

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

2023;17(6)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

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

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

Современная ревматология. 2023;17(6):1–142

Подписано в печать 14.12.2023
Отпечатано в типографии «БИпринт»

Тираж 3000 экз.

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

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

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

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

The journal is included in the
S C O P U S
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. Zborovskiy Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Ministry of Education and Science of Russia, Volgograd

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

2023;17(6)

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 Floreence, 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

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

Постковидный синдром: клиническая картина, диагностика и лечение с позиции ревматолога	7
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Решетняк Т.М., Асеева Е.А., Шумилова А.А., Никишина Н.Ю., Шкиреева С.Ю., Лиля А.М.

Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифролумаба	14
--	----

Кортаева Т.В., Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Василенко Е.А., Ильевский И.-Д.Ю., Иванова Л.В., Акулинушкина Е.Ю., Шестерня П.А., Матвейчук О.В., Грабовецкая Ю.Ю., Баракат А.А., Королев М.А., Зона Е.В., Георгинова О.А., Колотилина И.В., Марусенко И.М., Виноградова И.Б., Несмеянова О.Б., Григориади Н.Е., Петров А.В., Кречикова Д.Г., Кропотина Т.В., Якупова С.П., Мазуров В.И.

Результаты неинтервенционного наблюдательного многоцентрового исследования тактики ведения пациентов с аксиальным псориатическим артритом в условиях реальной клинической практики (NiSaXPA)	22
--	----

Тремаскина П.О., Кортаева Т.В., Логинова Е.Ю., Глухова С.И., Лиля А.М.

Факторы, ассоциированные с достижением приемлемого качества жизни, связанного со здоровьем, в лечении больных псориатическим артритом	31
---	----

Воробьева Л.Д., Кортаева Т.В., Глухова С.И., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Корсакова Ю.Л.

Поиск предикторов достижения минимальной активности болезни на фоне терапии тофацитинибом у больных псориатическим артритом	38
---	----

Васильева А.О., Филипенко Д.Е., Капустина Е.В., Попов Н.В., Шестерня П.А.

Диссоциация клинической симптоматики и данных магнитно-резонансной томографии при аксиальном псориатическом артритом	44
--	----

Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Агафонова Е.М., Эрдес Ш.Ф., Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Пристром А.М., Кундер Е.В., Сорока Н.Ф., Кастанаян А.А., Поварова Т.В., Жугрова Е.С., Плаксина Т.В., Шестерня П.А., Кропотина Т.В., Антипова О.В., Смолярчук Е.А., Цюпа Ю.А., Абдулганиева Д.И., Лапина С.А., Кречикова Д.Г., Гордеев И.Г., Несмеянова О.Б., Тыренко В.В., Илванова Е.П., Стрелкова А.В.

Долгосрочное влияние нетакимаба на качество жизни, боль в спине и работоспособность пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA	52
---	----

Семашко А.С., Лиля А.М., Галушко Е.А., Гордеев А.В., Зоткин Е.Г.

Применение гепсидина в качестве маркера для диагностики характера анемии у больных с высокой активностью ревматоидного артрита	59
--	----

Каратеев А.Е., Полищук Е.Ю., Махмудов Х.Р., Булгакова Н.А., Филатова Е.С., Потапова А.С., Амирджанова В.Н., Лиля А.М.

Как российские пациенты с ревматоидным артритом оценивают свое состояние: первые данные пилотного исследования ОПТИМА (Оценка Пациентами Тяжести, Исходов и Медицинской помощи при Артрите)	65
---	----

Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С., Гриднева Г.И., Аронова Е.С.

Эффективность и безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные проспективного наблюдения	72
---	----

Кушнарева И.Г., Макаров М.А., Каратеев А.Е., Горелова А.И.

Тенденции в эндопротезировании крупных суставов у пациентов с ревматическими заболеваниями: опыт специализированного травматолого-ортопедического отделения	79
---	----

Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Алексеева О.Г., Шахраманова Е.Л., Потапова А.С., Глухова С.И., Зоткин Е.Г.

