹⁷, Lila V.A.¹⁸, Makareva O.V.¹⁹, Myagkikh V.S.²⁰, Nelgovskaya I.V.²¹, Ocheredko N.V.²², Panov R.A.²³, Polyakov I.A.²⁴, Prozorov A.S.²⁵, Rubina S.S.²⁶, Ryabochkina M.E.²⁷, Takhaev M.A.²⁸, Tokareva E.R.²⁹, Tolbina T.V.³⁰, Fominykh M.I.³¹, Tsarev V.V.³², Sharipova E.I.³³, Sheven M.V.³⁴, Shcherbakov G.I.³⁵, Yanchenkova S.A.³⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³City Clinical Hospital №6 of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk; ⁴Chita Central District Hospital, Chita; ⁵RUDN University, Moscow; ⁶Polyclinic №50, Ufa; ⁷Clinical and Diagnostic Center, Omsk; ⁸Consultation and Diagnostic Center №85, St. Petersburg; ⁹Regional Clinical Hospital №2, Traumatology Polyclinic, Tyumen; ¹⁰City Polyclinic №7, Naberezhnye Chelny; ¹¹City Clinical Hospital №13, Moscow Health Department (South Port branch), Moscow; ¹²V.P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow Health Department, Moscow; ¹³"The Health" Center, Omsk; ¹⁴Kazan City Clinical Hospital №16, Kazan; ¹⁵Invitro-United Communications, Voronezh; ¹⁶City Polyclinic №86, St. Petersburg; ¹⁷Kazan City Polyclinic №1, Kazan; ¹⁸"The new Clinic "ABIA", St. Petersburg; ¹⁹Clinical and Diagnostic Center "MEDSI", Moscow; ²⁰Kemerovo L.I. Temerkhanova City Clinical Polyclinic №5, Kemerovo; ²¹Stavropol Regional Clinical Consultation and Diagnostic Center, Stavropol; ²²Clinical and Diagnostic Center "The Health", Rostov-on-Don; ²³LLC "My Medical Center", St. Petersburg; ²⁴Podolsk Regional Clinical Hospital, Podolsk; ²⁵Novosibirsk Regional Clinical Hospital of War Veterans №3, Novosibirsk; ²⁶Tver State University, Ministry of Education and Science of Russia, Tver; ²⁷Regional Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Tver; ²⁸Clinical and Diagnostic Center №4, Moscow Health Department, Moscow; ²⁹N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Sevastopol; ³⁰City Clinical Hospital №5, Chelyabinsk; ³¹Ekaterinburg Central City Hospital №7, Polyclinic №1, Ekaterinburg; ³²I.B. Odnopozov City Clinical Hospital №8, Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk; ³³Sterlitamak City Clinical Hospital №1, Sterlitamak; ³⁴Clinical Consultation and Diagnostic Polyclinic №27, Novosibirsk; ³⁵LLC "Eligomed", Kemerovo; ³⁶City Polyclinic №195, Moscow Health Department, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³1, Truda Street, Izhevsk 426067, Russia; ⁴57, Leningradskaya Street, Chita 672027, Russia; ⁵6, Miklukho-Maklay Street, Moscow 117198, Russia; ⁶17, Babushkina Street, Ufa 450009, Russia; ⁷9, Ilyinskaya Street, Omsk 644024, Russia; ⁸29, Lyonya Golikov Street, St. Petersburg 198255, Russia; ⁹75, Melnikayte Street, Build. 2, Tyumen 625027, Russia; ¹⁰13, Yash'lek Prospect, Naberezhnye Chelny 423838, Russia; ¹¹26, Trofimov Street, Build. 8, Moscow 115432, Russia; ¹²27, 3d Kapotnya Quarter, Moscow 109429, Russia; ¹³42, Tarskaya Street, Omsk 644007, Russia; ¹⁴50, Vosstaniya Street, Kazan 420039, Russia; ¹⁵124, Moskovsky Prospect, Voronezh 394053, Russia; ¹⁶8, Sofya Kovalevskaya Street, Build. 1, St. Petersburg 195256, Russia; ¹⁷7, Kirpichnaya Street, Kazan 420073, Russia; ¹⁸48, Korolev Prospect, Build. 7, St. Petersburg 197371, Russia; ¹⁹53, Pererva Street, Moscow 109341, Russia; ²⁰107, Lenin Prospect, Kemerovo 650036, Russia; ²¹304, Lenin Street, Stavropol 355017, Russia; ²²11, Zhmaylov Street, Rostov-on-Don 344090, Russia; ²³47E, Stachek Prospect, St. Petersburg 198097, Russia; ²⁴38, Kirov Street, Podolsk 142110, Russia; ²⁵71, Demyan Bedny Street, Novosibirsk 630005, Russia; ²⁶33, Zhelyabova Street, Tver 170100, Russia; ²⁷50, Gorkiy Street, Tver 170026, Russia; ²⁸6, Fizkulturniy Proezd, Moscow 121309, Russia; ²⁹9, Budyshev Street, Sevastopol 299000, Russia; ³⁰60A, Kaslinskaya Street, Chelyabinsk 454000, Russia; ³¹33, Vilonov Street, Ekaterinburg 620137, Russia; ³²65, Serov Street, Izhevsk 426035, Russia; ³³103, Halturin Street, Sterlitamak 453124, Russia; ³⁴12, Vavilov Street, Novosibirsk 630082, Russia; ³⁵74, Sovetskiy Prospect, Kemerovo 650991, Russia; ³⁶51, Krylatskiye Holmy Street, Moscow 121614, Russia

The combined use of drugs with different mechanisms of action is the main principle of musculoskeletal pain control in rheumatic diseases. However, there are few studies evaluating the efficacy of this approach in real practice.

Objective: to determine the efficacy and safety of the combined use of celecoxib, diacerein, and the combination of glucosamine+chondroitin in osteoarthritis (OA) and chronic nonspecific low back pain (NSLBP).

Material and methods. Statistical analysis of data obtained during a 3-month open observational study was performed. We included 1569 patients

(63.6% women and 36.4% men, mean age 58.7 ± 11.0 years) with knee OA (kOA), hip OA (hOA), generalized OA (gOA), and chronic NSLBP with moderate/severe pain (≥ 4 on a numeric rating scale, NRS 0–10) who required nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Celecoxib 200 mg twice daily was prescribed, with the dose reduced to 200 mg per day or taken “as needed” after significant pain relief; diacerein 50 mg twice daily; and a medication of glucosamine 250 mg and chondroitin 200 mg, 2 capsules 2–3 times daily. Outcomes were assessed after 3 months using the dynamics of pain, fatigue, dysfunction (according to NRS), and the “Patient Acceptable Symptom State” (PASS) indicator.

Results and discussion. 80.2% of patients completed the 3 month course of treatment, 4.4% discontinued treatment due to adverse events (AEs), and for 15.4% of patients there was no follow-up. After 3 months of treatment $\geq 50\%$ decrease (from baseline) in the severity of symptoms was noted in 83.4% of patients for pain on movement, in 83.7% for pain at rest, in 78.6% for pain at night, in 80.8% for dysfunction, and in 83.4% for fatigue. 87.7% of patients reported PASS. There were no significant differences in treatment outcomes for different localizations of OA and NSLBP: a $\geq 50\%$ pain reduction in kOA was achieved in 81.6% of patients, in hOA – in 82.2%, in gOA – in 85.0%, in NSLBP – in 88.1%. AEs were registered in 350 (22.4%) patients, the most frequent was dyspepsia ($n=280$, 17.8%), diarrhea was recorded in 37 (2.4%) cases. No serious AEs requiring hospitalization were registered.

Conclusion. Combination therapy with celecoxib, diacerein, and a combination of glucosamine and chondroitin significantly reduces the severity of symptoms of OA and NSLBS.

Keywords: osteoarthritis; chronic nonspecific low back pain; celecoxib; diacerein; glucosamine; chondroitin; combination therapy.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Polishchuk EYu, Lila AM, Ananyev AN, Ananyeva LV, Bondarev AV, Bondareva AA, Bukanbaeva AR, Vorster SV, Gadzhieva SA, Danilov DG, Eliseev RI, Zabelin IS, Ignatenko MYu, Itkina IV, Kolesnikov AE, Konoplyanskaya MYu, Krasnoyarskaya YuG, Kukushkin SI, Lila VA, Makareva OV, Myagikh VS, Nelgovskaya IV, Ocheredko NV, Panov RA, Polyakov IA, Prozorov AS, Rubina SS, Ryabochkina ME, Takhaev MA, Tokareva ER, Tolbina TV, Fominykh MI, Tsarev VV, Sharipova EI, Sheven MV, Shcherbakov GI, Yanchenkova SA. Efficacy and safety of the combined use of celecoxib, diacerein and a combination of glucosamine and chondroitin for the control of musculoskeletal pain associated with osteoarthritis and nonspecific back pain. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):97–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-97-106

Одним из главных принципов терапии скелетно-мышечных заболеваний, таких как остеоартрит (ОА) и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС), является комплексное применение препаратов с различным механизмом действия (мультимодальный подход), обеспечивающих контроль основных симптомов и замедление прогрессирования патологического процесса [1–3]. В реальной клинической практике наиболее часто применяется комбинация быстродействующих анальгетиков (нестероидных противовоспалительных препаратов, НПВП) и симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA, «хондропротекторы»). НПВП обеспечивают уменьшение боли, скованности и локального воспаления в первые дни и недели лечения; терапевтическое действие SYSADOA наступает не так быстро – через 1–2 мес, однако оно сопровождается замедлением структурных изменений и имеет эффект последствия, т. е. сохранение улучшения после окончания приема лекарства [4, 5].

Более того, при совместном применении НПВП и SYSADOA способны потенцировать противовоспалительный и антикатаболический эффект друг друга, что было продемонстрировано в экспериментальной работе для комбинации целекоксиба и диацереина [6]. Следует отметить, что эффективность и целекоксиба, и диацереина по отдельности доказана в серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при ОА и НБС [7–9]. Очень важно, что оба препарата имеют благоприятный профиль безопасности и редко вызывают серьезные нежелательные явления (НЯ) [8, 10].

Также обсуждается возможность использования комбинации SYSADOA с различным механизмом действия. Имеются данные об успешном применении сочетаний глюкозамина и хондроитина [11]; диацереина и глюкозамина [12]; глюкозамина, хондроитина и метилсульфонилметана [13]; глюкозамина, хондроитина и куркумина [14]. Предполагается, что

комбинация SYSADOA оказывает синергетическое действие и позволяет добиться большего эффекта, чем применение отдельных препаратов в качестве монотерапии [15].

В нашей стране не оценивалось сочетанное использование целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамина + хондроитина для лечения ОА и НБС, хотя такой подход представляется патогенетически обоснованным.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность сочетанного применения целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамина + хондроитина при ОА и НБС.

Материал и методы. Нами был проведен статистический анализ данных, полученных в ходе 3-месячного открытого наблюдательного исследования КАРТИГИАЛ (Комбинация Анальгетиков Различных Терапевтических Групп: Исследование при остеоартрите и Люмбагии), в котором определяли эффективность и безопасность сочетанного применения целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамина и хондроитина при ОА и хронической НБС.

Критерии включения: средний и пожилой возраст больных по классификации ВОЗ (45–75 лет); диагностированная патология скелетно-мышечной системы: ОА коленного сустава (КО), ОА тазобедренного сустава (ТО), генерализованный ОА (ГОА), хроническая НБС, связанная с ОА фасеточных суставов (диагноз определяется лечащим врачом на основании критериев, используемых в Российской Федерации); умеренная или выраженная боль (≥ 4 по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ 0–10, где 0 – отсутствие боли, 10 – невыносимая боль) на протяжении ≥ 3 мес; необходимость в регулярном приеме НПВП; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: противопоказания для назначения целекоксиба и диацереина в соответствии с утвержденной Минздравом России инструкцией фирмы-производителя, а также национальными рекомендациями по применению этих препаратов; тяжелая функциональная недостаточность,

препятствующая регулярным визитам пациентов для оценки их состояния; выраженное локальное воспаление (например, синовит КС или тендинит ротатора плеча), требующее, по мнению лечащего врача, локальной инъекции глюкокортикоида.

Терапия

• Целекоксиб (Симкоксіб®) назначался по 200 мг 2 раза в день (при интенсивной боли) или 200 мг/сут (при умеренной боли) с рекомендацией продолжить лечение в дозе 400–200 мг/сут (в зависимости от интенсивности боли) до 14 дней. При необходимости в дальнейшем пациенты могли принимать целекоксиб «по требованию» (для купирования эпизодически возникающей боли) коротким курсом 5–7 дней при кратковременном обострении или постоянно в дозе 200 мг/сут при персистирующей боли.

• Диациреин (Артрокер®) применялся одновременно с целекоксибом в первые 2 нед в дозе 50 мг/сут, в дальнейшем (при условии хорошей переносимости) — 50 мг 2 раза в день до 4 мес.

• Препарат глюкозамина сульфата 250 мг и хондроитина сульфата 200 мг (КОНДРОнова®) подключался к терапии по решению лечащего врача и использовался по схеме: по 2 капсулы 2–3 раза в день, курс лечения — 2 мес.

Все демографические и клинические данные, полученные в ходе обследования и наблюдения, вносились в электронную индивидуальную исследовательскую карту.

В исследование было включено 1569 пациентов. Характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1. Преобладали пациенты женского пола, средней и старшей возрастных групп, у большинства из них имелся ОА различной

локализации, II и III рентгенологических стадий по Kellgren–Lawrence (для ОА КС и ТБС). Большинство пациентов имели коморбидную патологию: артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), язвенную болезнь в анамнезе, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и диспепсию.

Продолжительность наблюдения составляла 3 мес. За это время было проведено три визита: визит 1 (включение в исследование), визит 2 (через 1 мес, оценка промежуточных результатов), визит 3 (завершающий, оценка результатов комплексного лечения).

Оценивались следующие показатели:

- динамика боли при движении, в покое и ночью по ЧРШ от 0 до 10, где 0 — отсутствие боли, 10 — невыносимая боль;
- динамика функциональных нарушений по ЧРШ, где 0 — нет нарушений, 10 — невозможность совершать какие-либо движения в пораженной области;
- динамика усталости (утомляемости) по ЧРШ, где 0 — отсутствие усталости (утомляемости), 10 — невозможность выполнять какую-либо работу из-за усталости (утомляемости);
- состояние симптомов, приемлемое для пациента (ССПП) — ответ на вопрос: считаете ли Вы приемлемым свое общее состояние, связанное с патологией суставов и позвоночника, учитывая боль, скованность, слабость и другие проявления? (Да/нет);
- оценка результата лечения больным по шкале Ликерта 1–5, где 1 — очень плохой результат, 5 — превосходный результат;
- потребность в использовании целекоксиба;
- эффективность терапии при различной патологии:

ОА КС, ОА ТБС, ГОА, НБС;

• эффективность комбинации целекоксиба и диациреина в зависимости от возраста пациента, характера и длительности заболевания, рентгенологической стадии ОА;

• НЯ, зарегистрированные в процессе лечения.

Для создания компьютерной базы данных была использована программа Microsoft Excel. Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и стандартного пакета для статистического анализа Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Количественные переменные представлены в виде средних значений и соответствующего стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), при отсутствии нормального распределения в группах — как медиана с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. При оценке полученных результатов использовали методы ста-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=1569)
Table 1. General characteristics of patients (n=1569)

Показатель	Значение
Пол, n (%): женщины/мужчины	998/571 (63,6/36,4)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	58,7 $\pm$ 11,0
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	28,1 $\pm$ 4,6
Диагноз, n (%): ОА КС ОА ТБС ГОА НБС	638 (40,7) 332 (21,2) 261 (16,6) 338 (21,5)
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [3,0; 7,0]
Рентгенологическая стадия ОА КС и ТБС, %: I II III IV	16,8 57,7 24,4 1,1
Курение, n (%)	306 (19,5)
Коморбидность, n (%): язвенный анамнез диспепсия ГЭРБ АГ хроническая болезнь почек СД	153 (9,8) 157 (10,0) 115 (7,3) 800 (51,0) 31 (2,0) 286 (18,2)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), парный критерий Т – Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Настоящая работа проводилась с соблюдением этических норм Хельсинкской декларации. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол заседания № 10 от 20 апреля 2023 г.).

Результаты. Большинство пациентов (80,2%) закончили полный курс комбинированной терапии. К 3-му визиту выпало из-под наблюдения 242 (15,4%) пациента, из них 69 (4,4%) вследствие НЯ, а 173 (11,0%) из-за неявки в контрольные сроки.

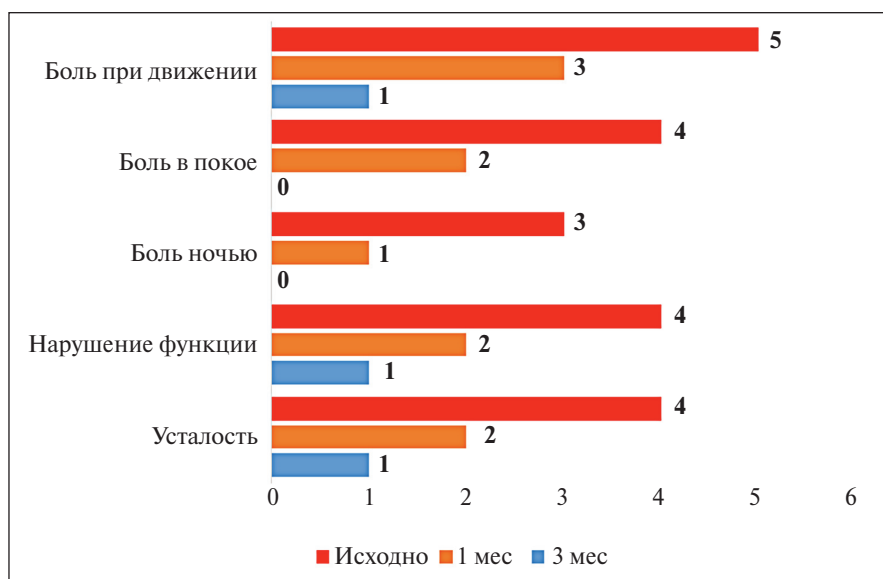


Рис. 1. Динамика клинических показателей по ЧРШ
Fig. 1. Dynamics of clinical indicators according to NRS

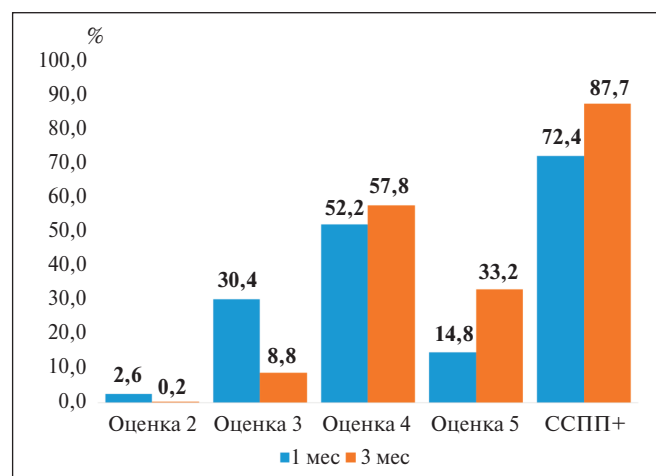


Рис. 2. Оценка результата лечения пациентом по шкале Ликерта и показателю ССПП

Fig. 2. Assessment of patients' treatment outcomes using the Likert scale and the SSPP indicator

На фоне терапии отмечалось существенное улучшение всех клинических параметров: уменьшение выраженности боли при движении, в покое и ночью, нарушения функции и усталости (утомляемости). При этом выраженность эффекта в течение наблюдения нарастала (рис. 1).

В подавляющем большинстве случаев (87,7%) было достигнуто ССПП (ССПП+). Суммарно 91% пациентов через 3 мес оценили результат лечения по шкале Ликерта как хороший (4 балла) или отличный (5 баллов; рис. 2).

После курса комбинированной терапии отмечалась существенная положительная динамика (Δ) интенсивности боли при движении, в покое и ночью, нарушения функции и усталости (утомляемости). Хороший ответ на терапию (снижение интенсивности боли, уменьшение функциональной недостаточности и усталости $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем) был зафиксирован более чем у 2/3 пациентов.

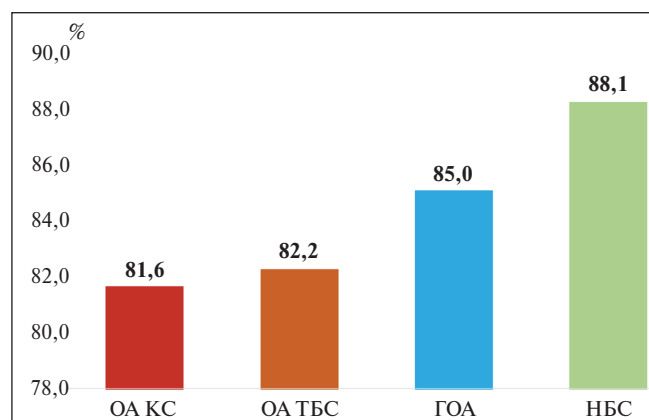


Рис. 3. Уменьшение боли при движении $\geq 50\%$ при различной патологии

Fig. 3. Reduction in pain during movement $\geq 50\%$ in different pathologies

Число больных с улучшением $\geq 50\%$ по отношению к исходному уровню по всем показателям превышало 75% (табл. 2).

Результаты лечения значимо не различались у пациентов с различными формами ОА и НБС. Уменьшение боли при движении $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем отмечалось при каждой нозологической форме более чем в 80% случаев (рис. 3).

Мы оценили терапию целекоксибом в ходе 3-месячного наблюдения. В большинстве случаев препарат использовался курсом в начале лечения (обычно в дозе 400 мг/сут) и затем в режиме «по требованию» (в дозе 200 мг/сут) при кратковременном усилении боли. Медиана продолжительности приема целекоксиба составила 14 дней. Лишь 11,4% пациентов не применяли целекоксиб после первого курса лечения (табл. 3).

Всего было отмечено 383 случая НЯ у 350 (22,4%) пациентов. Диспепсия наблюдалась в 280 (17,8%) случаях, повышение артериального давления (АД) – в 50 (3,2%), диарея –

Таблица 2. Изменение основных клинических показателей (Δ) по сравнению с исходным уровнем (n=1329)
Table 2. Changes in the main clinical indicators (Δ) compared to baseline (n=1329)

Показатель	Значение
Δ боли, Ме [25-й; 75-й перцентили]: при движении в покое ночью	-4 [3; 5] -3 [2; 4] -2 [1; 4]
Δ функции, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-3 [1,5; 4]
Δ усталости (утомляемость), Ме [25-й; 75-й перцентили]	-3 [2; 5]
Уменьшение боли, %, М $\pm$ σ: при движении в покое ночью	70,6 $\pm$ 26,1 77,9 $\pm$ 29,1 77,4 $\pm$ 31,9
Улучшение функции, %, М $\pm$ σ	71,9 $\pm$ 30,7
Уменьшение усталости, %, М $\pm$ σ	73,9 $\pm$ 29,8
Улучшение $\geq 50\%$, %: боль при движении боль в покое боль ночью нарушение функции уменьшение усталости	83,4 83,7 78,6 80,8 83,4

Таблица 3. Использование целекоксиба в течение 3 мес наблюдения
Table 3. Use of celecoxib during 3-month follow-up

Показатель	Значение
Длительность приема, дни, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14 [10; 15]
Не нуждались в приеме после первого курса, n (%)	152 (11,4)
Принимали постоянно в течение 90 дней, n (%)	10 (0,8)
Курсовой прием / «по требованию», n (%): ≤ 10 дней 11–14 дней 15–21 день 22–28 дней ≥ 30 дней	400 (30,1) 437 (32,9) 157 (11,8) 17 (1,3) 156 (11,7)

в 37 (2,4%), головная боль и головокружение — в 7 (0,45%), отеки — в 5 (0,32%), кожные аллергические реакции — в 4 (0,25%). Все эпизоды НЯ были купированы путем кратковременного амбулаторного лечения: при диспепсии назначались ингибиторы протонной помпы, прокинетики и антациды; при повышении АД корректировалась антигипертензивная терапия; при диарее применялись антидиарейные средства; при кожных аллергических реакциях — антигистаминные препараты. О серьезных НЯ, вызвавших значительное ухудшение состояния здоровья пациентов и потребовавших госпитализации для проведения специального лечения, не сообщалось.

Обсуждение. Настоящее исследование представляет собой первый отечественный опыт комбинированного использования НПВП и двух SYSADOA в реальной клинической практике. Согласно полученным данным, комплексная терапия целекоксибом (курсовое применение 400 мг/сут в начале лечения и затем в режиме «по требованию» 200 мг/сут), диацереином и комбинацией глюкозамин+хондроитин позволила добиться значительного улучшения основных про-

явлений ОА и НБС у подавляющего большинства пациентов. После 3-месячного курса терапии выраженность основных симптомов (боль при движении, в покое, ночью; усталость и нарушение функции) снизилась более чем на 70%, а подавляющее большинство (87,7%) пациентов с ОА и НБС считали свое состояние приемлемым (ССПП +).

Следует отметить, что ССПП — относительно новый показатель для российской практики, который до последнего времени сравнительно редко использовался в отечественных клинических исследованиях. В то же время это весьма удобный и информативный параметр эффективности проводимой терапии с точки зрения пациента [16]. В частности, использование показателя ССПП (в англоязычной литературе — Patient Acceptable Symptom State, PASS) было рекомендовано международной группой экспертов для определения хорошего ответа на терапию ОА в рамках стратегии Treat to Target («Лечение до достижения цели») [17].

Ценным результатом настоящей работы стало подтверждение способности комбинированной терапии не только уменьшать выраженность боли, но и оказывать положительное влияние на такие проявления болезни, как усталость и нарушение функции. Очевидно, что эти симптомы находятся в тесной патогенетической взаимосвязи [18, 19].

Конечно, полученные нами результаты следует рассматривать с определенными оговорками, поскольку исследование КАРТИГИАЛ являлось наблюдательным и открытым. Клиниче-

ские работы, выполненные по такому плану, нередко показывают более высокие результаты, чем правильно организованные РКИ. Ведь в наблюдательных исследованиях врачи предлагают терапию, которую изначально считают действенной, поэтому пациенты также ожидают от назначенных препаратов хорошего результата (что создает значительный эффект плацебо). Тем не менее открытые наблюдательные исследования позволяют оценить эффективность и безопасность лечения в реальной практике, поэтому широко используются в мире и являются важным компонентом изучения достоинств и недостатков любого лекарственного средства или метода терапии [20, 21].

Вместе с тем все применявшиеся в настоящем исследовании препараты обладают доказанным терапевтическим потенциалом. Так, по данным метаанализа 36 РКИ (n=17 206) Кохрановского общества, целекоксиб при ОА превосходил по эффективности плацебо и не уступал неселективным НПВП (в том числе диклофенаку) [22]. Метаанализ 10 РКИ (n=2210) показал статистически значимое различие в эффективности между диацереином и плацебо при лечении

ОА: различие средних значений для уменьшения интенсивности боли составило -8,65 (95% доверительный интервал, ДИ — от -15,62 до -1,68) мм [23]. Согласно результатам мета-анализа 7 РКИ (n=3793), комбинация хондроитина и глюкозамина при лечении ОА обеспечивала более значимое улучшение, чем плацебо: различие средних значений для динамики индекса WOMAC составило -12,04 (95% ДИ от -22,33 до -1,75; p=0,02) [11].

Можно предположить, что высокая эффективность комбинированной терапии НПВП и SYSADOA, показанная в исследовании КАРТИГИАЛ, является следствием синергического действия назначенных препаратов. При этом НПВП (целекоксиб) обеспечивал уменьшение основных симптомов ОА и НБС в начале терапии, а затем развивался более отсроченный эффект диацереина и комбинации хондроитин+глюкозамин, что обеспечивало пролонгирование аналгетического и противовоспалительного действия комбинированной терапии. Интересно, что большинству пациентов был необходим курсовой прием целекоксиба 400 мг/сут лишь в дебюте лечения, а затем этот препарат использовался в меньшей дозе короткими повторными курсами или в режиме «по требованию». Но при этом только относительно небольшое число пациентов не нуждалось в применении целекоксиба после первого курса лечения (11,4%).

Комбинированная терапия хорошо переносилась: общая частота НЯ составила 24,4%, частота отмен из-за НЯ — 4,4%. Этот результат, по всей видимости, можно связать с выбором препаратов, которые по отдельности обладают благоприятным профилем безопасности. Так, целекоксиб зарекомендовал себя как представитель группы НПВП с минимальным риском развития НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Низкий

уровень опасных осложнений со стороны ЖКТ (язв, кровотечений, перфораций и анемии, связанной с НПВП-энтеропатией) при использовании целекоксиба подтверждается метаанализом 52 РКИ (n=51 048). Согласно полученным данным, суммарная частота осложнений со стороны ЖКТ составила при использовании целекоксиба 0,3, плацебо — 0,3, на фоне приема неселективных НПВП — 0,9 на 100 пациенто-лет (p=0,0004) [24]. Целекоксиб характеризуется также относительно низким риском развития опасных сердечно-сосудистых событий. Доказательством этого служит метаанализ 21 РКИ (n=61979), в которых оценивалась частота осложнений со стороны ССС при использовании целекоксиба в дозе 200–400 мг в сравнении с другими НПВП. Было показано, что сердечно-сосудистая летальность от этих НЯ при лечении целекоксибом была ниже на 25%, чем при назначении неселективных НПВП: отношение шансов — 0,75 (95% ДИ 0,57–0,99) [25].

Диацереин, как и другие представители группы SYSADOA, относительно редко вызывает серьезные НЯ [26]. Наиболее частое НЯ — диарея, которая, по данным предшествующих российских работ, возникала лишь у 0,86% пациентов, принимавших этот препарат [27]. Столь же безопасна и комбинация хондроитина и глюкозамина — частота НЯ при использовании этого средства и плацебо не различается [26].

Закключение. Таким образом, комбинированное использование целекоксиба (Симкоксиб®), диацереина (Артрокер®) и комплексного препарата хондроитина и глюкозамина (КОНДРОнова®) может считаться целесообразным при лечении ОА и НБС с точки зрения как эффективности, так и безопасности. Тем не менее требуются дальнейшие хорошо организованные и сравнительные исследования, позволяющие подтвердить этот вывод.

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.).]
- Veronese N, Cooper C, Bruyere O, et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs*. 2022 Sep;82(13):1347–1355. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5. Epub 2022 Sep 16.
- Horecka A, Hordyjewska A, Blicharski T, Kurzepa J. Osteoarthritis of the knee — biochemical aspect of applied therapies: a review. *Bosn J Basic Med Sci*. 2022 Jul 29;22(4): 488–498. doi: 10.17305/bjbm.2021.6489.
- Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Современный алгоритм лечения остеоартрита. Терапия. 2022;(2): 65–76. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Modern algorithm of osteoarthritis treatment. *Terapiya*. 2022;(2):65–76. (In Russ.).]
- 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.
- Li Z, Meng D, Li G, et al. Celecoxib Combined with Diacerein Effectively Alleviates Osteoarthritis in Rats via Regulating JNK and p38MAPK Signaling Pathways. *Inflammation*. 2015 Aug;38(4):1563–72. doi: 10.1007/s10753-015-0131-3.
- Pelletier JP, Raynaud JP, Dorais M, et al; DISSCO Trial Investigator Group. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12): 3858–3868. doi: 10.1093/rheumatology/keaa072.
- Huang H, Luo M, Liang H, et al. Meta-analysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. *Pain Med*. 2021 Feb 23;22(2): 352–362. doi: 10.1093/pm/pnaa230.
- O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec;37(6):1789–802. doi: 10.1177/147323000903700615.
- Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75–85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4. Erratum in: *Drugs Aging*. 2017 May;34(5):413.
- Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023 Jan;143(1):409–421. doi: 10.1007/s00402-021-04326-9.
- Kongtharvonskul J, Woratanarat P, McEvoy M, et al. Efficacy of glucosamine plus diacerein versus monotherapy of glucosamine: a double-blind, parallel randomized

- clinical trial. *Arthritis Res Ther*. 2016 Oct 12;18(1):233. doi: 10.1186/s13075-016-1124-9.
13. Lubis AMT, Siagian C, Wonggokusuma E, et al. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones*. 2017 Apr;49(2):105-111.
14. Sterzi S, Giordani L, Morrone M, et al. The efficacy and safety of a combination of glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and bio-curcumin with exercise in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016 Jun;52(3):321-30. Epub 2016 Mar 3.
15. Bottegoni C, Muzzarelli RA, Giovannini F, et al. Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Carbohydr Polym*. 2014 Aug 30;109:126-38. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.03.033. Epub 2014 Mar 27.
16. Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ, Потапова АС и др. Нужно оценить эффективность терапии? Спросите пациента! Научно-практическая ревматология. 2023; 61(3):361-368.
- [Polishchuk EYu, Karateev AE, Potapova AS, et al. Need to assess the effect of therapy? Ask the patient! *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2023;61(3):361-368. (In Russ.)].
17. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019 Dec 19;11:1759720X19893800. doi: 10.1177/1759720X19893800. eCollection 2019.
18. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation – a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther*. 2015 Oct 5;17:254. doi: 10.1186/s13075-015-0784-1.
19. Enns MW, Bernstein CN, Kroeker K, et al; CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease. The association of fatigue, pain, depression and anxiety with work and activity impairment in immune mediated inflammatory diseases. *PLoS One*. 2018 Jun 7;13(6):e0198975. doi: 10.1371/journal.pone.0198975.
20. Aquilina J, Neves JB, Tran MG. An overview of study designs. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020 May 2;81(5):1-6. doi: 10.12968/hmed.2020.0127. Epub 2020 May 4.
21. Bosdriesz JR, Stel VS, van Diepen M, et al. Evidence-based medicine-When observational studies are better than randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton)*. 2020 Oct;25(10):737-743. doi: 10.1111/nep.13742. Epub 2020 Jul 2.
22. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, et al. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 22;5(5):CD009865. doi: 10.1002/14651858.CD009865.pub2.
23. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 10;(2):CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
24. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 8; 15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.
25. Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Dec 21;16(12):e0261239. doi: 10.1371/journal.pone.0261239.
26. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
27. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). Научно-практическая ревматология. 2015; 53(2):169-174.
- [Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: Results of the RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoarthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(2):169-174. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.09.2023/30.09.2023/07.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
 Полищук Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>
 Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Ананьев А.Н. <https://orcid.org/0009-0001-3625-2168>
 Ананьева Л.В. <https://orcid.org/0009-0002-2348-1145>
 Бондарев А.В. <https://orcid.org/0009-0009-5286-1463>
 Бондарева А.А. <https://orcid.org/0009-0002-3472-7550>
 Буканбаева А.Р. <https://orcid.org/0009-0003-6635-9032>
 Ворстер С.В. <https://orcid.org/0009-0009-4179-5296>
 Гаджиева С.А. <https://orcid.org/0009-0000-5557-4501>
 Данилов Д.Г. <https://orcid.org/0009-0006-8497-3417>
 Елисеев Р.И. <https://orcid.org/0009-0001-9774-190X>

Забелин И.С. <https://orcid.org/0009-0009-3660-8804>
 Игнатенко М.Ю. <https://orcid.org/0009-0005-5112-7620>
 Иткина И.В. <https://orcid.org/0009-0009-9516-9493>
 Колесников А.Е. <https://orcid.org/0009-0006-8723-1945>
 Коноплянская М.Ю. <https://orcid.org/0009-0007-5630-3333>
 Красноророва Ю.Г. <https://orcid.org/0009-0001-8339-779X>
 Кукушкин С.И. <https://orcid.org/0009-0000-4370-1331>
 Лиля В.А. <https://orcid.org/0000-0001-5006-3358>
 Макарьева О.В. <https://orcid.org/0009-0004-4519-0896>
 Мягких В.С. <https://orcid.org/0009-0009-5633-6105>
 Нельговская И.В. <https://orcid.org/0009-0000-5005-4443>
 Очередыко Н.В. <https://orcid.org/0009-0000-1800-7698>

Панов Р.А. <https://orcid.org/0009-0007-4482-203X>
Поляков И.А. <https://orcid.org/0009-0005-5594-8530>
Прозоров А.С. <https://orcid.org/0009-0001-1554-5949>
Рубина С.С. <https://orcid.org/0000-0003-3804-6998>
Рябочкина М.Э. <https://orcid.org/0009-0003-3765-2125>
Тахаев М.А. <https://orcid.org/0009-0008-4675-3186>
Токарева Е.Р. <https://orcid.org/0000-0002-5221-097X>

Толбина Т.В. <https://orcid.org/0009-0006-2665-0994>
Фоминых М.И. <https://orcid.org/0000-0001-5906-9895>
Царев В.В. <https://orcid.org/0009-0008-9960-6198>
Шарипова Е.И. <https://orcid.org/0009-0000-7771-4122>
Шевень М.В. <https://orcid.org/0009-0000-8444-2364>
Щербаков Г.И. <https://orcid.org/0009-0004-1948-4018>
Янченкова С.А. <http://orcid.org/0009-0007-5852-7680>

Адаптация русскоязычной версии индекса активности системной красной волчанки EASY-BILAG

Шумилова А.А.^{1,2}, Чельдиева Ф.А.¹, Нурбаева К.С.^{1,3}, Лисицына Т.А.¹,
Carter L.M.², Vital E.M.², Решетняк Т.М.^{1,3}

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

²Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds and NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Chapel Allerton Hospital, Leeds; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Chapel Allerton Hospital Chape, Chapeltown Rd, Leeds LS7 4SA, The United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Оценка активности системной красной волчанки (СКВ) имеет важное значение для определения эффективности лечения и принятия решения о дальнейшей терапии. Русскоязычные версии индексов активности необходимы для удовлетворения потребностей русскоязычной популяции пациентов и клиницистов и облегчения использования этих инструментов в клинической практике. Одним из важных шагов в этом направлении является адаптация индекса Easy-BILAG, которая служит более точной оценке активности заболевания и адекватному подбору терапии у пациентов с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; активность заболевания; индексы активности системной красной волчанки.

Контакты: Анастасия Александровна Шумилова; dr.anashumilova@gmail.com;

Татьяна Магомедовна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для ссылки: Шумилова АА, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Лисицына ТА, Carter LM, Vital EM, Решетняк ТМ. Адаптация русскоязычной версии индекса активности системной красной волчанки EASY-BILAG. Современная ревматология. 2023;17(5):107–111.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-107-111

Adaptation of the Russian version of the activity index of systemic lupus erythematosus EASY-BILAG

Shumilova A.A.^{1,2}, Cheldieva F.A.¹, Nurbaeva K.S.^{1,3}, Lisitsyna T.A.¹, Carter L.M.²,
Vital E.M.², Reshetnyak T.M.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds and NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Chapel Allerton Hospital, Leeds; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²Chapel Allerton Hospital Chape, Chapeltown Rd, Leeds LS7 4SA, The United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Assessment of systemic lupus erythematosus (SLE) activity is important to determine the efficacy of treatment and to decide on further therapy. Russian-language versions of activity indices are needed to meet the needs of Russian-speaking patients and clinicians and to facilitate the use of these tools in clinical practice. An important step in this direction is the adaptation of the EASY-BILAG index, which is used to more accurately assess disease activity and select appropriate therapy in patients with SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; disease activity; systemic lupus erythematosus activity indices.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Shumilova; dr.anashumilova@gmail.com; Tatyana Magomedalyevna Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For reference: Shumilova AA, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, Lisitsyna TA, Carter LM, Vital EM, Reshetnyak TM. Adaptation of the Russian version of the activity index of systemic lupus erythematosus EASY-BILAG. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(5):107–111. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2023-5-107-111

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое ауто-иммунное ревматическое заболевание, характеризующееся нарушением активации клеточных и гуморальных компонентов иммунитета, неконтролируемым образованием широкого спектра органонеспецифических аутоантител к ядерным антигенам с формированием иммунных комплексов и развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и органов и проявляющееся разнообразными симптомокомплексами — от утомляемости и артралгий до жизнеугрожающих повреждений органов [1, 2]. СКВ — неизлечимое заболевание, которое чаще поражает женщин детородного возраста, однако лекарственная терапия позволяет эффективно его контролировать. Наиболее частыми причинами смертности пациентов с СКВ являются поражение почек, сердечно-сосудистые заболевания и инфекции [3]. Хотя у 20–30% пациентов с СКВ терапия позволяет достигать ремиссии или низкой активности, в большинстве случаев отмечается чередование периодов обострения и ремиссии [4, 5]. Обострения СКВ могут варьироваться от легких до тяжелых и жизнеугрожающих, связанных с риском необратимого органного повреждения. Они могут стать причиной сопутствующих заболеваний, что увеличивает расходы на здравоохранение. Оценка риска обострения СКВ и разработка его прогностических биомаркеров остаются важным объектом исследований [6, 7].

Объективная оценка активности СКВ — неотъемлемая часть оптимального ведения пациентов, занимающая центральное место в клинических рекомендациях по лечению (стратегия Treat-to-target — «Лечение до достижения цели»). Она обеспечивает необходимые условия для достижения низкой активности и ремиссии, а также позволяет своевременно выявлять рецидивы заболевания и использовать индивидуальный подход к терапии, особенно при назначении генно-инженерных биологических препаратов. Оценка активности СКВ актуальна не только для клинических исследований, но и для повседневной практики [8, 9].

Основные методы определения активности СКВ

В настоящее время для определения активности СКВ применяются два основных типа инструментов: глобальные системы, отражающие общую активность, и методы оценки отдельных органов и систем. Все шкалы активности включают как клинические, так и лабораторные показатели, связанные с проявлениями заболевания. На сегодня не существует «золотого стандарта» для измерения активности СКВ [10].