Оценка влияния курса терапии инъекционной формой хондроитина сульфата на длительность ремиссии и качество жизни у пациентов с остеоартритом	84
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Чальцев Б.Д., Торгашина А.В., Лиля А.М., Маркова Т.В., Куцев С.И., Рыжкова О.П., Орлова А.А., Кохно А.В., Соловьева Т.И., Двирнык В.Н., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н., Насонов Е.Л.

Синдром VEXAS: на рубеже смены представлений об известных заболеваниях	92
--	----

Георгинова О.А., Гончарова Н.Н., Гришанина Е.А., Захарова С.А., Макаров Е.А., Краснова Т.Н.

Пример благоприятного исхода травмы шейного отдела позвоночника, возникшей на фоне диффузного идиопатического гиперостоза скелета: результат антропологической находки в церкви Святого Петра города Домашево (Босния и Герцеговина)	102
--	-----

Мовсесян А.А., Красненко С.О., Урумова М.М., Годзенко А.А.

Рецидивирующий полихондрит, развившийся после пирсинга (клинический случай)	109
---	-----

ОБЗОРЫ

Каратеев А.Е., Лиля А.М.

Дифференцированный подход к лечению скелетно-мышечной боли: более высокие дозы анальгетиков обеспечивают лучший эффект. Краткий описательный обзор	115
--	-----

Егорова О.Н., Тарасова Г.М., Койлубаева Г.М., Болотбекова А.М., Гусева И.А., Решетняк Т.М., Туратбекова А.Т., Суянбай кызы Г., Абдыкеримов А.О., Окунова А.А.

Новая стратегия визуализации васкулитов крупных сосудов (по рекомендациям EULAR 2023 г.)	122
--	-----

Каратеев А.Е.

Трудный для лечения остеоартрит — обоснование для мультимодальной тактики лечения	128
---	-----

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Лиля А.М., Алексеева Л.И., Беляева И.Б., Виноградова И.Б., Демидова Н.А., Калюжин О.В., Нестерович И.И., Сороцкая В.Н., Широкова Л.Ю., Якупова С.П.

Резолюция Совета экспертов «Итоги многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Артео у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава II–III стадии	136
--	-----

C O N T E N T S

LECTURE

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

Post-Covid syndrome: clinical picture, diagnosis and treatment from a rheumatologist perspective	7
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Reshetnyak T.M., Aseeva E.A., Shumilova A.A., Nikishina N.Yu., Shkireeva S.Yu., Lila A.M.

Portrait of a patient with systemic lupus erythematosus for the prescription of the type I interferon inhibitor anifrolumab	14
---	----

Korotaeva T.V., Gubar E.E., Loginova E.Yu., Korsakova Y.L., Vasilenko E.A., Ilyevsky I.-D.Yu., Ivanova L.V., Akulinushkina E.Yu., Shesternya P.A., Matveychuk O.V., Grabovetskaya Yu.Yu., Barakat A.A., Korolev M.A., Zonova E.V., Georginova O.A., Kolotilina I.V., Marusenko I.M., Vinogradova I.B., Nesmeyanova O.B., Grigoriadi N.E., Petrov A.V., Krechikova D.G., Kropotina T.V., Yakupova S.P., Mazurov V.I.

Results of a non-interventional observational multicenter study of the management of patients with axial psoriatic arthritis in real-life clinical practice (NiSaXPA)	22
---	----

Tremaskina P.O., Korotaeva T.V., Loginova E.Yu., Glukhova S.I., Lila A.M.

Factors associated with achieving an acceptable health-related quality of life in the treatment of patients with psoriatic arthritis	31
--	----

Vorobyova L.D., Korotaeva T.V., Glukhova S.I., Loginova E.Yu., Gubar E.E., Korsakova Yu.L.

Search for predictors of achieving minimal disease activity during tofacitinib therapy in patients with psoriatic arthritis	38
---	----

Vasilieva A.O., Filipenko D.E., Kapustina E.V., Popov N.V., Shesternya P.A.