SLEDAI-2K

Одним из наиболее популярных индексов активности СКВ в Российской Федерации является SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI-2000 — индекс активности системной красной волчанки) [11]. Модифицированная версия индекса SLEDAI [12], SLEDAI-2K, представляет собой сумму баллов по 24 параметрам (20 клиническим и 4 лабораторным), которые могут оцениваться от 1 до 8 в зависимости от значимости того или иного признака, максимальная сумма — 105 баллов. Оценка параметров должна проводиться на протяжении 10–30 дней (с учетом модификации), предшествующих осмотру врачом, повышение индекса на ≥ 8 баллов является признаком обострения заболевания, при этом его увеличение на ≥ 3 балла между визитами соответствует умеренному обострению, а на ≥ 12 — тяжелому [11].

В зависимости от значения индекса выделяют пять степеней активности СКВ: отсутствие активности (SLEDAI-2K=0), низкая активность (1–5), средняя (6–10), высокая (11–19), очень высокая (>20 баллов) [11]. При всем удобстве и простоте использования SLEDAI-2K имеет недостатки: на фоне терапии между двумя визитами, несмотря на клиническое улучшение (например, снижение интенсивности эритематозных высыпаний или частичное их купирование, уменьшение числа припухших суставов и т. д.), индекс будет оставаться неизменным, так как эти признаки продолжают наблюдаться у пациента.

Также могут быть полезны новые инструменты, такие как глюкокортикоидный индекс-SLEDAI-2 (SLEDAI-2 GK), включающий дозы глюкокортикоидов для описания активности заболевания, SLE-DAS (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score — оценка активности системной красной волчанки) и SLEDAI-2K Responder Index 50 (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 Responder Index 50 — индекс активности системной красной волчанки с клинически значимым уменьшением активности на $\geq 50\%$) для регистрации частичного улучшения [13, 14].

BILAG-2004

Группой британских ученых был разработан и валидирован индекс BILAG-2004 (British Isles Lupus Assessment Group — Группа оценки волчанки на Британских островах), который представляет собой результат полуколичественной оценки 97 проявлений СКВ (как клинических, так и лабораторных) в девяти системах органов по отдельности с использованием буквенных символов, соответствующих выраженности клинических проявлений [15].

Данная шкала создавалась для внедрения в клиническую практику с отражением «намерения лечить» (intention to treat). В ней оценивается общая активность заболевания за предшествующий месяц в каждой из девяти систем органов: конституциональной, кожно-слизистой, неврологической, мышечно-скелетной, сердечно-легочной, почечной, гематологической, офтальмологической и желудочно-кишечной. Лабораторные и инструментальные тесты, необходимые при каждом визите, относительно просты и используются в повседневной клинической практике. BILAG позволяет определять активность заболевания с минимальными затратами. Данный метод применим в любой клинической ситуации, однако при оценке тяжелых случаев подсчет следует проводить как можно тщательнее. Активность по каждой системе органов оценивается следующим образом: BILAG A — тяжелая (наибольшая) степень активности; BILAG B — средняя (промежуточная) степень активности; BILAG C — легкая степень, стабильное течение болезни; BILAG D — неактивное заболевание в системе органов, вовлеченной в анамнезе; BILAG E — нет указаний на вовлечение данной системы когда-либо.

Подсчет в BILAG складывается из оценки ряда потенциальных клинических проявлений в каждой системе органов (были или нет за предшествующий месяц): отсутствие — 0, улучшение — 1, без изменений — 2, ухудшение признака — 3 и появление нового признака — 4. Затем анализируется выраженность клинических симптомов (например, полиартрит с нарушением функции суставов соответствует градации A и оценивается более высоко, чем артрит, соответствующий градации B).

Сопоставимость, валидность и чувствительность BILAG были оценены самими авторами и независимыми группами исследователей. BILAG-2004 использовался и в педиатрии [16]. Вычисление данного индекса занимает значительно больше времени, чем SLEDAI-2K, что затрудняет его применение в рутинной клинической практике. Расчет BILAG может быть выполнен с помощью компьютерной программы BLIPS (British Lupus Integrated Prospective System), однако ее нет в России.

PGA

Наиболее простая общая оценка активности болезни врачом PGA (Physician's Global Assessment) предназначена для характеристики общего состояния пациента и коррелирует с другими индексами активности. Выполняется с применением визуальной аналоговой шкалы (10 см) в диапазоне от 0 до 3 баллов (от отсутствия активности до жизнеугрожающей активности), где увеличение на >0,3 балла (10%) является клинически значимым [17, 18].

SRI-4

В клинических исследованиях белимумаба и других препаратов для лечения СКВ был разработан индекс ответа на терапию SRI-4 (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index) в качестве основной конечной точки, который основан преимущественно на показателях SLEDAI [19]. При этом улучшение считается клинически значимым при снижении SLEDAI-2K на ≥ 4 балла, отсутствии оценок BILAG A или не >1 BILAG B и отсутствии ухудшения по PGA (допустимо увеличение на <0,3 балла).

BICLA

Подобно SRI, BICLA (BILAG-based Combined Lupus Assessment — комбинированная оценка волчанки на основе BILAG) является конечной точкой клинических испытаний, основанной на индексе BILAG. Ответом считается снижение баллов BILAG A или B по крайней мере на 1 без ухудшения в других областях BILAG, SLEDAI, PGA или неэффективности лечения [20]. Преимущество BICLA заключается в том, что пациенты с частичным улучшением состояния могут быть классифицированы как ответившие на терапию, в то время как согласно SRI-4 они считались бы неответившими на лечение.

Easy-BILAG

Трудности и большая затрата времени при заполнении индекса BILAG-2004 явились предпосылкой для создания его новой версии — Easy-BILAG (облегченный индекс Группы оценки волчанки на Британских островах), который можно с меньшими затратами времени и более точно применять в реальной клинической практике [21]. После проверки, согласно рекомендациям, были внесены незначительные изменения в формулировки в конституциональном и почечном доменах индекса, а также добавлен отдельный контрольный список для самостоятельного использования, что облегчает проведение оценки в клинических испытаниях после валидации. Easy-BILAG сочетает в себе полную точность BILAG-2004 с упрощенным дизайном и цветовой кодировкой, чтобы помочь клиницистам оценивать СКВ в повседневной

практике. По данным исследования L.M. Carter и соавт. [21], проведенного среди клиницистов, Easy-BILAG показал превосходную точность и экономию времени по сравнению с традиционным BILAG-2004 и удобство для врачей с разным уровнем опыта в различных медицинских учреждениях.

Разрешение на адаптацию русскоязычной версии индекса Easy-BILAG получено у профессора Edward Vital и автора проекта Lucy Carter. Выполнены прямой и обратный перевод Easy-BILAG, экспертиза текста, формирование предварительной версии, апробация тестовой версии, формирование финальной версии. Для подсчета индекса Easy-BILAG мы использовали стандартный метод, предложенный авторами опросника [21] (см. Приложение)¹.

Правила заполнения Easy-BILAG1

Индекс состоит из 2 страниц, при этом на странице 1 представлены структура и механизм оценки наиболее часто встречающихся клинических проявлений СКВ. Этой единственной страницы достаточно для оценки большинства пациентов по стандартным принципам BILAG-2004. Элементы упорядочены по доменам органов. Каждый из них привязан к соответствующей цветовой кодировке справа. Итоговым результатом домена считается самая высокая оценка, которая должна быть определена для каждого конкретного признака как «отсутствует» (0), «улучшение» (1), «без динамики» (2), «ухудшение» (3) или «новый симптом» (4), а цветовое кодирование переводится в общую оценку домена: А (синий — высокая активность), В (розовый — умеренная активность), С (желтый — легкая степень активности), D (белый — отсутствие активности заболевания, но домен ранее был активен) или Е (белый — отсутствие текущей или предшествующей активности заболевания). Справа от каждого домена предусмотрено свободное пространство, чтобы клиницист мог присвоить домену итоговую оценку от А до Е. Непосредственно рядом с каждым пунктом приведено сокращенное определение из глоссария. В домене гематологических проявлений врач должен обвести кружком в графах Е — А значения для каждого элемента общего анализа крови и указать наличие «других проявлений». Гемоглобин оценивается отдельно в зависимости от того, имеется ли гемолиз. Тяжесть анемии/цитопении выражается в общем значении по домену, основанном на принципе цветовой кодировки. В доменах желудочно-кишечных и офтальмологических проявлений врачам рекомендуется перейти на страницу 2 Easy-BILAG, определить наличие соответствующих характеристик и присвоить им оценку. Конституциональный и почечный домены определяют, используя подсчет баллов, присвоенных каждому элементу. Отдельный ключ, привязанный к обоим доменам, определяет общую оценку. Если ни один элемент не указывает на страницу 2, оценка завершена.

Страница 2 Easy-BILAG включает нераспространенные и редкие признаки СКВ, не отраженные на странице 1. Элементы также упорядочены в таблицах по доменам органов. Желудочно-кишечный и офтальмологический домены представлены полностью, за ними следуют редкие проявления со стороны кожи и слизистых оболочек, мышечно-скелетного, сердечно-легочного, нейropsychиатрического и гематологического доменов, обозначенные на странице 1. Цветовое кодирование преобразует общие оценки по области

¹Индекс Easy-BILAG представлен в виде приложения к этой статье на сайте журнала: mj.ima-press.net

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ / DIAGNOSTIC TOOLS

органов от А (синий), В (розовый), С (желтый) до D или E (белый) в соответствии с указаниями на странице 1 Easy-BILAG. Врачу необходимо заполнить только определенные разделы страницы 2, если у пациента наблюдаются те или иные клинические симптомы, остальные разделы можно не заполнять [21].

При адаптации версии в сокращенном глоссарии оставлены следующие аббревиатуры: ППТ (площадь поверхности тела) при оценке выраженности кожных высыпаний в процентах, где 1% соответствует площади ладони пациента; Ксо (the carbon monoxide transfer — коэффициент переноса монооксида углерода) при оценке сердечно-легочного домена; МСК — домен мышечно-скелетных проявлений; АД — артериальное давление; САД — систолическое и ДАД — диастолическое артериальное давление; ЭКГ — электрокардиограмма; ЦНС — центральная нервная система; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ВЧ-гипертензия — внутричерепная гипертензия. Крайне редкие проявления СКВ на странице 2 имеют отсылки с детализированному глоссарию оригинальной версии BILAG-2004 и могут быть установлены только врачом-консультантом смежной специальности.

Заключение

По данным исследования наших коллег, Easy-BILAG демонстрирует более высокую точность и меньшую вариативность по сравнению со стандартным BILAG-2004, что способствует более согласованной оценке активности заболевания. Он показал преимущество в принятии решений о лечении, особенно при определении умеренного обострения заболевания при наличии оценок BILAG В в нескольких доменах. Easy-BILAG может использоваться не только в рутинной клинической практике, но и в клинических исследованиях, так как точная оценка активности заболевания является центральным аспектом при определении эффективности новых методов лечения СКВ и достижения конечных точек. Создание русскоязычной версии Easy-BILAG связано не только с желанием увеличить доступность инструмента для российских клиницистов, но и со значимостью точной и надежной оценки активности СКВ на русском языке, что позволит улучшить диагностику, оценку эффективности лечения и принятие решений о дальнейшей терапии в соответствии со спецификой и потребностями русскоязычной популяции пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Решетняк ТМ. Системная красная волчанка. В кн.: Бадюкин ВВ, редактор. Ревматология. Клинические лекции. Москва: Литтера; 2012. С. 245–331. [Reshetnyak TM. Systemic lupus erythematosus. In: Badokin VV, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie lekcii* [Rheumatology. Clinical lectures]. Moscow: Littera; 2012. P. 245–331].
2. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 2;172(11):ITC81–ITC96. doi: 10.7326/AITC202006020.
3. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):727–34. doi: 10.1177/0961203315627202.
4. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, et al. Disease course patterns in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019 Jan;28(1):114–122. doi: 10.1177/0961203318817132.
5. Thanou A, Jupe E, Purushothaman M, et al. Clinical disease activity and flare in SLE: Current concepts and novel biomarkers. *J Autoimmun*. 2021 May;119:102615. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102615.
6. Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, et al. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus — a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Aug;43(8):1039–44. doi: 10.1093/rheumatology/keh238.
7. Gensous N, Marti A, Barnette T, et al. Predictive biological markers of systemic lupus erythematosus flares: a systematic literature review. *Arthritis Res Ther*. 2017 Oct 24;19(1):238. doi: 10.1186/s13075-017-1442-6.
8. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958–67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
9. Feld J, Isenberg D. Why and how should we measure disease activity and damage in lupus? *Presse Med*. 2014 Jun;43(6 Pt 2):e151–6. doi: 10.1016/j.lpm.2014.03.002.
10. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmun Rev*. 2015 Jul;14(7):601–8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.02.008.
11. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288–91.
12. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun;35(6):630–40. doi: 10.1002/art.1780350606.
13. Banjari M, Touma Z, Gladman DD. Improving measures of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023 Feb;19(2):193–202. doi: 10.1080/1744666X.2023.2156339.
14. Jesus D, Matos A, Henriques C, et al. Derivation and validation of the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2019 Mar;78(3):365–371. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214502.
15. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul;44(7):902–6. doi: 10.1093/rheumatology/keh624.
16. Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, et al. Sensitivity of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Jul;42(7):1354–60. doi: 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1354::AID-ANR8>3.0.CO;2-4.
17. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, et al. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol*. 1993 Mar;20(3):557–60.
18. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1143–51. doi: 10.1002/art.24698.
19. Luijten KM, Tekstra J, Bijlsma JW, Bijl M. The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI); a new SLE disease activity assessment. *Autoimmun Rev*. 2012 Mar;11(5):326–9. doi: 10.1016/j.autrev.2011.06.011.
20. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):183–90. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202760. Epub 2013 Jan 12.
21. Carter LM, Gordon C, Yee CS, et al. Easy-BILAG: a new tool for simplified recording of SLE disease activity using BILAG-2004 index. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Oct 6;61(10):4006–4015. doi: 10.1093/rheumatology/keab883.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.07.2023/07.09.2023/10.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Российская Федерация) в рамках темы №122040400024-7 и в Институте ревматологии и скелетно-мышечной медицины Университета Лидса (Лидс, Великобритания) в рамках учебной стипендиальной программы SLEuro 2021.

Конфликт интересов Lucy Carter: консультант в UCB and Alumni.

Авторские права на Easy-BILAG принадлежат Edward Vital, Университет Лидса. Он доступен для бесплатного использования в обычной клинической практике и академических исследованиях, а также в коммерческих целях по лицензии по адресу <https://licensing.leeds.ac.uk/products/healthcare-questionnaires>

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

The work was carried out at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russian Federation) within the framework of scientific topic №122040400024-7 and at the Institute of Rheumatology and Musculoskeletal Medicine of the University of Leeds (Leeds, UK) within the framework of the SLEuro 2021 training scholarship program.

Conflict of interest Lucy Carter: Consultant for UCB and Alumni.

Easy-BILAG is copyright of Edward Vital, University of Leeds. It is available for free use for routine clinical practice and academic studies, and for commercial purposes under license at <https://licensing.leeds.ac.uk/products/healthcare-questionnaires>

The investigation has not been sponsored. 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.

Шумилова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>.

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

Лисицына Т.А. <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

Carter L.M. <https://orcid.org/0000-0002-8724-5937>

Vital E.M. <https://orcid.org/0000-0003-1637-4755>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Артропатия, ассоциированная с противоопухолевой терапией ингибиторами контрольных точек: текущее понимание проблемы

Колтакова А.Д.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

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

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

Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) — противоопухолевые препараты, активирующие иммунный ответ против клеток злокачественного новообразования. Терапия этими препаратами отличается высокой эффективностью, в то же время она ассоциируется с развитием множества иммуновоспалительных осложнений, в том числе скелетно-мышечных.

В обзоре представлено текущее понимание клинических проявлений, патогенеза и терапии иммуноопосредованной артропатии у пациентов, получающих ИКТ.

Ключевые слова: онкоревматология; ингибиторы контрольных точек; иммуноопосредованные нежелательные события; иммуноопосредованный артрит.

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

Для ссылки: Колтакова АД, Ли́ла АМ. Артропатия, ассоциированная с противоопухолевой терапией ингибиторами контрольных точек: текущее понимание проблемы. Современная ревматология. 2023;17(5):112–117. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-112-117

Arthropathy associated with antitumor checkpoint inhibitors therapy: current understanding of the problem

Koltakova A.D.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

Checkpoint inhibitors (CPI) are anticancer drugs that activate the immune response against cancer cells. This type of treatment is highly effective, but also associates with many immunoinflammatory complications, including musculoskeletal.

This review presents the current understanding of the clinical manifestations, pathogenesis and therapy of immune-mediated arthropathy in patients receiving CPI.

Keywords: oncorheumatology; checkpoint inhibitors; immune-mediated adverse events; immune-mediated arthritis.

Contact. Anastasya Dmitriyevna Koltakova; koltakova.a.d@gmail.com

For reference: Koltakova AD, Lila AM. Arthropathy associated with antitumor checkpoint inhibitors therapy: current understanding of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):112–117. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-112-117

Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) — противоопухолевые препараты, активирующие собственный Т-клеточный цитотоксический иммунный ответ в отношении клеток злокачественного новообразования. Внедрение этих препаратов в клиническую практику в 2011 г. совершило революцию в онкологии и позволило успешно лечить ранее некурабельные опухоли, а основоположники данного вида лечения в 2018 г. были удостоены Нобелевской премии [1].

ИКТ представлены тремя различными классами моноклональных антител, направленных на блокирование иммунных контрольных точек: цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4), белка программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1) и первого лиганда PD-1 (PD-L1; см. таблицу).

Иммунные контрольные точки в норме регулируют иммунный ответ, подавляя активацию Т-клеток и предотвращая развитие аутореактивности, тем самым защищая собственные ткани от повреждения. Большинство типов опухолевых клеток используют иммунные контрольные точки для уклонения от естественного противоопухолевого иммунного ответа. В результате применения ИКТ восстанавливается эффекторная функция Т-лимфоцитов в отношении клеток опухоли [2]. В то же время этот механизм неспецифичен, в результате чего при применении ИКТ может наблюдаться иммуновоспалительная реакция, направленная на здоровые ткани организма, что приводит к развитию органоспецифических осложнений, которые получили название «иммуноопосредованные нежелательные явления» (иНЯ).

Препараты ИКТ и области их применения
Checkpoint inhibitors and their area of application

Препарат	Год регистрации в FDA	Мишень	Показания
Ипилимумаб	2011	CTLA-4	Меланома
Пембролизумаб	2014	PD-1	Меланома, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, лимфома Ходжкина, рак головы и шеи, уротелиальная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, рак желудка с экспрессией PD-L1, аденокарцинома желудка, рак шейки матки, почечно-клеточный рак
Ниволумаб	2014	PD-1	Меланома, рак легкого, лимфома Ходжкина, рак головы и шеи, уротелиальная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома
Атезолизумаб	2016	PD-L1	Уротелиальная карцинома, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, тройной негативный рак молочной железы
Дурвалумаб	2017	PD-L1	Уротелиальная карцинома, немелкоклеточный рак легкого
Авелумаб	2017	PD-L1	Карцинома из клеток Меркеля, уротелиальная карцинома
Цемиплимаб	2018	PD-1	Плоскоклеточный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого
Пролголимаб	—	PD-1	Меланома

Примечание. FDA (Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

В рамках иНЯ могут поражаться любые органы и системы, включая скелетно-мышечную [3]. Так, по данным метаанализа плацебо-контролируемых клинических исследований ИКТ, скелетно-мышечные иНЯ, к которым авторы отнесли артралгии, миозит ревматическую полимиалгию и артрит, фиксировались у 9,8–12,9% больных. При этом частота развития артралгий всех степеней тяжести составляла 9,6–12,6% и в ряде случаев не отличалась от таковой при применении плацебо [4]. Вместе с тем в отчетах о безопасности применения ИКТ обращает на себя внимание широкий диапазон встречаемости скелетно-мышечных иНЯ: для артралгий этот показатель составляет 1–43%, а для артрита — 1–7%. Это говорит о значительной гетерогенности и, возможно, недостаточно тщательном описании скелетно-мышечных симптомов в онкологических клинических испытаниях. В частности, в ряде исследований регистрировались только тяжелые и часто встречающиеся скелетно-мышечные иНЯ, а в других они вовсе не упоминались [3, 5]. В то же время, по некоторым данным, поражение суставов в реальной клинической практике наблюдается практически у четверти пациентов, получающих ИКТ, что делает эти иНЯ одними из наиболее распространенных [5].

В целом считается, что скелетно-мышечные иНЯ обычно представлены артритом и ревматической полимиалгией (или синдромом, подобным ревматической полимиалгии), которые могут развиваться в любое время после начала иммунотерапии и даже после ее окончания, однако наиболее часто их дебют приходится на первые 6 мес противоопухолевого лечения [3, 5].

Основное представление о фенотипических особенностях этих нарушений получено на ограниченных когортах пациентов, описанных в сериях клинических случаев или ретроспективных исследованиях [5]. По данным систематического обзора 2021 г. [6], в котором были проанализированы 372 описанных случая иммуноопосредованного пора-

жения суставов, полиартрит имел место в 49%, олигоартрит — в 17%, моноартрит — в 3%, артралгии — в 10% случаев. Основными терминами, используемыми для описания фенотипа артрита, были: «ревматоидоподобный полиартрит» (65%), «артрит крупных суставов» (22%) и «спондилоартрит/псориатический артрит» (13%). Также у единичных пациентов диагностировали ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с мягким отеком (RS3PE-синдром) и пирофосфатную артропатию.

Кроме того, была отмечена большая доля случаев (21%) ревматической полимиалгии или синдрома, подобного ревматической полимиалгии. Однако важно отметить, что во многих отчетах о развитии этого заболевания диагностика проводилась только на основании клинических данных, полученных зачастую лечащим врачом-онкологом, а не ревматологом. Более того, большинство исследований являлись ретроспективными и в них не оценивались имеющиеся у пациентов скелетно-мышечные симптомы с применением диагностических и/или классификационных критериев ревматических заболеваний. При этом у части пациентов с диагностированной ревматической полимиалгией также было отмечено активное вовлечение в патологический процесс периферических суставов, в том числе симметричное поражение мелких суставов кистей [7].

Специфических лабораторных маркеров скелетно-мышечных иНЯ не выявлено. У части описанных пациентов наблюдалось повышение острофазовых показателей, в то время как иммунологические нарушения, характерные для классических аутоиммунных ревматических заболеваний, имелись лишь в единичных случаях. Так, ревматоидный фактор (РФ) и/или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) были обнаружены только в 9% случаев, в то время как антинуклеарный фактор (АНФ), обычно в низком титре, — в 30%, при этом его клиническое значение оставалось неясным [6].

Механизмы развития скелетно-мышечных иНЯ

Хотя точные механизмы развития иНЯ не изучены, их наличие является прогнозируемым в силу основного фармакологического действия ИКТ. При использовании анти-CTLA-4-препаратов иНЯ регистрируются чаще, чем при блокировании PD-L1/PD-1, однако частота развития иммуновоспалительного поражения отдельных органов при ингибировании различных контрольных точек различается. В частности, скелетно-мышечные иНЯ наиболее характерны для анти-PD-1/PD-L1-препаратов [8].

Различия в профиле токсичности при блокаде CTLA-4 и PD-1/PD-L1 были подтверждены на биологических моделях. У мышей с врожденной заблокированной экспрессией CTLA-4 в первые недели жизни развивалось тяжелое иммуноопосредованное состояние, характеризующееся выраженным лимфопролиферативным процессом и полиорганным поражением с вовлечением сердца, легких, печени, поджелудочной железы, но не почек [9, 10]. Дефицит CTLA-4 у взрослых мышей проявлялся аналогичными, но более мягкими симптомами, включающими развитие лимфопролиферации, гуморальных нарушений с образованием аутоантител и последующим повреждением органов [11].

В то же время блокада PD-1 у мышей приводила к менее фатальным последствиям, однако в процессе жизни у лабораторных животных развивались иммуноопосредованные органные поражения, в том числе волчаночно-подобный иммунокомплексный гломерулонефрит и артрит [12].

Роль контрольных точек в патогенезе артрита была отмечена также при проведении испытаний на биологических моделях коллаген-индуцированного артрита, течение которого было более агрессивным у животных как с дефицитом CTLA-4, так и с блокадой PD-1 по сравнению с их «дикими» сородичами [11, 13].

Ключевую роль в развитии иммуноопосредованного артрита отводят Т-клеточному звену иммунитета. Так, по данным биопсии синовиальной ткани коленного сустава у пациента с артритом, индуцированным терапией ниволумабом, наблюдался лимфоидный (фолликулярный) паттерн воспалительного клеточного инфильтрата с наличием инфильтрирующих Т-клеток памяти (CD45RO+) и экстенсивных макрофагов, экспрессирующих CD68, и отсутствием В-клеток [14].

Кроме того, у таких больных были выявлены клональная экспансия и миграция CX3CR1+ CD8+ Т-клеток из периферической крови в синовиальную жидкость [15, 16]. Известно, что эти клетки также играют критическую роль в эрадикации опухоли *in vivo* [16]. Таким образом, вполне вероятно, что они способны перекрестно реагировать со здоровыми тканями организма, в частности суставов, провоцируя в них воспалительную реакцию. Эта гипотеза частично подтверждается предыдущими исследованиями, показывающими наличие сходства Т-клеточного репертуара между опухолями и кардиальными миоцитами при иммуноопосредованном миокардите, а также тканями легких при иммуноопосредованном пневмоните [17, 18].

Согласно другой теории, развитие иНЯ может опосредоваться неспецифической экспансией аутореактивного клона Т-клеток, не связанного непосредственно с опухолевым процессом [19, 20], однако это предположение нуждается в дополнительном подтверждении.

Таким образом, ряд патофизиологических аспектов развития иНЯ только предстоит выяснить, в том числе роль

других клеток иммунной системы, включая В-лимфоциты, в возникновении иммуноопосредованного артрита.

Терапия при скелетно-мышечных иНЯ

Скелетно-мышечные иНЯ склонны к хронизации, что отличает их от большинства других иНЯ, которые часто носят самоограничивающийся характер или регрессируют после короткого курса иммуносупрессивной терапии и/или прерывания противоопухолевого лечения. Поражение суставов у пациентов, получающих ИКТ, зачастую характеризуется длительным течением и/или периодическими обострениями [21, 22]. Кроме того, было отмечено, что далеко не всегда прерывание иммунотерапии приводит к разрешению иммуноопосредованного артрита [23].

Эта особенность скелетно-мышечных иНЯ привлекает к себе внимание в связи с необходимостью проведения длительной антиревматической терапии, что остается сложной задачей как для онкологов, так и для ревматологов.

Стратегия ведения таких пациентов до конца не разработана, однако представляется очевидным, что терапия иНЯ должна основываться на балансе между ее противовоспалительным/иммуносупрессивным действием и сохранением достаточной противоопухолевой активности ИКТ.

Опыт ведения пациентов с поражением суставов в рамках иНЯ показывает, что для контроля нетяжелых ревматических проявлений бывает достаточно назначения нестероидных противовоспалительных препаратов. Также при лечении пациентов с моно- или олигоартритом возможно внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) [5].

При неэффективности этих методов следует рассмотреть применение системной терапии ГК, которые, согласно текущим клиническим рекомендациям, являются препаратами первой линии, используемыми онкологами для купирования иНЯ [24]. Вместе с тем необходимость их назначения таким пациентам до сих пор вызывает дискуссии. Доклинические данные показывают, что системные ГК (даже в низких дозах) обладают выраженной способностью к подавлению активации опухоль-специфичных Т-лимфоцитов, тем самым уменьшая эффективность ИКТ [25].

Подтверждением этого являются данные о том, что назначение ГК в дозе >10 мг/сут в пересчете на преднизолон в начале иммунотерапии, а также их применение менее чем за 2 мес до начала лечения ИКТ могут приводить к снижению как общей выживаемости пациентов, так и выживаемости без прогрессирования [26–31]. Однако следует отметить, что результаты большинства приведенных исследований не скорректированы в отношении причины, по которой были назначены ГК. В частности, у таких больных влияние на выживаемость могла оказать повышенная опухолевая нагрузка или коморбидная патология [32].

В то же время предполагается, что развитие иНЯ при лечении ИКТ может являться прогностическим маркером хорошего противоопухолевого иммунного ответа [33]. Согласно данным ряда исследований, отрицательный эффект ГК в отношении противоопухолевой эффективности был очевиден только у пациентов, получавших ГК по паллиативным показаниям, тогда как применение ГК для коррекции иНЯ [34], а также для лечения аутоиммунных заболеваний, хронической обструктивной болезни легких или профилактики реакций гиперчувствительности не было связано с худшими исходами [35].

Вместе с тем имеются ограниченные данные о том, что по крайней мере при одном из иНЯ — гипофизите — назначение ГК в средней дозе $>7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон может способствовать нарушению противоопухолевого иммунитета [36].

Таким образом, на сегодняшний день невозможно однозначно ответить на вопрос о воздействии системных ГК, применяемых для купирования иНЯ, на противоопухолевую эффективность ИКТ. Из-за опасений, что ГК снижают противоопухолевый ответ, международная целевая группа EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) не рекомендовала проведение пульс-терапии или назначение высоких доз пероральных ГК при отсутствии опасных для жизни осложнений ревматических иНЯ. Кроме того, члены рабочей группы предлагали снижать дозу ГК до минимальной эффективности в течение нескольких недель или сразу после уменьшения ревматических проявлений у пациентов, получающих ИКТ. При этом доза ≤ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон рассматривалась как приемлемая целевая [5]. В то же время исследователями было отмечено, что для удовлетворительного контроля иммуноопосредованного поражения суставов этой дозы зачастую оказывается недостаточно [5, 6], что вкупе с широко известными неблагоприятными реакциями длительного применения ГК ставит вопрос об использовании стероидсберегающих препаратов у таких больных.

Предпринимаются попытки назначения с этой целью как синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), так и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), однако опыт их использования при развитии иммуноопосредованного поражения суставов остается ограниченным.

Для различных типов артрита в зарегистрированных случаях успешно применялись такие БПВП, как метотрексат, гидроксихлорохин и сульфасалазин, в виде монотерапии либо в комбинации, при этом ни один из препаратов до сих пор не доказал своего превосходства [5, 6]. Стоит отметить, что в отчетах о применении БПВП, в том числе метотрексата, у пациентов с артритом при длительном наблюдении сообщалось об их безопасности, в том числе в отношении прогрессирования опухоли. В то же время размеры описанных выборок очень ограничены, что мешает сделать окончательные выводы [26, 37, 38]. Также требуется настороженность при назначении сульфасалазина, в связи с возможно более частым развитием реакций гиперчувствительности при его использовании у пациентов, получающих анти-PD-1-терапию [39].

Кроме БПВП, для контроля тяжелого и рефрактерного к стандартной терапии артрита также используют ГИБП, чаще всего ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), преимущественно инфликсимаб, и интерлейкина (ИЛ) 6, преимущественно тоцилизумаб.

ФНО α играет сложную и неоднозначную роль в опухолевом процессе. После идентификации этого цитокина в 1975 г. была выявлена его способность вызывать некроз трансплантированных метилхолантрен-индуцированных сарком у мышей, благодаря чему он и получил свое название [40, 41]. Это повлияло на дальнейшие представления о его противоопухолевых свойствах, что нашло отражение в осторожном применении ингибиторов ФНО α , в том числе в ревматологической практике. Однако накопленный опыт не подтверждает имеющиеся опасения: в большинстве иссле-

дований не выявлено повышения риска развития онкопатологии при терапии этими препаратами аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний [42, 43].

В свою очередь, активное развитие иммуноонкологии расширило представление о роли ФНО α в онкологическом процессе. В частности, было показано, что данный цитокин продуцируется раковыми и/или стромальными клетками и это приводит к созданию воспалительной микросреды и ингибированию противоопухолевого иммунного ответа посредством прямой модуляции активации, выживаемости и функционального ответа лейкоцитов. Активность ФНО α также способствует изменению фенотипа клеток опухоли, делая их менее заметными для Т-лимфоцитов. Кроме того, этот цитокин непосредственно усиливает пролиферацию раковых клеток, а также содействует неоангиогенезу и метастазированию [44].

Доклинические данные показали, что инфликсимаб демонстрировал лишь незначительное влияние на активацию Т-клеток [25]. Более того, на биологических моделях был получен синергетический эффект ингибиторов ФНО α и ИКТ в отношении противоопухолевого ответа [45, 46].

Это нашло подтверждение в отчете клинического исследования фазы Ib TICIMEL (NCT03293784), в котором было показано, что применение ингибитора ФНО α (инфликсимаба или цертолизумаба пэгзола) совместно с комбинированной иммунотерапией (ипилимумаб+ниволумаб) у пациентов с меланомой не только безопасно, но и может проявлять синергетическую фармакодинамическую активность с многообещающей частотой ответа опухоли на лечение [47, 48].

Для купирования иммуноопосредованного артрита также применяются ингибиторы ИЛ6. По аналогии с ингибиторами ФНО α использование этих препаратов на экспериментальной модели опухоли совместно с ИКТ продемонстрировало синергетический эффект за счет усиления противоопухолевого ответа при одновременном снижении токсичности последних [49], что также подтверждается первыми клиническими данными исследования II фазы (NCT03999749), посвященного оценке комбинации тоцилизумаба с ниволумабом и ипили-мумабом [50].

Несмотря на обнадеживающие данные применения антицитокиновых препаратов совместно с ИКТ, сохраняется неоднозначность в вопросе их длительного использования для терапии иммуноопосредованного артрита. Это подчеркивается в недавнем ретроспективном многоцентровом исследовании, в котором у 147 пациентов проанализированы сравнительная эффективность и безопасность ингибиторов ФНО α , ИЛ6 и метотрексата. В описанной когорте контроль над артритом был достигнут быстрее у пациентов, получавших ГИБП, особенно ингибиторы ФНО α , однако их применение также ассоциировалось с более быстрым прогрессированием рака. В то же время отмечается, что пациенты, получающие ингибиторы ФНО α , также принимали большую дозу ГК и это тоже могло повлиять на исходы онкологического заболевания [51].

Кроме ингибиторов ФНО α и ИЛ6, получивших наибольшее распространение в терапии иНЯ, были описаны единичные случаи успешной терапии иммуноопосредованного артрита с использованием препаратов, блокирующих ИЛ1, ИЛ12/ИЛ23, ИЛ17 и Янус-киназы [52–54].

Заключение

Обобщая представленные данные, можно прийти к выводу, что иммуноопосредованная артропатия остается недостаточно изученным состоянием. Обращает на себя внимание тенденция к смещению парадигмы терапии иммуноопосредованного артрита от применения ГК

в средних и высоких дозах в качестве монотерапии к схемам лечения, принятым в стандартной ревматологической практике. Однако вопросы эффективности и безопасности использования большинства антиревматических агентов в рассматриваемой популяции требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun.* 2020 Jul 30;11(1):3801. doi: 10.1038/s41467-020-17670-y.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 22;12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239.
- Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. 3rd, Shah AA. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Nov;69(11):1751-1763. doi: 10.1002/acr.23177. Epub 2017 Sep 21.
- Zhang S, Zhou Z, Wang L, et al. Rheumatic immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors compared with placebo in oncologic patients: a systemic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021 Feb 12;12:2040622320976996. doi: 10.1177/2040622320976996. eCollection 2021.
- Kostine M, Finckh A, Bingham CO, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):36-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217139. Epub 2020 Apr 23.
- Ghosh N, Tiongson MD, Stewart C, et al. Checkpoint Inhibitor-Associated Arthritis: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *J Clin Rheumatol.* 2021 Dec 1;27(8):e317-e322. doi: 10.1097/RHU.0000000000001370.
- Manzo C, Isetta M, Natale M, Castagna A. Identification and Classification of Polymyalgia Rheumatica (PMR) and PMR-Like Syndromes Following Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) Therapy: Discussion Points and Grey Areas Emerging from a Systematic Review of Published Literature. *Medicine (Basel).* 2020 Nov 3;7(11):68. doi: 10.3390/medicine7110068.
- Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Dec;48(3):553-557. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.011. Epub 2018 Mar 22.
- Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995 Nov;3(5):541-7. doi: 10.1016/1074-7613(95)90125-6.
- Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science.* 1995 Nov 10;270(5238):985-8. doi: 10.1126/science.270.5238.985.
- Klocke K, Sakaguchi S, Holmdahl R, Wing K. Induction of autoimmune disease by deletion of CTLA-4 in mice in adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Apr 26;113(17):E2383-92. doi: 10.1073/pnas.1603892113. Epub 2016 Apr 11.
- Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 1999 Aug;11(2):141-51. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80089-8.
- Raptoulou AP, Bertsiis G, Makrygiannakis D, et al. The programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitory pathway is up-regulated in rheumatoid synovium and regulates peripheral T cell responses in human and murine arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 Jul;62(7):1870-80. doi: 10.1002/art.27500.
- Murray-Brown W, Wilsdon TD, Weedon H, et al. Nivolumab-induced synovitis is characterized by florid T cell infiltration and rapid resolution with synovial biopsy-guided therapy. *J Immunother Cancer.* 2020 Jun;8(1):e000281. doi: 10.1136/jitc-2019-000281.
- Kim ST, Chu Y, Misoi M, et al. Distinct molecular and immune hallmarks of inflammatory arthritis induced by immune checkpoint inhibitors for cancer therapy. *Nat Commun.* 2022 Apr 12;13(1):1970. doi: 10.1038/s41467-022-29539-3.
- Yan Y, Cao S, Liu X, et al. CX3CR1 identifies PD-1 therapy-responsive CD8+ T cells that withstand chemotherapy during cancer chemoimmunotherapy. *JCI Insight.* 2018 Apr 19;3(8):e97828. doi: 10.1172/jci.insight.97828.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016 Nov 3;375(18):1749-1755. doi: 10.1056/NEJMoa1609214.
- Läubli H, Koelzer VH, Matter MS, et al. The T cell repertoire in tumors overlaps with pulmonary inflammatory lesions in patients treated with checkpoint inhibitors. *Oncimmunology.* 2017 Oct 26;7(2):e1386362. doi: 10.1080/2162402X.2017.1386362. eCollection 2018.
- Robert L, Tsoi J, Wang X, et al. CTLA4 blockade broadens the peripheral T-cell receptor repertoire. *Clin Cancer Res.* 2014 May 1;20(9):2424-32. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2648. Epub 2014 Feb 28.
- Oh DY, Cham J, Zhang L, et al. Immune toxicities elicited by CTLA-4 blockade in cancer patients are associated with early diversification of the T-cell repertoire. *Cancer Res.* 2017 Mar 15;77(6):1322-1330. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2324. Epub 2016 Dec 28.
- Calabrese L, Mariette X. Chronic inflammatory arthritis following checkpoint inhibitor therapy for cancer: game changing implications. *Ann Rheum Dis.* 2020 Mar;79(3):309-311. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216510. Epub 2020 Jan 3.
- Chan KK, Tirpack A, Vitone G, et al. Higher Checkpoint Inhibitor Arthritis Disease Activity may be Associated With Cancer Progression: Results From an Observational Registry. *ACR Open Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):595-604. doi: 10.1002/acr.2.11181. Epub 2020 Oct 3.
- Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis.* 2020 Mar;79(3):332-338. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216109. Epub 2019 Sep 20.
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 20;39(36):4073-4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440. Epub 2021 Nov 1.
- Draghi A, Borch TH, Radic HD, et al. Differential effects of corticosteroids and anti-TNF on tumor-specific immune responses: implications for the management of irAEs. *Int J Cancer.* 2019 Sep 1;145(5):1408-1413. doi: 10.1002/ijc.32080. Epub 2019 Jan 7.
- Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed Death-Ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 1;36(28):2872-2878. doi: 10.1200/JCO.2018.79.0006. Epub 2018 Aug 20.
- Maslov DV, Tawagi K, Ke M, et al. Timing of steroid initiation and response rates to immune checkpoint inhibitors in metastatic cancer. *J Immunother Cancer.* 2021 Jul;9(7):e002261. doi: 10.1136/jitc-2020-002261.
- Drakaki A, Dhillion PK, Wakelee H, et al. Association of baseline systemic corticosteroid use with overall survival and time to next treatment in patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy in real-world US oncology practice for advanced non-small cell lung cancer, melanoma, or urothelial carcinoma. *Oncimmunology.* 2020 Oct 5;9(1):1824645. doi: 10.1080/2162402X.2020.1824645.
- De Giglio A, Mezquita L, Auclin E, et al. Impact of intercurrent introduction of steroids on clinical outcomes in advanced non-Small-Cell lung cancer (NSCLC) patients under immune-checkpoint inhibitors (ICI). *Cancers (Basel).* 2020 Sep 30;12(10):2827. doi: 10.3390/cancers12102827.
- Scott SC, Pennell NA. Early use of systemic corticosteroids in patients with advanced