Dissociation of clinical symptoms and magnetic resonance imaging data in axial psoriatic arthritis	44
--	----

Dubinina T.V., Demina A.B., Agafonova E.M., Erdes Sh.F., Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Pristrom A.M., Kunder E.V., Soroka N.F., Kastanayan A.A., Povarova T.V., Zhugrova E.S., Plaksina T.V., Shesternya P.A., Kropotina T.V., Antipova O.V., Smolyarchuk E.A., Tsyupa O.A., Abdulganieva D.I., Lapshina S.A., Krechikova D.G., Gordeev I.G., Nesmeyanova O.B., Tyrenko V.V., Ilivanova E.P., Strelkova A.V.

Long-term effects of netakimab on health-related quality of life, back pain and work productivity in patients with ankylosing spondylitis: results of the international, multicentre, randomized double-blind phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA	52
---	----

Semashko A.S., Lila A.M., Galushko E.A., Gordeev A.V., Zotkin E.G.

The use of hepcidin as a marker for diagnosing the type of anemia in patients with high activity of rheumatoid arthritis	59
--	----

Karateev A.E., Polishchuk E.Yu., Makhmudov H.R., Bulgakova N.A., Filatova E.S., Potapova A.S., Amirdzhanova V.N., Lila A.M.

How Russian patients with rheumatoid arthritis assess their condition: initial data from the OPTIMA (Patient Assessment of Severity, Outcomes and Medical Care in Arthritis) pilot study	65
--	----

Kulikov A.N., Muravyeva N.V., Belov B.S., Gridneva G.I., Aronova E.S.

Efficacy and safety of the Gam-COVID-Vac in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: preliminary data of prospective study	72
--	----

Kushnareva I.G., Makarov M.A., Karateev A.E., Gorelova A.I.

Trends in large joint total arthroplasty in patients with rheumatic diseases: an experience of a specialized department of traumatology and orthopedics	79
---	----

Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Alekseeva O.G., Shakhramanova E.L., Potapova A.S., Glukhova S.I., Zotkin E.G.

Evaluation of the impact of a course of therapy with an injectable form of chondroitin sulfate on the duration of remission and quality of life in patients with osteoarthritis	84
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Chaltsev B.D., Torgashina A.V., Lila A.M., Markova T.V., Kutsev S.I., Ryzhkova O.P., Orlova A.A., Kokhno A.V., Solovyova T.I., Dvirnyk V.N., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Parovichnikova E.N., Nasonov E.L.

VEXAS syndrome: on the threshold of changing perceptions of known diseases	92
--	----

Georginova O.A., Goncharova N.N., Grishanina E.A., Zakharova S.A., Makarov E.A., Krasnova T.N.

An example of a favorable outcome of a cervical spine injury occurring on a background of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: the result of an anthropological finding in the church of St. Peter in the town of Domashevo (Bosnia and Herzegovina)	102
---	-----

Movsesyan A.A., Krasnenko S.O., Urumova M.M., Godzenko A.A.

Relapsing polychondritis that developed after piercing (clinical case)	109
--	-----

REVIEWS

Karateev A.E., Lila A.M.

Differentiated approach to the treatment of musculoskeletal pain: higher doses of analgesics provide a better effect. A brief narrative review	115
--	-----

Egorova O.N., Tarasova G.M., Koylubayeva G.M., Bolotbekova A.M., Guseva I.A., Reshetnyak T.M., Turatbekova A.T., Suyunbai kzy G., Abdykerimov A.O., Okunova A.A.

New imaging strategy for large vessel vasculitis (based on the EULAR-2023 recommendations)	122
--	-----

Karateev A.E.

Difficult-to-treat osteoarthritis — justification for multimodal treatment tactics	128
--	-----

EXPERT ADVICE

Lila A.M., Alekseeva L.I., Belyaeva I.B., Vinogradova I.B., Demidova N.A., Kalyuzhin O.V., Nesterovich I.I., Sorotskaya V.N., Shirokova L.Yu., Yakupova S.P.