- NSCLC treated with nivolumab. *J Thorac Oncol.* 2018 Nov;13(11):1771-1775. doi: 10.1016/j.jtho.2018.06.004. Epub 2018 Jun 20.
31. Riudavets M, Mosquera J, Garcia-Campelo R, et al. Immune-related adverse events and corticosteroid use for cancer-related symptoms are associated with efficacy in patients with non-small cell lung cancer receiving anti-PD-(L)1 blockade agents. *Front Oncol.* 2020 Sep 7;10:1677. doi: 10.3389/fonc.2020.01677. eCollection 2020.
32. Bruera S, Suarez-Almazor ME. The effects of glucocorticoids and immunosuppressants on cancer outcomes in checkpoint inhibitor therapy. *Front Oncol.* 2022 Aug 23;12:928390. doi: 10.3389/fonc.2022.928390. eCollection 2022.
33. Paderi A, Gambale E, Botteri C, et al. Association of Systemic Steroid Treatment and Outcome in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Real-World Analysis. *Molecules.* 2021 Sep 24;26(19):5789. doi: 10.3390/molecules26195789.
34. Petrelli F, Signorelli D, Ghidini M, et al. Association of Steroids use with Survival in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2020 Feb 27;12(3):546. doi: 10.3390/cancers12030546.
35. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol.* 2019 Aug 1;37(22):1927-1934. doi: 10.1200/JCO.19.00189. Epub 2019 Jun 17.
36. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer.* 2018 Sep 15;124(18):3706-3714. doi: 10.1002/cncr.31629. Epub 2018 Jul 5.
37. Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP, et al. Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. *RMD Open.* 2018 Aug 17;4(2):e000714. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000714. eCollection 2018.
38. Brynjarsdottir HB, Bjursten S, Levin M, et al. Successful Management of Checkpoint Inhibitor-Induced Arthritis With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs During Active Immune Checkpoint Inhibition Treatment. *J Rheumatol.* 2023 Sep;50(9):1195-1197. doi: 10.3899/jrheum.221182. Epub 2023 Apr 1.
39. Ford M, Sahbudin I, Filer A, et al. High proportion of drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine following its use in anti-PD-1-associated inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Dec 1;57(12):2244-2246. doi: 10.1093/rheumatology/key234.
40. Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, et al. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature.* 1984;312(5996):724-9. doi: 10.1038/312724a0.
41. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975 Sep;72(9):3666-70. doi: 10.1073/pnas.72.9.3666.
42. Micic D, Komaki Y, Alavanja A, et al. Risk of Cancer Recurrence Among Individuals Exposed to Antitumor Necrosis Factor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Gastroenterol.* 2019 Jan;53(1):e1-e11. doi: 10.1097/MCG.0000000000000865.
43. De Queiroz MJ, de Castro CT, Albuquerque FC, et al. Safety of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis in administrative health databases: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022 Aug 11;13:928471. doi: 10.3389/fphar.2022.928471. eCollection 2022.
44. Montfort A, Colacios C, Levade T, et al. The TNF Paradox in Cancer Progression and Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019 Jul 31;10:1818. doi: 10.3389/fimmu.2019.01818. eCollection 2019.
45. Bertrand F, Montfort A, Marcheteau E, et al. TNF blockade overcomes resistance to anti-PD-1 in experimental melanoma. *Nat Commun.* 2017 Dec 22;8(1):2256. doi: 10.1038/s41467-017-02358-7.
46. Perez-Ruiz E, Minute L, Otano I, et al. Prophylactic TNF blockade uncouples efficacy and toxicity in dual CTLA-4 and PD-1 immunotherapy. *Nature.* 2019 May;569(7756):428-432. doi: 10.1038/s41586-019-1162-y. Epub 2019 May 1.
47. Meyer N, Lusque A, Virazels M, et al. Triple combination of ipilimumab + nivolumab + anti-TNF in treatment naive melanoma patients: Final analysis of TICIMEL, a phase Ib prospective clinical trial. *Annals of Oncology.* 2022;33 (suppl_7): S356-S409. doi: 10.1016/annonc/annonc1059.
48. Montfort A, Filleron T, Virazels M, et al. Combining Nivolumab and Ipilimumab with Infliximab or Certolizumab in Patients with Advanced Melanoma: First Results of a Phase Ib Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2021 Feb 15;27(4):1037-1047. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3449. Epub 2020 Dec 3.
49. Hailemichael Y, Johnson DH, Abdel-Wahab N, et al. Interleukin-6 blockade abrogates immunotherapy toxicity and promotes tumor immunity. *Cancer Cell.* 2022 May 9;40(5):509-523.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2022.04.004. Epub 2022 May 9.
50. Weber JS, Muramatsu T, Hamid O, et al. Phase II trial of ipilimumab, nivolumab and tocilizumab for unresectable metastatic melanoma. *Annals of Oncology.* 2021;32 (suppl_5): S867-S905. doi:10.1016/annonc/annonc706.
51. Bass AR, Abdel-Wahab N, Reid PD, et al. Comparative safety and effectiveness of TNF inhibitors, IL6 inhibitors and methotrexate for the treatment of immune checkpoint inhibitor-associated arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jul;82(7):920-926. doi: 10.1136/ard-2023-223885. Epub 2023 Apr 5.
52. Ma VT, Lao CD, Fecher LA, Schiopu E. Successful use of secukinumab in two melanoma patients with immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthropathy. *Immunotherapy.* 2022 Jun;14(8):593-598. doi: 10.2217/imt-2021-0274. Epub 2022 Apr 13.
53. De La Fuente F, Belkhir R, Henry J, et al. Use of a bDMARD or tsDMARD for the management of inflammatory arthritis under checkpoint inhibitors: an observational study. *RMD Open.* 2022 Oct;8(2):e002612. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002612.
54. Murray K, Floudas A, Murray C, et al. First use of tofacitinib to treat an immune checkpoint inhibitor-induced arthritis. *BMJ Case Rep.* 2021 Feb 4;14(2):e238851. doi: 10.1136/bcr-2020-238851.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.07.2023/8.09.2023/13.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы № AAAA-A19-119021190148-3. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was published as part of scientific research topic № AAAA-A19-119021190148-3.

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

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

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

Систематический обзор молекулярных механизмов регуляции метаболизма мочевой кислоты в кишечнике человека

Коньшко Н.А.¹, Коньшко Г.С.²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

В обзоре представлены современные данные о прямых и опосредованных патогенетических взаимосвязях метаболизма пуриновых соединений с биохимическими процессами в клетках пищеварительной системы. Проведен комплексный анализ доступных современных публикаций за период с 2000 по 2022 г. в базах Scopus, PubMed, eLIBRARY, Google Scholar. Гипотеза, которая связывает патогенез гиперурикемии с «перегрузкой почек», предполагает, что заболевание может развиваться вследствие нарушения почечной экскреции при недостаточной элиминации мочевой кислоты (МК) через кишечник. Часть транспортных систем МК активно работает в гепато- и энтероцитах, что определяет ее образование и клиренс. Белки-переносчики МК подразделяют на две категории: транспортеры реабсорбции уратов и транспортеры экскреции уратов, их экспрессия регулируется факторами транскрипции, гормонами и метаболитами кишечной микрофлоры. Влияние микробиоты кишечника на метаболизм МК связано с ее участием в пуриновом обмене, разложении и элиминации МК с метаболитами кишечной флоры и подавлением подагрического воспаления и оценивается как новый терапевтический потенциал при подагре и гиперурикемии, позволяющий избежать повреждения почек и уrolитиаза.

Ключевые слова: мочевая кислота; белки-переносчики; гиперурикемия; подагра; микробиом; кишечник.

Контакты: Наталья Александровна Коньшко; Nkonyshko@yandex.ru

Для ссылки: Систематический обзор молекулярных механизмов регуляции метаболизма мочевой кислоты в кишечнике человека. Коньшко НА, Коньшко ГС. Современная ревматология. 2023;17(5):118–122. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-118-122

Molecular mechanisms regulating uric acid metabolism in the human intestine, systematic literature review

Konyshko N.A.¹, Konyshko G.S.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²Smolensk State Medical University, Smolensk

¹8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²28, Krupskaya Street, Smolensk 214019, Russia

This review presents recent data on direct and indirect pathogenetic relationships between metabolism of purine compounds and biochemical processes in cells of the digestive system. A comprehensive analysis of available modern publications for the period from 2000 to 2022 in the Scopus, PubMed, eLIBRARY, and Google Scholar databases was performed. The hypothesis linking the pathogenesis of hyperuricemia to “renal overload” suggests that the disease may develop due to impaired renal excretion with insufficient excretion of uric acid (UA) via the intestine. Some of the UA transport systems work actively in hepatocytes and enterocytes, which determines their formation and excretion. UA transporter proteins are divided into two categories: urate reabsorption transporters and urate excretion transporters; their expression is regulated by transcription factors, hormones, and metabolites of the intestinal microflora. The influence of intestinal microbiota on UA metabolism is associated with its involvement in purine metabolism, degradation and excretion of UA together with metabolites of intestinal flora, and suppression of gout inflammation, and is evaluated as a new therapeutic potential for gout and hyperuricemia to prevent renal damage and urolithiasis.

Keywords: uric acid; transporter proteins; hyperuricemia; gout; microbiome; gut.

Contact: Natalya Aleksandrovna Konyshko; nkonyshko@yandex.ru

For reference: Konyshko NA, Konyshko GS. Molecular mechanisms regulating uric acid metabolism in the human intestine, systematic literature review. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):118–122. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-118-122

Участие желудочно-кишечного тракта в пуриновом обмене

Мочевая кислота (МК) — конечный продукт катаболизма пуриносодержащих соединений. Концентрация МК поддерживается в динамическом балансе при участии почек и

органов желудочно-кишечного тракта (тонкого кишечника и печени) [1].

В норме у человека экскретируется около 1,5 г МК в сутки. В физиологических условиях две трети МК выводятся из организма почками, одна треть — через кишечник и не-

значительная часть — с желчью [2]. В последние годы приобрела популярность гипотеза «перегрузки почек», предполагающая, что гиперурикемия может развиваться вследствие нарушения почечной экскреции при недостаточной экскреции МК через кишечник. Как самый большой орган последний обладает значительным потенциалом для выведения МК и снижения нагрузки на почки [3].

Самые распространенные и клинически значимые расстройства синтеза и распада пуриновых нуклеотидов — хроническая гиперурикемия (ХГУ) и подагра. ХГУ страдает 11,7–35,1% взрослого населения, ее распространенность в последние десятилетия непрерывно увеличивается и повышается с возрастом. Заболеваемость подагрой в общей популяции варьируется от 0,13 до 10%. Под ХГУ понимают увеличение сывороточного уровня МК >6,0 мг/дл (360 мкмоль/л), независимо от половой принадлежности, возникающее вследствие избыточного синтеза и недостаточной экскреции МК. Подагра — хроническое заболевание, которое развивается в результате взаимодействия молекулярно-генетических факторов и внешних условий. Повышение содержания уратов в сыворотке крови (гиперурикемия) и отложение кристаллов урата натрия в органах и тканях запускают каскад воспалительных и фибротических процессов в слизистой оболочке, в гладкомышечных, паренхиматозных и эндотелиальных клетках, в том числе органов желудочно-кишечного тракта [4].

Транспорт МК в кишечнике

Установлено, что 25–60% общего содержания МК в сыворотке определяют белки-переносчики транспортеры МК, которые делятся на две категории [5]: 1) транспортеры реабсорбции уратов, включая транспортер анионов уратов 1 (URAT1), транспортер органических анионов (OAT) 4, транспортер глюкозы 9 (GLUT9), и 2) транспортеры экскреции уратов, среди которых OAT1, OAT3, транспортер уратов (UAT), белок множественной лекарственной устойчивости 4 (MRP4/ABCC4), ABCG2, натрий-зависимый фосфатный транспортный белок.

Часть транспортных систем МК активно работает в клетках органов желудочно-кишечного тракта, что определяет ее образование в печени и энтеральный клиренс [6].

Переносчики ABCG2 и SLC2A9 эпителиальных клеток кишечника участвуют в транспорте МК из сыворотки крови в просвет кишечника [7]. Ген *ABCG2* семейства G экспрессируется в клетках опухолевых линий печени, желудка, тонкого, толстого кишечника и молочной железы (белок резистентности к раку молочной железы BCRP). Ген *ABCG2* находится в локусе MIM138900 на 4q22 хромосоме и кодирует транспортер, связывающий МК [8]. *ABCG2* содержит один трансмембранный домен и один АТФ-связывающий домен. Ген, кодирующий белок ABCG2, расположен в участке восприимчивости к подагре хромосомы 4q и экспрессируется на апикальной мембране клеток кишечника, печени и почек [9]. Переносчик ABCG2 в норме обеспечивает экскрецию значительного количества МК через кишечник [10]. Ее концентрация в сыворотке крови повышена в популяции мышей с заблокированным геном *ABCG2* при гиперурикемии, индуцированной ингибитором уриказы оксонатом калия [11]. При этом скорость выведения МК через кишечник значительно снижается, а ее почечная экскреция компенсаторно увеличивается, что подтверждает важную роль ABCG2 в патогенезе гиперурикемии [12].

Экспрессия ABCG2 регулируется различными факторами транскрипции и гормонами [13]. Toll-подобный рецептор 4 и содержащие пуриновый домен инфламасома и фосфатидилинозитол 3-киназа протеинкиназа B (PI3K/Akt) регулируют экспрессию ABCG2 через белок PDZK1 на комплексах NT29 и Caco2 клеточных мембран [14]. Мутация гена ABCG2 оказывает наибольшее влияние на уровень экспрессии соответствующего белка-транспортера, интенсивность транспорта и концентрацию МК в сыворотке. Q141K и Q126K — это два варианта ABCG2, которые ассоциированы с гиперурикемией. Вариант Q141K вызывает снижение экскреции МК на 54% и почти полную потерю транспортной функции ABCG2 [15].

Мембранные комплексы гепатоцитов регулируют синтез и транспорт МК в кровотоке. Полноразмерная версия гена *SLC2A9-L* экспрессируется на базолатеральной мембране гепатоцитов и энтероцитов, на которой образуются и транспортируются ураты. Деактивация гена *SLC2A9* приводит к развитию тяжелой гиперурикемии. Транспортер SLC2A9 представляет собой переносчик МК, который участвует в ее реабсорбции [16]. Ген *SLC2A9* находится в хромосоме 4p человека и кодирует переносчик глюкозы GLUT9, который экспрессируется в печени, почках, тонком кишечнике и хондроцитах. В многочисленных исследованиях показано, что экспрессия SLC2A9 имеет сильную корреляцию с уровнем МК. Генетические вариации локуса *SLC2A9* многообразны, тесно коррелируют с подагрой следующие из них: rs4447863, rs737267, rs13129697, rs6449213, rs1014290, rs6449213, rs737267 и rs16890979. Мутация *SLC2A9* может быть основным фактором развития подагры [17].

SLC2A9 наиболее активно экспрессируется на верхней и базолатеральной мембранах эпителиальных клеток тощей и подвздошной кишок, что опосредует выведение МК через кишечник. В популяции мышей с заблокированным в клетках кишечника геном *SLC2A9* повышен уровень уратов в сыворотке крови. У мышей при отсутствии гена *SLC2A9* выявлены компоненты метаболического синдрома (гиперурикемия, артериальная гипертензия, гипергликемия, гиперлипидемия) [18].

Экспрессия рецептора нуклеарного фактора HNF4a может усиливать экспрессию SLC2A9 [19]. Рецептор PPAR γ является регулируемым лигандом фактором транскрипции, который участвует в процессах метаболизма, воспаления и онкогенеза. Активация PPAR γ может индуцировать экспрессию SLC2A9 в подвздошной и тощей кишках. Однако специфический механизм регуляции SLC2A9 в кишечной экскреции МК нуждается в дальнейшем изучении [20].

В кишечнике выявлены и другие переносчики МК. Экспрессия гена *SLC16A9* ассоциирована с концентрацией МК в сыворотке крови человека. Распространенная мутация rs2242206 в этом гене увеличивает риск гиперурикемии в условиях активации почечной экскреции, что позволяет предположить участие *SLC16A9* в кишечном пути выведения МК [21].

Белок SLC17A4 присутствует на апикальной мембране эпителиальных клеток тонкой кишки и транспортирует различные органические анионы, включая урат [22, 23].

Взаимодействие кишечной микрофлоры с переносчиками МК

Кишечная микрофлора оказывает регулирующее влияние на экспрессию переносчиков МК. Ансерин, производное карнозина, проявляет антигиперурикемический эффект, который взаимосвязан с увеличением количества клостридий и лактобацилл в кишечнике. Важно отметить, что ансерин-

опосредованная регуляция транспортеров МК ABCG2, URAT1 и GLUT9 зависит от кишечной флоры [24]. Экспрессия ABCG2 в кишечнике была значительно снижена при введении экстракта листьев гинкго билоба, что коррелировало с уменьшением популяций протеобактерий и деферрибактерий. Прямое влияние экстракта листьев гинкго билоба на экспрессию ABCG2 показано не было. Только обработка лизатами кала мышей, получавших препарат, значительно подавляла экспрессию ABCG2, что свидетельствует о роли кишечной флоры в регуляции экспрессии ABCG2 [25].

Кишечная микрофлора не только играет важную роль в иммунном гомеостазе кишечника, но и может регулировать транспорт МК посредством метаболитов. Исследования *in vitro*, на животных и крупномасштабные метагеномные исследования общегеномных ассоциаций (metagenome-genome-wide association studies, mgGWAS) продемонстрировали корреляцию генетических локусов человека, кодирующих переносчик МК SLC2A9 с микробиомом полости рта. Выявлена сильная связь экспрессии транспортера SLC2A9 с типами *Oribacterium* и *Lachnoanaerobaculum*, полученными со слизистой оболочки спинки языка человека. Корреляция состава микрофлоры полости рта и кала отмечена более чем у 45% обследованных. Наблюдалась также связь между геном SLC2A9, ассоциированным с микробиотой спинки языка, и обилием *Bifidobacterium animalis* в кишечнике [26].

Влияние кишечной микрофлоры на метаболизм пуринов

Существуют различия в представительстве кишечной флоры у пациентов с нарушением обменных процессов и здоровых людей [27, 28]. Влияние кишечной микрофлоры на развитие подагры связано в основном с ее участием в метаболизме пуринов. Метаболиты, продуцируемые кишечной флорой, способствуют элиминации МК и воздействуют на подагрическое воспаление [29, 30].

Некоторые симбиоты кишечника (*Lactobacillus*, *Pseudomonas*) содержат ферменты уриказу, аллантоиказу, аллантоиназу или уреазу, участвующие в расщеплении МК до аммиака и глиоксалево́й кислоты [31]. Под действием микрофлоры в кишечнике из МК образуются оксалат и глицин, донаторы углерода и азота [32]. Молочнокислые бактерии, выделенные из квашеной капусты, способны разлагать инозин и гуанозин, два ключевых промежуточных звена пуринового обмена [33]. Введение специфических штаммов бактерий эффективно снижает уровень МК в сыворотке крови крыс с гиперурикемией [34, 35].

Кишечная микрофлора может продуцировать низкомолекулярные соединения, которые влияют на метаболизм человека, например короткоцепочечные жирные кислоты, таурин, янтарную кислоту, липополисахариды, уксусную, масляную и пропионовую кислоты [36, 37]. При секвенировании 16S рРНК были продемонстрированы статистически значимые различия качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у больных подагрой и здоровых людей [38, 39]. С помощью метагеномного анализа показано уменьшение у пациентов с подагрой количества бактерий, продуцирующих бутират, способствующий кишечной экскреции МК [40, 41]. Содержание глюкозы, уксусной и масляной кислот в кале пациентов с подагрой отличается от такового в группе соматически здоровых [42, 43]. Указанные метаболиты обеспечивают энергетический обмен эпителиальных клеток кишечника, участвующих в элиминации МК [44, 45].

Метаболит кишечной микрофлоры SCFAs может регулировать функцию эпителиальных клеток кишечника, уменьшая воспалительную реакцию и поддерживая гомеостаз слизистой оболочки кишечника [46, 47]. Потребление пищевых волокон способствует увеличению содержания SCFAs и регулирует связанные с подагрой иммунные реакции [48, 49]. Рацион с высоким содержанием клетчатки ослабляет воспалительную реакцию, вызванную уратом натрия, за счет выработки SCFAs [50], что может уменьшить симптомы подагры [51, 52]. Биологические эффекты SCFAs проявляются в основном посредством активации рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), – GPR41, GPR43 и GPR109a в эпителиальных клетках кишечника [53, 54].

Кишечный метаболит бутират оказывает противовоспалительный эффект, взаимодействуя с GPR43 и GPR109a на макрофагах [55, 56]. В качестве ингибитора гистондиацетилазы бутират может уменьшать ацетилирование различных белков семейства сигнальных путей NF-κB, ограничивая тем самым высвобождение интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ2, ИЛ6, фактора некроза опухоли α и других провоспалительных факторов [57]. Уксусная кислота индуцирует каспазозависимый апоптоз нейтрофилов путем ингибирования пути NF-κB и способствует выработке ИЛ10, трансформирующего фактора роста β и аннексина A1, оказывающих противовоспалительное действие [58]. Указанные кишечные метаболиты играют важную роль в регуляции воспалительных реакций при подагре, возникающих в результате активации макрофагов и нейтрофилов [59].

Клинические перспективы изучения кишечного метаболизма МК

Кишечник является вторым по значимости органом выведения МК. В настоящее время ее элиминация из кишечника оценивается как новый путь для поиска диагностического и терапевтического потенциала при гиперурикемии и подагре, что может способствовать предотвращению повреждения почек и уролитиаза [60, 61]. Наиболее доступными и перспективными направлениями представляются лабораторные исследования и фармакологическое воздействие, направленные на транспортеры МК, кишечную микрофлору и ее метаболиты.

Про- и пребиотики, нормализующие состав кишечной микрофлоры, могут стать новым средством для профилактики и лечения подагры и гиперурикемии [62, 63].

Заключение

Таким образом, настоящий обзор продемонстрировал связь метаболизма МК с субклеточными структурами и микрофлорой кишечника в условиях нормы, ХГУ и подагры.

Гипотеза, которая связывает патогенез гиперурикемии с «перегрузкой почек» предполагает, что заболевание может развиваться вследствие нарушения почечной экскреции при недостаточной элиминации МК через кишечник.

Часть транспортных систем МК активно работает в гепато- и энтероцитах, что определяет ее образование и клиренс. Белки-переносчики МК делятся на две категории: транспортеры реабсорбции уратов и транспортеры экскреции уратов, их экспрессия регулируется факторами транскрипции, гормонами и метаболитами кишечной микрофлоры.

Влияние микробиоты кишечника на метаболизм МК обусловлено участием микрофлоры в пуриновом обмене, разложении МК, ее элиминации с метаболитами кишечной флоры и подавлении подагрического воспаления.

1. Keenan RT. The Biology of Urate. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Jun;50(3S):S2-S10. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.007.
2. Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, et al. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):652-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206191.
3. Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 10;17(1):98. doi: 10.1186/s13075-015-0609-2.
4. Елисеев МС, Выходец ИТ, Круглова ИВ и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. Современная ревматология. 2018;12(3):82-88. [Eliseev MS, Vykhodets IT, Kruglova IV, et al. Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):82-88. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-82-88
5. Nigam SK, Bhatnagar V. The systems biology of uric acid transporters: the role of remote sensing and signaling. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018 Jul;27(4):305-313. doi: 10.1097/MNH.0000000000000427.
6. Chen M, Lu X, Lu C, Shen N. Soluble uric acid increases PDZK1 and ABCG2 expression in human intestinal cell lines via the TLR4-NLRP3 inflammasome and PI3K/Akt signaling pathway. *Arthritis Res Ther*. 2018 Feb 7;20(1):20. doi: 10.1186/s13075-018-1512-4.
7. Fujita K, Ichida K. ABCG2 as a therapeutic target candidate for gout. *Expert Opin Ther Targets*. 2018 Feb;22(2):123-129. doi: 10.1080/14728222.2018.1420167. Epub 2017 Dec 28.
8. Toyoda Y, Mancikova A, Krylov V. Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort. *Cells*. 2019 Apr 18;8(4):363. doi: 10.3390/cells8040363.
9. Xu X, Li C, Zhou P, Jiang T. Uric Acid Transporters Hiding in the Intestine. *Pharm Biol*. 2016 Dec;54(12):3151-3155. doi: 10.1080/13880209.2016.1195847. Epub 2016 Aug 26.
10. Matsuo H, Takada T, Ichida K, et al. Common Defects of ABCG2, a High-Capacity Urate Exporter, Cause Gout: A Function-Based Genetic Analysis in a Japanese Population. *Sci Transl Med*. 2009 Nov 4;1(5):5ra11. doi: 10.1126/scitranslmed.3000237.
11. Huls M, Brown CDA, Windass AS, et al. The Breast Cancer Resistance Protein Transporter ABCG2 Is Expressed in the Human Kidney Proximal Tubule Apical Membrane. *Kidney Int*. 2008 Jan;73(2):220-5. doi: 10.1038/sj.ki.5002645. Epub 2007 Oct 31.
12. Maliepaard M, Scheffer GL, Faneyte IF, et al. Subcellular Localization and Distribution of the Breast Cancer Resistance Protein Transporter in Normal Human Tissues. *Cancer Res*. 2001 Apr 15;61(8):3458-64.
13. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, et al. Association of Three Genetic Loci With Uric Acid Concentration and Risk of Gout: A Genome-Wide Association Study. *Lancet*. 2008 Dec 6;372(9654):1953-61. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4. Epub 2008 Oct 1.
14. Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, et al. Identification of a Urate Transporter, ABCG2, With a Common Functional Polymorphism Causing Gout. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jun 23;106(25):10338-42. doi: 10.1073/pnas.0901249106. Epub 2009 Jun 8.
15. Chen M, Lu X, Lu C, et al. Soluble Uric Acid Increases PDZK1 and ABCG2 Expression in Human Intestinal Cell Lines via the TLR4-NLRP3 Inflammasome and PI3K/Akt Signaling Pathway. *Arthritis Res Ther*. 2018 Feb 7;20(1):20. doi: 10.1186/s13075-018-1512-4.
16. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 Is a Newly Identified Urate Transporter Influencing Serum Urate Concentration, Urate Excretion and Gout. *Nat Genet*. 2008 Apr;40(4):437-42. doi: 10.1038/ng.106. Epub 2008 Mar 9.
17. Merriman TR. An Update on the Genetic Architecture of Hyperuricemia and Gout. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:98. doi: 10.1186/s13075-015-0609-2
18. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, et al. Association of Three Genetic Loci With Uric Acid Concentration and Risk of Gout: A Genome-Wide Association Study. *Lancet*. 2008;372:1953-61. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4
19. DeBosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, et al. Early-Onset Metabolic Syndrome in Mice Lacking the Intestinal Uric Acid Transporter SLC2A9. *Nat Commun*. 2014 Aug 7;5:4642. doi: 10.1038/ncomms5642.
20. Prestin K, Wolf S, Feldtmann R, et al. Transcriptional Regulation of Urate Transporter Member SLC2A9 by Nuclear Receptor HNF4alpha. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Nov 1;307(9):F1041-51. doi: 10.1152/ajprenal.00640.2013. Epub 2014 Sep 10.
21. Berger J, Moller DE. The Mechanisms of Action of PPARs. *Annu Rev Med*. 2002;53:409-35. doi: 10.1146/annurev.med.53.082901.104018.
22. Phipps-Green AJ, Merriman ME, Topless R, et al. Twenty-Eight Loci That Influence Serum Urate Levels: Analysis of Association With Gout. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):124-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205877. Epub 2014 Sep 3.
23. Nakayama A, Matsuo H, Shimizu T, et al. A Common Missense Variant of Monocarboxylate Transporter 9 (MCT9/SLC16A9) Gene Is Associated With Renal Overload Gout, But Not With All Gout Susceptibility. *Hum Cell*. 2013 Dec;26(4):133-6. doi: 10.1007/s13577-013-0073-8. Epub 2013 Aug 29.
24. Xie QS, Zhang JX, Liu M, et al. Short-Chain Fatty Acids Exert Opposite Effects on the Expression and Function of P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein in Rat Intestine. *Acta Pharmacol Sin*. 2021 Mar;42(3):470-481. doi: 10.1038/s41401-020-0402-x. Epub 2020 Jun 17.
25. Liu X, Tong X, Zhu J, et al. Metagenome-Genome-Wide Association Studies Reveal Human Genetic Impact on the Oral Microbiome. *Cell Discov*. 2021 Dec 7;7(1):117. doi: 10.1038/s41421-021-00356-0.
26. Segata N, Haake SK, Mannon P, et al. Composition of the Adult Digestive Tract Bacterial Microbiome Based on Seven Mouth Surfaces, Tonsils, Throat and Stool Samples. *Genome Biol*. 2012 Jun 14;13(6):R42. doi: 10.1186/gb-2012-13-6-r42.
27. Liu X, Tong X, Zhu J, et al. Metagenome-Genome-Wide Association Studies Reveal Human Genetic Impact on the Oral Microbiome. *Cell Discov*. 2021 Dec 7;7(1):117. doi: 10.1038/s41421-021-00356-0.
28. Liu X, Lv Q, Ren H. The altered gut microbiota of high-purine-induced hyperuricemia rats and its correlation with hyperuricemia. *PeerJ*. 2020 Mar 6;8:e8664. doi: 10.7717/peerj.8664. eCollection 2020.
29. Pan L, Han P, Ma S. Abnormal metabolism of gut microbiota reveals the possible molecular mechanism of nephropathy induced by hyperuricemia. *Acta Pharm Sin B*. 2020 Feb;10(2):249-261. doi: 10.1016/j.apsb.2019.10.007. Epub 2019 Oct 30.
30. Guo Z, Zhang J, Wang Z. Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. *Sci Rep*. 2016 Feb 8;6:20602. doi: 10.1038/srep20602.
31. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019 May;569(7758):641-648. doi: 10.1038/s41586-019-1238-8. Epub 2019 May 29.
32. Hall JA, Bouladoux N, Sun CM, et al. Commensal DNA Limits Regulatory T Cell Conversion and Is a Natural Adjuvant of Intestinal Immune Responses. *Immunity*. 2008 Oct 17;29(4):637-49. doi: 10.1016/j.immuni.2008.08.009. Epub 2008 Oct 2.
33. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Nunez G. Gut Microbiota: Role in Pathogen Colonization, Immune Responses, and Inflammatory Disease. *Immunol Rev*. 2017 Sep;279(1):70-89. doi: 10.1111/imr.12567.
34. Xing SC, Meng DM, Chen Y, et al. Study on the Diversity of Bacteroides and Clostridium in Patients With Primary Gout. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Mar;71(2):707-15. doi: 10.1007/s12013-014-0253-5.
35. Shao T, Shao L, Li H, et al. Combined Signature of the Fecal Microbiome and Metabolome in Patients With Gout. *Front Microbiol*. 2017 Feb 21;8:268. doi: 10.3389/fmicb.2017.00268. eCollection 2017.
36. Szulinska M, Loniewski I, van Hemert S, et al. Dose-Dependent Effects of Multispecies Probiotic Supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) Level and Cardiometabolic Profile in Obese Postmenopausal Women: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2018 Jun 15;10(6):773. doi: 10.3390/nu10060773.
37. Garcia-Arroyo FE, Gonzaga G, Munoz-Jimenez I, et al. *PLoS One*. 2018 Aug 24;13(8):e0202901. doi: 10.1371/journal.pone.0202901. eCollection 2018.
38. Lin X, Shao T, Huang L, et al. Simiao Decoction Alleviates Gouty Arthritis by Modulating Proinflammatory Cytokines and the

- Gut Ecosystem. *Front Pharmacol.* 2020 Jun 24;11:955. doi: 10.3389/fphar.2020.00955. eCollection 2020.
39. Buzard J, Bishop C, Talbott JH. Recovery in Humans of Intravenously Injected Isotopic Uric Acid. *J Biol Chem.* 1952 May;196(1):179-84.
40. Crane JK. Role of Host Xanthine Oxidase in Infection Due to Enteropathogenic and Shiga-Toxigenic Escherichia Coli. *Gut Microbes.* 2013;4:388-91. doi: 10.4161/gmic.25584
41. Yun Y, Yin H, Gao Z, et al. Intestinal Tract Is an Important Organ for Lowering Serum Uric Acid in Rats. *PLoS One.* 2017 Dec 21;12(12):e0190194. doi: 10.1371/journal.pone.0190194. eCollection 2017.
42. Mendez-Salazar EO, Martinez-Nava GA. Uric Acid Extrarenal Excretion: The Gut Microbiome as an Evident Yet Understated Factor in Gout Development. *Rheumatol Int.* 2022 Mar;42(3):403-412. doi: 10.1007/s00296-021-05007-x. Epub 2021 Sep 29.
43. Ramazzina I, Costa R, Cendron L, et al. An Aminotransferase Branch Point Connects Purine Catabolism to Amino Acid Recycling. *Nat Chem Biol.* 2010 Nov;6(11):801-6. doi: 10.1038/nchembio.445. Epub 2010 Sep 19.
44. Li M, Yang D, Mei L, et al. Screening and Characterization of Purine Nucleoside Degrading Lactic Acid Bacteria Isolated From Chinese Sauerkraut and Evaluation of the Serum Uric Acid Lowering Effect in Hyperuricemic Rats. *PLoS One.* 2014 Sep 3;9(9):e105577. doi: 10.1371/journal.pone.0105577. eCollection 2014.
45. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the Gut Microbiota on Host Adiposity Are Modulated by the Short-Chain Fatty-Acid Binding G Protein-Coupled Receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Oct 28;105(43):16767-72. doi: 10.1073/pnas.0808567105. Epub 2008 Oct 17.
46. Hsu YJ, Chiu CC, Li YP, et al. Effect of Intestinal Microbiota on Exercise Performance in Mice. *J Strength Cond Res.* 2015 Feb;29(2):552-8. doi: 10.1519/JSC.0000000000000644.
47. Guo Z, Zhang J, Wang Z, et al. Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients From Healthy Humans. *Sci Rep.* 2016 Feb 8;6:20602. doi: 10.1038/srep20602.
48. Chu Y, Sun S, Huang Y, et al. Metagenomic Analysis Revealed the Potential Role of Gut Microbiome in Gout. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2021 Aug 9;7(1):66. doi: 10.1038/s41522-021-00235-2.
49. Nieuwdorp M, Gilijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the Microbiome in Energy Regulation and Metabolism. *Gastroenterology.* 2014 May;146(6):1525-33. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.008. Epub 2014 Feb 19.
50. Tremaroli V, Backhed F. Functional Interactions Between the Gut Microbiota and Host Metabolism. *Nature.* 2012 Sep 13;489(7415):242-9. doi: 10.1038/nature11552.
51. Macia L, Tan J, Vieira AT, et al. Metabolite-Sensing Receptors GPR43 and GPR109A Facilitate Dietary Fibre-Induced Gut Homeostasis Through Regulation of the Inflammation. *Nat Commun.* 2015 Apr 1;6:6734. doi: 10.1038/ncomms7734.
52. Kim M, Qie Y, Park J, Kim CH. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe.* 2016 Aug 10;20(2):202-14. doi: 10.1016/j.chom.2016.07.001. Epub 2016 Jul 28.
53. Vieira AT, Galvao I, Macia LM, et al. Dietary Fiber and the Short-Chain Fatty Acid Acetate Promote Resolution of Neutrophilic Inflammation in a Model of Gout in Mice. *J Leukoc Biol.* 2017 Jan;101(1):275-284. doi: 10.1189/jlb.3A1015-453RRR. Epub 2016 Aug 5.
54. Lyu LC, Hsu CY, Yeh CY, et al. A Case-Control Study of the Association of Diet and Obesity With Gout in Taiwan. *Am J Clin Nutr.* 2003 Oct;78(4):690-701. doi: 10.1093/ajcn/78.4.690.
55. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. *Adv Immunol.* 2014;121:91-119. doi: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9.
56. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, et al. Activation of Gpr109a, Receptor for Niacin and the Commensal Metabolite Butyrate, Suppresses Colonic Inflammation and Carcinogenesis. *Immunity.* 2014 Jan 16;40(1):128-39. doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.007. Epub 2014 Jan 9.
57. Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, et al. Suppressive Effect of Short-Chain Fatty Acids on Production of Proinflammatory Mediators by Neutrophils. *J Nutr Biochem.* 2011 Sep;22(9):849-55. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.07.009. Epub 2010 Dec 16.
58. Puertollano E, Kolida S, Yaqoob P. Biological Significance of Short-Chain Fatty Acid Metabolism by the Intestinal Microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014 Mar;17(2):139-44. doi: 10.1097/MCO.0000000000000025.
59. Елисеев МС, Харламова ЕН, Желябина ОВ, Лила АМ. Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть I: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2022;16(5):7-12. [Eliseev MS, Kharlamova EN, Zhelyabina OV, Lila AM. Microbiota as a new pathogenetic factor in the development of chronic hyperuricemia and gout. Part I: the current state of the problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(5):7-12. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-7-12
60. Kim JK, Choi MS, Kim JY, et al. Ginkgo Biloba Leaf Extract Suppresses Intestinal Human Breast Cancer Resistance Protein Expression in Mice: Correlation With Gut Microbiota. *Biomed Pharmacother.* 2021 Aug;140:111712. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111712. Epub 2021 May 16.
61. Елисеев МС, Харламова ЕН, Желябина ОВ, Лила АМ. Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть 2: терапия подагры и кишечная микробиота. Современная ревматология. 2022;16(6):7-11. [Eliseev MS, Kharlamova EN, Zhelyabina OV, Lila AM. Microbiota as a new pathogenetic factor in the development of chronic hyperuricemia and gout. Part 2: gout therapy and the gut microbiota. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(6):7-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-7-11
62. Fujita K, Yamada H, Iijima M, Ichida K. Electrochemical analysis of uric acid excretion to the intestinal lumen: Effect of serum uric acid-lowering drugs and 5/6 nephrectomy on intestinal uric acid levels. *PLoS One.* 2019 Dec 31;14(12):e0226918. doi: 10.1371/journal.pone.0226918. eCollection 2019.
63. Wang J, Chen Y, Zhong H, et al. The Gut Microbiota as a Target to Control Hyperuricemia Pathogenesis: Potential Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(14):3979-3989. doi: 10.1080/10408398.2021.1874287. Epub 2021 Jan 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.08.2023/15.09.2023/20.09.2023

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

Конышко Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6547-9425>

Конышко Г.С. <https://orcid.org/0009-0002-1915-1127>

Мультиморбидность при остеоартрите и плейотропные эффекты симптоматических средств замедленного действия.

Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов

Мазуров В.И.¹, Ли́ла А.М.^{2,3}, Алексеева Л.И.^{2,3}, Баймухамедов Ч.Т.⁴, Исаева Б.Г.⁵,
Искра Д.А.⁶, Каримов М.Ю.⁷, Мирахмедова Х.Т.⁸, Мкртумян А.М.⁹, Набиева Д.А.¹⁰,
Наумов А.В.¹¹, Ткачева О.Н.¹¹, Трофимов Е.А.¹, Хохлова М.Н.¹²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии
им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия не-
прерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴Центр болезней суставов,
Шымкент; ⁵НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы;
⁶ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;
^{7,8,10}Ташкентская медицинская академия, Ташкент; ⁹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-
стоматологический университет», Москва; ¹¹Российский геронтологический научно-клинический центр
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва; ¹²ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации,
восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения Москвы», филиал № 1 Клиника
спортивной медицины, Москва

¹Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1; ⁴Республика Казахстан, 160013, Шымкент,
ул. Сасбукаева, 32А; ⁵Республика Казахстан, 050012, Алматы, ул. Толе Би, 94; ⁶Россия, 194044,
Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ^{7,8,10}Республика Узбекистан, 100109, Ташкент, ул. Фараби, 2;

⁹Россия, 127006, Москва, Долгоруковская ул., 4; ¹¹Россия, 129226, Москва, 1-я Леонова ул., 16;

¹²Россия, Москва, 105120, ул. Земляной Вал, 53

В последние десятилетия во всем мире наблюдается увеличение распространенности остеоартрита (ОА) — одного из самых инвалидирующих заболеваний, являющегося значительным бременем для общества. В рамках международного мультидисциплинарного совещания эксперты разных специальностей (ревматологи, неврологи, эндокринологи, гериатры, реабилитологи, травматологи-ортопеды) из России, Узбекистана и Казахстана указали на важность индивидуализированного подхода к пациентам с ОА с учетом коморбидных заболеваний, выделили наиболее актуальные и распространенные клинические фенотипы ОА, обсудили хорошо известные симптом- и структурно-модифицирующие эффекты комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата, а также новые данные о дополнительных (плейотропных) свойствах этих препаратов, которые могут оказывать благоприятное влияние на течение коморбидных заболеваний. В резолюции совета экспертов суммированы результаты обсуждений и выделены вопросы, важные для дальнейшей разработки терапевтических подходов и рекомендаций по ведению таких пациентов.

Ключевые слова: остеоартрит; мультиморбидность; плейотропные эффекты; глюкозамин; хондроитин сульфат; фенотип; Терафлекс.

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

Для ссылки: Мазуров ВИ, Ли́ла АМ, Алексеева ЛИ., Баймухамедов ЧТ, Исаева БГ, Искра ДА, Каримов МЮ, Мирахмедова ХТ, Мкртумян АМ, Набиева ДА, Наумов АВ, Ткачева ОН, Трофимов ЕА, Хохлова МН. Мультиморбидность при остеоартрите и плейотропные эффекты симптоматических средств замедленного действия. Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов. Современная ревматология. 2023;17(5):123–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-123-131

**Multimorbidity in osteoarthritis and pleiotropic effects of slow-acting symptomatic drugs.
Resolution of the multidisciplinary International Expert Council
Mazurov V.I.¹, Lila A.M.^{2,3}, Alekseeva L.I.^{2,3}, Baymukhamedov Ch.T.⁴, Isaeva B.G.⁵,**

**Iskra D.A.⁶, Karimov M.Yu.⁷, Mirakhmedova H.T.⁸, Mkrtumyan A.M.⁹, Nabieva D.A.¹⁰,
Naumov A.V.¹¹, Tkacheva O.N.¹¹, Trofimov E.A.¹, Khokhlova M.N.¹²**

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Center of Joint Diseases, Shymkent;

⁵Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty; ⁶Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg; ^{7,8,10}Tashkent Medical Academy, Tashkent; ⁹Moscow State Medical Dentistry University, Moscow; ¹¹Russian Gerontological Research Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹²Moscow Centre for Research and Practice in

Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Healthcare Department, Moscow
¹⁴¹, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; ^{234A}, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

^{32/1}, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ^{432A}, Sasbukaeva Street, Shymkent 160013, Kazakhstan; ⁵⁹⁴, Tole Bi Street, Almaty 050012, Kazakhstan; ⁶⁶, Akademik Lebedev Street, St. Petersburg 194044, Russia; ^{7,8,10,2}, Farabi Street, Tashkent 100109, Uzbekistan; ⁹⁴, Dolgorukovskaya Street, Moscow 127006, Russia;

¹¹¹⁶, Ist Leonova Street, Moscow 129226, Russia; ¹²⁵³, Zemlyanoy Val Street, Moscow 105120, Russia

In recent decades, the prevalence of osteoarthritis (OA), one of the most disabling diseases, has increased worldwide, which imposes a significant burden on society. At the international multidisciplinary meeting, experts of various specialties (rheumatology, neurology, endocrinology, geriatrics, rehabilitation, traumatology and orthopedics) from Russia, Uzbekistan, and Kazakhstan discussed the importance of an individualized approach to the treatment of patients with OA, taking into account comorbidities, identified the most important and common clinical phenotypes of the disease, discussed known symptom- and structure-modifying effects of a combination of glucosamine and chondroitin sulfate, and new data on additional (pleiotropic) effects of these drugs that may have a positive impact on the course of comorbid diseases and conditions. The resolution of the Expert Council summarizes the results of the discussion and focuses on issues that are important for the further development of therapeutic approaches and recommendations for the management of such patients.

Keywords: osteoarthritis; multimorbidity; pleiotropic effects; glucosamine; chondroitin sulfate; phenotype; Theraflex.

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

For reference: Mazurov VI, Lila AM, Alekseeva LI, Baymukhamedov ChT, Isaeva BG, Iskra DA, Karimov MYu, Mirakhmedova HT, Mkrtumyan AM, Nabieva DA, Naumov AV, Tkacheva ON, Trofimov EA, Khokhlova MN. Multimorbidity in osteoarthritis and pleiotropic effects of slow-acting symptomatic drugs. Resolution of the multidisciplinary International Expert Council. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):123–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-123-131

Целью международного мультидисциплинарного совещания экспертов являлась оценка распространенности и особенностей течения остеоартрита (ОА) при наличии сочетанной патологии с точки зрения мультидисциплинарного подхода (влияние метаболического синдрома, эндокринных, сердечно-сосудистых, неврологических и других заболеваний, в том числе в пожилом возрасте) для создания алгоритмов индивидуальных подходов к лечению и прогноза при различных фенотипах ОА. Кроме того, в задачи экспертов входило определение современной стратегии фармакотерапии ОА у пациентов с коморбидными заболеваниями, учитывая возможные дополнительные эффекты наиболее часто применяемых симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), таких как глюкозамин (ГА) и хондроитина сульфат (ХС).

ОА — одно из самых распространенных заболеваний. Согласно современным представлениям, ОА характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Фактически это заболевание всего организма, в основе которого лежит системное воспаление низкой интенсивности, свойственное и другим патологиче-

ским состояниям, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД2).

По разным оценкам, ОА страдает приблизительно 10–16% населения планеты, при этом число заболевших ОА в мире с 1990 по 2019 г. выросло на 48% [1]. Ежегодно в Российской Федерации диагноз ОА впервые устанавливается более чем 600 тыс. пациентов, но эти данные не позволяют корректно оценить его распространенность, поскольку не все больные обращаются за медицинской помощью [2]. Результаты эпидемиологического исследования, проведенного сотрудниками ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», показали, что ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения России старше 18 лет [3].

Фенотипы ОА

Клиническая гетерогенность ОА является одной из основных причин получения разных результатов во многих клинических исследованиях и обосновывает необходимость разработки персонализированных терапевтических подходов [4]. В последнее время исследования в области ОА сосредоточены на изучении его молекулярных и клинических фенотипов, которые могут различаться по этиологическим факторам, патологическим путям развития, скорости про-

грессирования поражения и т. д. Выделение и характеристика различных фенотипов ОА, т. е. дифференциация пациентов в зависимости от преобладающего механизма развития болезни, могут служить основой для разработки тактики лечения, позволяя перейти от недостаточно эффективной симптоматической к более эффективной болезнью-модифицирующей терапии, а также разрабатывать профилактические подходы на базе фенотипически детерминированных факторов риска [5].

В процессе обсуждения эксперты пришли к согласию в определении основных клинических фенотипов: *метаболического, воспалительного, посттравматического, микрокристаллического, остеопоротического и смешанного*.

Метаболический синдром, СД, ССЗ и ОА. Метаболический фенотип ОА

ОА и СД2 часто сосуществуют вследствие их высокой распространенности и общих факторов риска. До половины пациентов с СД2 (29–47%) имеют ту или иную форму артрита, наиболее часто ОА [6, 7]. В крупном метаанализе, включающем 49 эпидемиологических исследований с общим числом участников более 1,1 млн, показано повышение риска развития ОА у пациентов с СД2 по сравнению с популяцией без СД2: относительный риск (ОР) — 1,46 (95% доверительный интервал, ДИ 1,08–1,96) [6].

Кроме того, СД2 является независимым фактором риска развития тяжелого ОА. Так, частота эндопротезирования при наличии СД2 оказалась почти в 3 раза выше, чем при его отсутствии: соответственно 17,7 (95% ДИ 9,4–30,2) и 5,3 (95% ДИ 4,1–6,6) на 1000 человеко-лет ($p=0,001$) [8]. При этом как краткосрочные, так и отдаленные результаты операций у пациентов с СД2 намного хуже. Известно, что любые хирургические вмешательства у пациентов с СД2 ассоциированы с повышенным риском послеоперационных инфекций и летальности [9].

В связи с очевидной взаимосвязью ОА с метаболическим синдромом и СД2 изучение причин и механизмов патогенеза этих заболеваний является весьма актуальным [10]. Известно, что биомеханические свойства хрящевой ткани в значительной степени зависят от состава внеклеточного матрикса. Существуют доказательства того, что метаболические нарушения, связанные с СД, также изменяют и состав внеклеточного матрикса хряща. Исследования на животных моделях СД показали, что при нарушении обмена глюкозы происходит снижение выработки коллагена в хрящевой и костной ткани на 48–54% [11, 12] и повышение катаболизма протеогликанов (ПТГ) и гликозаминогликанов (ГАГ): активность ферментов, разрушающих ГАГ у мышей с экспериментальным СД была увеличена примерно в 3–10 раз по сравнению с группой контроля без СД [13].

Особенно важен вклад ожирения в развитие и быстрое прогрессирование ОА. Несомненны биомеханические эффекты лишнего веса (повышение нагрузки на сустав и связочный аппарат) при прямохождении. Кроме того, ожирение имеет хорошо известные метаболические последствия, которые усугубляют течение ОА [14]. К ним относится повышенная продукция воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, фактор некроза опухоли α (ФНО α), и адипокинов (например, лептина и резистина), которые способствуют развитию воспаления и могут ускорить прогрессирование ОА [15].

Снижение физической активности при ОА связано с выраженностью симптомов и уже само по себе ассоциируется с повышением риска ССЗ и смертности. За последнее десятилетие в ряде обсервационных исследований установлено, что пациенты с ОА подвержены повышенному риску преждевременной смерти по сравнению с общей популяцией. Метаанализ данных эпидемиологических исследований показал наличие значимой ассоциации ОА с увеличением общей смертности (ОР 1,18; 95% ДИ 1,08–1,28) и смертности от ССЗ (ОР 1,21; 95% ДИ 1,10–1,34). Риск смерти оказался выше для исследований, проведенных в Европе, при генерализованном ОА и у пациентов с рентгенологически подтвержденным диагнозом ОА [16].

Особенности ведения пациентов с ОА в геронтологической практике. Остеопоротический фенотип ОА

ОА у пациентов пожилого и старческого возраста является не только распространенным, но и одним из главных заболеваний, влияющих на продолжительность активной жизни, ее качество, появление зависимостей и потерю автономности [17]. Кроме того, в недавно опубликованном метаанализе установлено, что при наличии постоянной боли ОА на 35–37% увеличивает общую смертность [18]. Немаловажно, что ОА — одна из причин развития старческой астении [19, 20], которая приводит к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, к утрате автономности и смерти [21]. Считается, что старческая астения — частое осложнение тяжелых стадий ОА [22] и эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов [23]. Синдром падений и саркопении также служат серьезными причинами снижения качества и продолжительности жизни в популяции старше 60 лет [24, 25].

У пациентов старших возрастных групп ОА нередко сочетается с остеопорозом, что выделяется многими авторами как «остеопоротический фенотип ОА». Такое сочетание взаимно усиливает прогрессирование обоих заболеваний и требует комплексного подхода к лечению [26]. Выделение остеопоротического фенотипа ОА послужило стимулом для проверки в клинических исследованиях антиостеопоротической терапии (бисфосфонаты, кальцитонин, стронция ранелат) [27].

Воспалительный фенотип ОА

Для воспалительного фенотипа ОА характерен синовит как проявление локализованного, более тяжелого и выраженного воспалительного процесса в суставе. Такие пациенты могут быть идентифицированы с помощью методов визуализации и определения сывороточных биомаркеров [28, 29]. Воспаление синовиальной оболочки связано с прогрессирующей недостаточностью сустава, и у некоторых пациентов с ОА противовоспалительная терапия может способствовать сохранению структуры хряща. Выделение воспалительного фенотипа ОА стало основанием для проведения клинических исследований, направленных на изучение эффективности генно-инженерных биологических препаратов (антител к ФНО α и др.) в лечении ОА [27, 30].

Посттравматический фенотип ОА

Травма сустава является существенным фактором риска развития ОА. Повреждение суставного хряща может происходить как сразу, так и через несколько лет после травмы.

Даже при восстановлении биомеханики сустава (фиксация внутрисуставных переломов, реконструкция поврежденных связок) частота развития посттравматического ОА (ПТОА) варьируется от 20 до 50% и более [31]. ПТОА поражает более молодых пациентов и характеризуется довольно быстрым прогрессированием.

В последнее время активно изучается роль воспаления в патогенезе ПТОА [32, 33]. В развитии ПТОА задействованы молекулярные и клеточные механизмы. Особенности воспалительной реакции после травмы подчеркивают ее роль в формировании ПТОА: признаки воспаления выявляются в ранние сроки после повреждения сустава, характерно низкоинтенсивное воспаление; оно может развиваться даже в отсутствие нестабильности сустава после травмы; степень/тяжесть первоначальной травмы влияет на выраженность синовита, который способствует дальнейшему повреждению хряща и является модифицируемым проявлением ПТОА.

После травмы все ткани сустава вовлечены в воспалительный процесс, поэтому его развитие могут поддерживать различные типы клеток. Синовиальная оболочка, суставной хрящ и субхондральная кость реагируют на травму изменением метаболической активности и экспрессии провоспалительных белков, отмечается подавление синтеза коллагена и ПТГ в суставном хряще. Оставшиеся жизнеспособные хондроциты отвечают на травму повышенной синтетической активностью и сверхэкспрессией матриксных металлопротеиназ и провоспалительных медиаторов, что приводит к деструкции хрящевого матрикса [34]. Ранняя хондропротекторная терапия может замедлить процесс апоптоза хондроцитов, который развивается как непосредственно в результате травмы, так в более поздние сроки вследствие воспаления [35].

Микрокристаллический фенотип ОА

Здоровый суставной хрящ устойчив к минерализации внеклеточного матрикса. Эта резистентность обеспечивается за счет синтеза ингибиторов кальцификации и поддержания суставных хондроцитов в зрелом состоянии, без гипертрофической дифференциации. Потеря ПТГ, которая часто наблюдается на самых ранних стадиях ОА, способствует кальцификации суставного хряща, так как ПТГ являются мощными ингибиторами минерализации [36]. Предполагается, что кальцификация — раннее явление, возникающее до начала разрушения хряща. Частота обнаружения кристаллов пирофосфата кальция увеличивается на поздней стадии ОА, в то же время кристаллы основных фосфатов кальция (гидроксиапатита и др.) чаще выявлялись на более ранней стадии болезни, что, по мнению исследователей, указывает на их участие в развитии заболевания [37]. Образование кальций-содержащих кристаллов — активный, высокорегулируемый и сложный биологический процесс, который инициируется хондроцитами и модифицируется генетическими факторами, нарушением регуляции митохондриальной функции, воспалением и активацией специфических клеточных сигнальных путей. Кристаллы запускают ответные реакции в хондроцитах, фибробластах и макрофагах, что приводит к воспалению, гибели клеток и катаболизму хряща [38]. Было показано, что кристаллы кальция создают реальное микрокристаллическое «напряжение» для хондроцитов и синовиоцитов, активируя хондроциты так же, как и ранее известные и хорошо описанные механические, окислительные или биохимические виды стресса при ОА [39].

Смешанный фенотип ОА

Данный фенотип был выделен в связи с возможностью сочетания нескольких фенотипов ОА у одного пациента.

Место SYSADOA в лечении ОА, согласно текущим рекомендациям

Современные рекомендации по лечению ОА предполагают комплексное, системное ведение пациента. В сентябре 2021 г. были утверждены клинические рекомендации (КР) Минздрава России по диагностике и лечению ОА коленных и тазобедренных суставов [40, 41], в создании которых принимали участие специалисты трех ассоциаций: травматологи-ортопеды, ревматологи и реабилитологи. КР описывают комплекс немедикаментозных и медикаментозных средств для болезней-модифицирующего и симптоматического лечения пациента. Однако в них недостаточно освещены вопросы диагностики и консервативных методов терапии, хотя и представлены основные группы лекарственных средств, применяемых в настоящее время.

Начиная с самых ранних стадий ОА, рекомендовано в качестве средств базисной терапии на длительный срок назначать ГА, ХС и их комбинацию. Российские эксперты заключают, что для структурно-модифицирующего действия этих препаратов продолжительность лечения должна составлять не менее 2 лет. В КР подчеркивается, что, в отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), после прекращения лечения препараты ГА и ХС могут демонстрировать эффект последействия в течение 2–4 мес. При достижении требуемого уровня анальгезии на фоне приема ГА и ХС доза НПВП может быть снижена, что приводит к уменьшению частоты связанных с их назначением неблагоприятных явлений. Если клинический эффект после 3 мес лечения ГА и ХС отсутствует, то такая терапия должна быть прекращена [40, 41]. Остаются нерешенными вопросы, касающиеся сочетанной терапии ОА и сопутствующих (коморбидных) заболеваний, которые имеются у большинства пациентов с ОА, возможности уменьшения полипрагмазии, снижения риска лекарственных взаимодействий, а также недостаточной приверженности терапии.

В Европейских клинических согласительных рекомендациях ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) назначение пероральных форм ГА и/или ХС рассматривается как первый шаг в лечении ОА. Неомыляемые соединения сои и авокадо упоминаются в качестве возможной альтернативы ГА и ХС [42]. Специалисты США изменили свой подход к ведению пациентов с ОА: ХС рекомендован при ОА суставов кистей [43].

Чтобы найти консенсус между основными клиническими рекомендациями в России, Европе и США, в 2019 г. был проведен международный совет экспертов. Было отмечено, что применение комбинации ГА и ХС имеет преимущества перед монотерапией этими препаратами. Эксперты определили, что оптимальными терапевтическими дозами являются 800–1200 мг/сут ХС и 1500 мг/сут ГА [44].

Необходимо отметить, что ни одна из международных ассоциаций не выделяет возможность применения парентеральных SYSADOA для лечения ОА. Очевидно, что достичь структурно-модифицирующего эффекта при помощи парентеральных средств невозможно из-за ограниченного по длительности курса инъекций, и в наших странах такие препараты применяются в качестве альтернативы на первоначальном этапе лечения ОА.

Современный взгляд на фармакодинамику ГА и ХС

Классические представления о механизме действия ГА и ХС предполагают их участие в синтезе соединительной ткани, предотвращении процессов разрушения хряща и стимулировании регенерации хрящевой ткани, т. е. антикатаболический и анаболический эффекты. Было установлено, что введение экзогенного ГА стимулирует продукцию ГАГ и ПТГ в хрящевой ткани, замедляет деградацию агрекана, проявляет собственное умеренное противовоспалительное действие за счет подавления синтеза ИЛ1 β . На животных моделях было показано структурно-модифицирующее действие препарата (уменьшение повреждения хряща). В свою очередь, ХС увеличивает синтез коллагена II типа, ГАГ и ПТГ хрящевого матрикса хондроцитами, ингибирует синтез эластазы и гиалуронидазы, матриксных металлопротеиназ, стимулирует образование гиалуроновой кислоты синовиальными клетками, поддерживая вязкость синовиальной жидкости. ХС подавляет воспалительный процесс, ингибируя ядерный фактор NF- κ B, снижая синтез провоспалительных медиаторов и ферментов катаболизма. ХС влияет и на субхондральную кость при ОА, ингибируя выработку циклооксигеназы (ЦОГ) 2, простагландина E₂ (ПГЕ₂) и металлопротеиназ, уменьшает процессы резорбции субхондральной кости, подавляя экспрессию RANKL и активируя синтез остеопротегерина [45].

Клинически эти эффекты проявляются анальгетическим действием [46] и улучшением функции суставов, а при инструментальной визуализации может отмечаться замедление прогрессирования структурных изменений хряща [47]. В недавнем крупном наблюдательном исследовании с участием 1102 пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов, длительно использовавших комбинированный препарат ГА и ХС (Терафлекс®), продемонстрированы существенное снижение не только выраженности боли, но и потребности пациентов в регулярном или периодическом применении НПВП, а также хорошие показатели безопасности такой терапии [48].

Помимо данных о классических эффектах ГА и ХС в тканях сустава (благоприятное действие на хрящевую и соединительную ткань, субхондральную кость), имеются сведения и об их внесуставном действии.

SYSADOA: возможные дополнительные эффекты ХС и ГА у пациентов с ОА и коморбидными заболеваниями

На сегодняшний день опубликованы данные о том, что лечение ОА базисными SYSADOA (ХС) может сопровождаться снижением кардиоваскулярного риска. В недавнем исследовании случай-контроль было оценено 23 585 случаев острого инфаркта миокарда (ОИМ) и 117 405 пациентов группы контроля. Применение ХС сопровождалось снижением риска развития ОИМ на 43% (скорректированное отношение шансов, ОШ 0,57; 95% ДИ 0,46–0,72). При этом применение ГА не было связано ни с повышением, ни с уменьшением риска развития ОИМ (скорректированное ОШ 0,86; 95% ДИ 0,66–1,08) [49].

В настоящее время установлено, что системное воспаление играет существенную роль в формировании и повреждении атеросклеротических бляшек и развитии сердечно-сосудистых осложнений [50–52], а также в нарушении липидного обмена у пациентов с избыточной массой тела или ожирением [53]. Подтверждением этой концепции яв-

ляется повышение в крови у больных с ишемической болезнью сердца уровня маркеров этого патологического процесса: СРБ, ИЛ6, ФНО α , фибриногена, молекул адгезии и др. [54–56]. В связи с этим влияние ГА и ХС на уровень маркеров системного воспаления может способствовать снижению сердечно-сосудистого риска. Как было показано, ХС ингибирует факторы воспаления, связанные с NF- κ B, что в конечном счете снижает активность ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α и ПГЕ₂, а также экспрессию ЦОГ2 [57, 58]. А в недавнем исследовании NHANES, в котором приняли участие почти 10 тыс. взрослых в возрасте 25 лет и старше, применение ГА и ХС было связано со значительным уменьшением уровня СРБ [59, 60].

Современные данные говорят о том, что метаболический синдром и низкоинтенсивное воспаление ассоциированы с нарушением состава и функции кишечного микробиома [61, 62]. Консенсус экспертов ESCO пришел к заключению, что благоприятное влияние ГА и ХС на кишечный микробиом (увеличение доли микроорганизмов, ассоциированных со снижением уровня воспаления) может быть одним из факторов, снижающих риск развития и прогрессирования ОА, особенно у пожилых пациентов с метаболическим синдромом при использовании ряда лекарств. ГА и ХС оказывают терапевтическое действие при ОА, в том числе за счет пребиотического влияния на состав микрофлоры, а различия в терапевтическом ответе на терапию ГА и ХС могут быть связаны с различиями в индивидуальном составе микробиоты [63].

Появляется все больше данных о роли ПТГ и ГАГ в физиологических процессах эндотелия и развитии атеросклероза. ХС относится к наиболее распространенным ГАГ гликокаликса, покрывающего эндотелий сосудов и регулирующего физиологические процессы эндотелия, такие как фильтрация жидкости и макромолекул, сосудистый тонус, гемостаз, миграция нейтрофилов [64]. Таким образом, одно из действий ХС связано со стабилизацией функции эндотелия. Также было высказано предположение, что ПТГ и ГАГ в гликокаликсе играют определенную роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза [65]. Так, в эксперименте установлено, что ХС непосредственно прикрепляется к атероматозной бляшке, резко уменьшая ее размер, подавляет действие ФНО α , способствует заживлению повреждения эндотелия, уменьшает количество моноцитов и дифференцировку макрофагов в пенистые клетки [66].

Особенности выбора перорального препарата ГА и ХС

На данный момент рынка России, Европы и США изобилуют средствами, которые содержат ХС, ГА, коллаген, экстракты босвеллии, сои и другие действующие вещества, в целом направленные на лечение симптомов ОА. Однако данные продукты имеют очень широкую вариативность по уровню качества, регистрационному статусу (лекарственное средство/БАД) и форме выпуска (таблетки, капсулы, порошки). Как признают эксперты в Европе, повсеместно существует недостаток средств высокого качества с лекарственным статусом [42].

При выборе лекарственной формы препарата клиницист должен учитывать современные данные об особенностях фармакокинетики ГА и ХС. Так, известно, что всасывание ХС происходит быстро, если он предварительно растворен в воде. Связано это с тем, что абсорбция ХС осуществляется

преимущественно в верхних отделах желудочно-кишечного тракта посредством активного парацеллюлярного транспорта [67]. Поэтому, если лекарственная форма предполагает быструю деградацию в желудке и перевод активной субстанции в растворенный вид, это может создать дополнительные преимущества для абсорбции ХС. Ввиду этого капсулированные формы (например, препараты Терафлекс® и Терафлекс® Адванс), возможно, имеют преимущество благодаря способности быстро растворяться в желудке, что дает больше шансов для абсорбции в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Однако это предположение требует подтверждения в фармакокинетических исследованиях различных форм выпуска пероральных препаратов хондроитина [68].

Важно, что всасывание ХС происходит как в виде «цельных» молекул, так и в виде ферментированных дериватов. Мономеры, олиго- и полисахариды, образующиеся в результате ферментативного гидролиза ХС, появляются в крови и тканях вместе с нативным ХС [69]. Абсолютная биодоступность капсулированных ХС составляет 10–12% («цельная» молекула), при этом дополнительно еще около 20% всасывается в виде низкомолекулярных дериватов (НМД) ХС [70]. Возможно, НМД и являются «действующими кирпичиками» для синтеза ГАГ.

Исследования с меченным технецием ХС показывают тропизм ХС и его дериватов к хрящевой ткани. Кажется неожиданным, но применение пероральных форм создает гораздо более высокие концентрации НМД ХС, чем использование парентеральных форм [69].

Таким образом, для достижения структурно-модифицирующего эффекта представляется обоснованным длительное применение пероральных форм ХС, так как именно в этой форме возможно поступление НМД ХС в ткани сустава. Учитывая возможную дозозависимость «пластического» эффекта, рекомендовано использовать формы выпуска с дозами не менее 800–1200 мг ХС и 1500 мг ГА.

Заключение. Ведение пациента с ОА с учетом коморбидности

В заключение участники совета экспертов подчеркнули актуальность рассмотренных вопросов и плодотворный характер совещания. В ходе дискуссии эксперты различных специальностей (ревматологи, терапевты, неврологи, эндокринологи, геронтологи, реабилитологи и травматологи-ортопеды) выработали ряд выводов и рекомендаций, которые были единогласно приняты.

1. Лечение больного ОА в реальной клинической практике должно быть основано на индивидуальной оценке состояния здоровья с учетом коморбидных заболеваний и фенотипа ОА, а также и на доказательствах эффективности и безопасности средств и методов терапии.

2. Возможно выделение пяти наиболее актуальных фенотипов ОА: метаболический (единогласно), воспалительный (единогласно), остеопоротический (единогласно), посттравматический (большинство экспертов), микрокристаллический (большинство экспертов), смешанный (большинство экспертов).

Каждый фенотип не просто имеет набор характерных симптомов, но подразумевает индивидуальный подход к терапии. Возможно сочетание/комбинация фенотипов у одного пациента.

Терапия SYSADOA важна при всех фенотипах ОА, но особое значение имеет наличие у ряда препаратов этой группы, в частности у ГА и ХС, структурно-модифицирующего действия, что может обеспечивать *болезнь-модифицирующий эффект*.

3. Препараты ГА и ХС должны назначаться а) в доказанно эффективных (терапевтических) дозах и б) иметь высокое (фармацевтическое) качество субстанций и технологии производства, что важно для получения прогнозируемого клинического эффекта.

4. Имеющиеся данные о внесуставных эффектах ГА и ХС важно учитывать при индивидуализированном лечении пациентов с различными коморбидными состояниями.

5. Комбинированный препарат Терафлекс® является универсальным средством для лечения пациентов с различными фенотипами ОА:

- содержит активные компоненты с доказанным симптом-модифицирующим и структурно-модифицирующим действием;
- является наиболее изученным препаратом для лечения ОА;
- имеет доказанный профиль эффективности и безопасности у пациентов с ОА, страдающих различными коморбидными заболеваниями;
- обладает спектром эффектов, актуальных при разных фенотипах ОА.

6. Ключевую роль в терапии ОА играют терапевты. Врачи первичного звена являются первыми и основными специалистами, занимающимися лечением ОА. Ревматологи оказывают консультативную помощь в диагностике и лечении сложных случаев.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hunter DJ, 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.
- 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
- Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;(1):11–17. [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. The structure of rheumatic diseases among the adult population of Russia according to epidemiological research (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;(1):11–17. (In Russ.)].
- Li S, Cao P, Chen T, Ding C. Latest insights in disease-modifying osteoarthritis drugs development. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023 May 13;15:1759720X231169839. doi: 10.1177/1759720X231169839.
- Mobasher A, Saarakkala S, Finnilä M, et al. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis. *F1000Res*. 2019 Dec 12;8:F1000 Faculty Rev-2091. doi: 10.12688/f1000research.20575.1.
- Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and

- osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015 Jun 2;1(1):e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077. eCollection 2015.
7. King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jun;23(6):841-50. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.031. Epub 2015 Mar 30.
8. Schett G, Kleyer A, Perricone C, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2013 Feb;36(2):403-9. doi: 10.2337/dc12-0924. Epub 2012 Sep 21.
9. Lopez-de-Andres A, Hernandez-Barrera V, Martinez-Huedo MA, et al. Type 2 diabetes and in-hospital complications after revision of total hip and knee arthroplasty. *PLoS One*. 2017 Aug 24;12(8):e0183796. doi: 10.1371/journal.pone.0183796.
10. Veronese N, Cooper C, Reginster JY, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Aug;49(1):9-19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.005. Epub 2019 Jan 11.
11. Spanheimer RG, Umpierrez GE, Stumpf V. Decreased collagen production in diabetic rats. *Diabetes*. 1988 Apr;37(4):371-6. doi: 10.2337/diab.37.4.371.
12. Umpierrez GE, Zlatev T, Spanheimer RG. Correction of altered collagen metabolism in diabetic animals with insulin therapy. *Matrix*. 1989 Aug;9(4):336-42. doi: 10.1016/s0934-8832(89)80010-1.
13. Silberberg R, Hirshberg GE, Lesker P. Enzyme Studies in the Articular Cartilage of Diabetic Rats and of Rats Bearing Transplanted Pancreatic Islets. *Diabetes*. 1977 Aug;26(8):732-5. doi: 10.2337/diab.26.8.732.
14. King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jun;23(6):841-50. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.031. Epub 2015 Mar 30.
15. Stenholm S, Koster A, Alley DE, et al. Adipocytokines and the metabolic syndrome among older persons with and without obesity — the InCHIANTI Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jul;73(1):55-65. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03742.x.
16. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):160-167. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002. Epub 2016 Apr 13.
17. Наумов АВ, Воробьева НМ, Ховасова НО и др. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1482-1490. [Naumov AV, Vorob'eva NM, Khovasova NO, et al. The prevalence of osteoarthritis and its association with geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EUCALYPTUS. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(12):1482-1490. (In Russ.)].
18. Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al; PCCOA Steering Committee. Knee osteoarthritis and time-to-all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Mar;33(3):529-545. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2. Epub 2021 Feb 15.
19. Sharma PK, Reddy BM, Ganguly E. Frailty Syndrome among oldest old Individuals, aged 80 years: Prevalence & Correlates. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2020 Dec 1;5(4):92-101. doi: 10.22540/JFSF-05-092. eCollection 2020 Dec.
20. Thinuan P, Sivirop P, Lertrakarnnon P, Lorga T. Prevalence and Potential Predictors of Frailty among Community-Dwelling Older Persons in Northern Thailand: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 8;17(11):4077. doi: 10.3390/ijerph17114077.
21. Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11-46. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*. 2020;(1):11-46. (In Russ.)].
22. Meessen JMTA, Leichtenberg CS, Tilbury C, et al. Frailty in endstage hip or knee osteoarthritis: validation of the Groningen Frailty Indicator (GFI) questionnaire. *Rheumatol Int*. 2018 May;38(5):917-924. doi: 10.1007/s00296-017-3868-1. Epub 2017 Nov 17.
23. Salaffi F, Farah S, Di Carlo M. Frailty syndrome in rheumatoid arthritis and symptomatic osteoarthritis: an emerging concept in rheumatology. *Acta Biomed*. 2020 May 11;91(2):274-296. doi: 10.23750/abm.v91i2.9094.
24. Knox PJ, Coyle PC, Pugliese JM, et al. Hip osteoarthritis signs and symptoms are associated with increased fall risk among communitydwelling older adults with chronic low back pain: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2021 Mar 3;23(1):71. doi: 10.1186/s13075-021-02455-5.
25. De Ceuninck F, Fradin A, Pastoreau P. Bearing arms against osteoarthritis and sarcopenia: when cartilage and skeletal muscle find common interest in talking together. *Drug Discov Today*. 2014 Mar;19(3):305-11. doi: 10.1016/j.drudis.2013.08.004. Epub 2013 Aug 20.
26. Алексеева ЛИ. Остеоартрит и остеопороз — две противоположности или одно целое? *Opinion Leader*. 2018;(1):32-36. [Alekseeva LI. Are osteoarthritis and osteoporosis — two opposites or one whole? *Opinion Leader*. 2018;(1):32-36. (In Russ.)].
27. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213864. Epub 2018 Aug 28.
28. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
29. Siebuhr AS, Bay-Jensen AC, Jordan JM, et al. Inflammation (or synovitis) — driven osteoarthritis: an opportunity for personalizing prognosis and treatment? *Scand J Rheumatol*. 2016;45(2):87-98. doi: 10.3109/03009742.2015.1060259. Epub 2015 Oct 20.
30. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Телыше́в КА. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):4-8. [Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8
31. Kramer WC, Hendricks KJ, Wang J. Pathogenetic mechanisms of posttraumatic osteoarthritis: opportunities for early intervention. *Int J Clin Exp Med*. 2011;4(4):285-98. Epub 2011 Oct 21.
32. Головач ИЮ, Заирный ИМ, Семенив ИП. Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания. *Травма*. 2016;17(1):99-104. [Golovach IYu, Zazirnyi IM, Semeniv IP. Post-traumatic osteoarthritis: inflammatory, cellular and biomechanical mechanisms of disease progression. *Travma*. 2016;17(1):99-104. (In Russ.)].
33. Мазуров ВИ, Трофимова АС, Трофимов ЕА. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016;8(2):116-124. [Mazurov VI, Trofimova AS, Trofimov EA. Risk factors and some aspects of osteoarthritis pathogenesis. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2016;8(2):116-124. (In Russ.)].
34. Lieberthal J, Sambamurthy N, Scanzello CR. Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1825-34. doi: 10.1016/j.joca.2015.08.015.
35. Szczodry M, Coyle CH, Kramer SJ, Smolinski P, Chu CR. Progressive chondrocyte death after impact injury indicates a need for chondroprotective therapy. *Am J Sports Med*. 2009 Dec;37(12):2318-22. doi: 10.1177/0363546509348840. Epub 2009 Oct 28.
36. Якупова СП. Микрокристаллический фенотип остеоартрита. *Opinion Leader*. 2018;(7):50-53. [Yakupova SP. Microcrystalline phenotype of osteoarthritis. *Opinion Leader*. 2018;(7):50-53. (In Russ.)].
37. Frallanardo P, Ramonda R, Peruzzo L, et al. Basic calcium phosphate and pyrophosphate crystals in early and late osteoarthritis: relationship with clinical indices and inflamma-

- tion. *Clin Rheumatol*. 2018 Oct;37(10):2847-2853. doi: 10.1007/s10067-018-4166-3. Epub 2018 Jun 7.
38. Bernabei I, So A, Busso N, et al. Cartilage calcification in osteoarthritis: mechanisms and clinical relevance. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jan;19(1):10-27. doi: 10.1038/s41584-022-00875-4. Epub 2022 Dec 12.
39. Ea HK, Nguyen C, Bazin D, et al. Articular cartilage calcification in osteoarthritis: Insights into crystal-induced stress. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):10-8. doi: 10.1002/art.27761.
40. Общероссийская Общественная Организация травматологов-ортопедов России (АТОР). Общероссийская Общественная организация Ассоциация Ревматологов России (АРР). 2021. Клинические Рекомендации «Гонартроз» МЗ РФ. ID-667. [All-Russian Public Organization of traumatologists-orthopedists of Russia (ATOR). All-Russian Public Organization Association of Rheumatologists of Russia (ARR). 2021. Clinical Recommendations "Gonarthrosis" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ID-667].
41. Общероссийская Общественная Организация травматологов-ортопедов России (АТОР). Общероссийская Общественная организация Ассоциация Ревматологов России (АРР). 2021. Клинические Рекомендации «Коксартроз» МЗ РФ. ID-666. [All-Russian Public Organization of traumatologists-orthopedists of Russia (ATOR). All-Russian Public Organization Association of Rheumatologists of Russia (ARR). 2021. Clinical Recommendations of "Coxarthrosis" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ID-666].
42. 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.
43. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
44. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Бабаева АР и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. Современная ревматология. 2019;13(4):143-147. [Lila AM, Alekseeva LI, Babaeva AR, et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):143-147. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2019-4-143-147
45. Lippiello L. Collagen Synthesis in Tenocytes, Ligament Cells and Chondrocytes Exposed to a Combination of Glucosamine HCl and Chondroitin Sulfate. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007 Jun;4(2):219-24. Epub 2006 Dec 1.
46. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
47. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906
48. Lila AM, Alekseeva LI, Baranov AA, Taskina EA, Kashevarova NG, Lapkina NA, Trofimov EA. Chondroitin sulfate and glucosamine combination in patients with knee and hip osteoarthritis: A long-term observational study in Russia. *World J Orthop* 2023;14(6):443-457. doi: 10.5312/wjo.v14.i6.443
49. Mazzucchelli R, Rodriguez-Martin S, Garcia-Vadillo A, et al. Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. *PLoS One*. 2021 Jul 12;16(7):e0253932. doi: 10.1371/journal.pone.0253932. eCollection 2021.
50. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
51. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43. doi: 10.1161/hc0902.104353.
52. Elkind MS. Inflammation, atherosclerosis, and stroke. *Neurologist*. 2006 May;12(3):140-8. doi: 10.1097/01.nrl.0000215789.70804.b0.
53. Лимарева ЛВ, Гинзбург ММ, Сазонова ОВ и др. Оценка взаимосвязи маркеров воспаления, адипокинов и параметров липидного обмена у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Вопросы питания. 2017;86(1):41-47. [Limareva LV, Ginzburg MM, Sazonova OV, et al. Evaluation of the relationship between markers of inflammation, adipokines and parameters of lipid metabolism in overweight and obese individuals. *Voprosy pitaniya*. 2017;86(1):41-47. (In Russ.)].
54. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jan 9;375(9709):132-40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7. Epub 2009 Dec 22.
55. Ridker PM. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity. *Nutr Rev*. 2007 Dec;65(12 Pt 2):S253-9. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00372.x.
56. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001 Oct 26;89(9):763-71. doi: 10.1161/hh2101.099270.
57. Xu CX, Jin H, Chung YS, et al. Chondroitin sulfate extracted from the Styela clava tunic suppresses TNF-alpha-induced expression of inflammatory factors, VCAM-1 and iNOS by blocking Akt/NF-kappaB signal in JB6 cells. *Cancer Lett*. 2008 Jun 8;264(1):93-100. doi: 10.1016/j.canlet.2008.01.022. Epub 2008 Mar 4.
58. Chou MM, Vergnolle N, McDougall JJ, et al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1beta, matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005 Apr;230(4):255-62. doi: 10.1177/153537020523000405.
59. Zipperer MB, Churilla JR, Stapleton JN, Richardson MR. Joint effect of cognitive function and C-reactive protein on all-cause mortality risk: 1999-2002 NHANES. *Ann Epidemiol*. 2022 Oct;74:111-117. doi: 10.1016/j.annepidem.2022.07.003. Epub 2022 Jul 20.
60. Mazidi M, Shivappa N, Wirth MD, et al. Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk in US adults. *Atherosclerosis*. 2018 Sep;276:23-27. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.020. Epub 2018 Feb 15.
61. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev*. 2017 Nov;40:95-119. doi: 10.1016/j.arr.2017.09.001. Epub 2017 Sep 9.
62. Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019 Apr;51(4):600-605. doi: 10.1038/s41588-019-0350-x. Epub 2019 Feb 18.
63. Biver E, Berenbaum F, Valdes AM, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res Rev*. 2019 Nov;55:100946. doi: 10.1016/j.arr.2019.100946. Epub 2019 Aug 19.
64. Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014 Jun;33(3):243-54.
65. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007 Jun;454(3):345-59. doi: 10.1007/s00424-007-0212-8. Epub 2007 Jan 26.
66. Melgar-Lesmes P, Sanchez-Herrero A, Lozano-Juan F, et al. Chondroitin sulphate attenuates atherosclerosis in ApoE knockout mice involving cellular regulation of the in-

flammatory response. *Thromb Haemost.* 2018 Jul;118(7):1329-1339. doi: 10.1055/s-0038-1657753. Epub 2018 Jun 6.

67. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.

68. Алексеева ЛИ, Лила АМ. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд

на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. Современная ревматология. 2021;15(2):112-119.

[Alekseeva LI, Lila AM. Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):112-119. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-112-119

69. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G.

Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998 May;6 Suppl A:14-21. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80006-x.

70. Conte A, de Bernardi M, Palmieri L, et al. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. *Arzneimittelforschung.* 1991 Jul;41(7):768-72.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.09.2023/03.10.2023/7.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Совет экспертов организован при поддержке компании «Байер». 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 Expert Council was organized with the support of Bayer. 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

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

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

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

Искра Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>

Каримов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2584-8783>

Мирахмедова Х.Т. <https://orcid.org/0000-0003-1025-8825>

Мкртумян А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>

Набиева Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-7879-1522>

Наумов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>

Ткачева О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Трофимов Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>

К юбилею Валентины Николаевны Сороцкой



5 августа 2023 г. исполнилось 70 лет доктору медицинских наук, профессору Тульского государственного университета **Валентине Николаевне Сороцкой**.

Валентина Николаевна родилась в небольшом шахтерском городке. В 1970 г. после окончания средней школы поступила в один из лучших вузов страны — I Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова. Учебу совмещала с работой в Московском городском ревматологическом центре в качестве медицинской сестры. Здесь она впервые встретила Валентину Александровну Насоновой, которая консультировала в этом центре самых тяжелых больных. С 1977 по 1991 г. В.Н. Сороцкая — врач выездной кардиологической бригады станции скорой медицинской помощи Тулы, а затем — заведующая центральной подстанцией.

В 1991 г. Валентину Николаевну приглашают на работу в Тульскую областную клиническую больницу, где она проходит путь от врача-ревматолога до заведующей ревматологическим отделением. Организаторские способности В.Н. Сороцкой и ее стремление к научной работе не могла не заметить академик В.А. Насонова, которая в те годы много внимания уделяла организации ревматологической службы в Тульской области. Эту службу В.Н. Сороцкая возглавляла более 20 лет как внештатный областной ревматолог.

В 1998 г. В.Н. Сороцкая окончила клиническую ординатуру в Институте ревматологии. К этому времени ею накоплен богатый клинический материал, и в 2000 г. она защищает кандидатскую, а в 2005 г. — докторскую диссертацию под руководством академика В.А. Насоновой.

С 2012 г. В.Н. Сороцкая — профессор Тульского государственного университета, готовит кадры в лучших традициях отечественной ревматологии, о чем свидетельствуют высокие на-

грады, которые получают ее ученики на различных конкурсах.

В.Н. Сороцкой опубликовано более 200 научных работ. Под ее руководством защищено две кандидатские диссертации. Валентина Николаевна является одним из авторов «Автоматического комплекса поддержания жизнедеятельности человека — Ангел», имеющего значение для оборонно-промыш-

ленного комплекса страны. Эта работа была удостоена премии им. Е.Н. Сабина, которую вручал губернатор Тульской области.

В.Н. Сороцкая ведет активную общественную работу, она член президиума Ассоциации ревматологов России, редакционного совета журнала «Научно-практическая ревматология», экспертного совета по специальности «Ревматология» при Минздраве России.

Заслуги Валентины Николаевны перед здравоохранением Тульской области неоднократно отмечены Минздравом России, губернатором Тульской области, Городской думой Тулы. Особый вклад внесла В.Н. Сороцкая в увековечивание памяти академика В.А. Насоновой — основоположника отечественной ревматологии. Благодаря ее усилиям, которые были поддержаны руководящими органами города и области, одна из улиц Тулы получила название «Улица академика Насоновой», а рядом открыт сквер с памятным знаком в честь 100-летия со дня рождения В.А. Насоновой.

Коллектив ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Ассоциация ревматологов России, ученики и коллеги от всей души поздравляют дорогую Валентину Николаевну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья и неиссякаемой жизненной энергии на долгие годы.

Редколлегия журнала «Современная ревматология»