Resolution of the Council of Experts “Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ARTNEO in patients with stage II–III primary knee osteoarthritis”	136
---	-----

Постковидный синдром: клиническая картина, диагностика и лечение с позиции ревматолога

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

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

За прошедшие с начала пандемии COVID-19 два года многие пациенты столкнулись с проявлениями постковидного синдрома (ПКС), симптоматика которого нередко встречается при ревматических заболеваниях, что может вызвать диагностические трудности у практикующего врача. В статье представлены эпидемиология, современный взгляд на патогенез и возможные биомаркеры ПКС. В рамках дифференциального диагноза рассматриваются клинико-лабораторные проявления ПКС. Подчеркивается целесообразность вакцинопрофилактики COVID-19, обсуждается ее роль в развитии ПКС. Описаны актуальные медикаментозные подходы к терапии и реабилитационные программы.

Ключевые слова: COVID-19; иммуновоспалительные ревматические заболевания; постковидный синдром; артралгии; вакцинация; фибромиалгия.

Контакты: Евгения Сергеевна Аронова; eugpoz@mail.ru

Для ссылки: Аронова ЕС, Белов БС, Гриднева ГИ. Постковидный синдром: клиническая картина, диагностика и лечение с позиции ревматолога. Современная ревматология. 2023;17(6):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-7-13

Post-Covid syndrome: clinical picture, diagnosis and treatment from a rheumatologist perspective

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

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

Over the past two years since the beginning of the COVID-19 pandemic, many patients have experienced symptoms of post-Covid syndrome (PCS), which are often found in rheumatic diseases, which can cause diagnostic difficulties for physicians. The article presents epidemiology, a modern view on pathogenesis and possible biomarkers of PCS. As part of the differential diagnosis, the clinical and laboratory manifestations of PCS are considered. The feasibility of COVID-19 vaccination is emphasized and its role in the development of PCS is discussed. Current drug therapy approaches and rehabilitation programs are described.

Keywords: COVID-19; immunoinflammatory rheumatic diseases; post-Covid syndrome; arthralgia; vaccination; fibromyalgia.

Contact: Evgenia Sergeevna Aronova; eugpoz@mail.ru

For reference: Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Post-Covid syndrome: clinical picture, diagnosis and treatment from a rheumatologist perspective. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-7-13

С декабря 2019 г., когда в китайском Ухане был обнаружен новый коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Coronavirus 2), и по сегодняшний день проблемы, связанные с пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19), привлекают пристальное внимание как ученых-медиков, так и практических врачей различных специальностей. Дисбаланс врожденного и адаптивного иммунного ответа, синтез аутоантител, а также избыточная выработка провоспалительных цитокинов играют определяющую роль в течении и исходе заболевания, а также в развитии его аутоиммунных осложнений.

Одной из вышеуказанных проблем является так называемый постковидный синдром (ПКС), который может возникать у пациентов, перенесших COVID-19 даже в легкой или среднетяжелой форме [1, 2]. ПКС включает в себя длительно сохраняющиеся симптомы, которые могут быть связаны с остаточным воспалением, повреждением органов,

неспецифическими последствиями госпитализации или длительной вентиляции легких (синдром «последствий интенсивной терапии»), социальной изоляцией или коморбидными заболеваниями. В октябре 2021 г. ВОЗ определила ПКС как состояние, которое возникает у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [3]. При этом может отмечаться как появление симптомов вслед за периодом выздоровления после острой инфекции COVID-19, так и персистенция симптомов с момента первоначально перенесенной болезни. Кроме того, может иметь место рецидивирование симптомов с течением времени.

В статье рассмотрены некоторые ревматологические аспекты ПКС, описанные в литературе последних 3 лет.

Эпидемиология

Особенностью ПКС является огромное разнообразие клинических проявлений, что затрудняет диагностику этой нозологии в клинической практике и определяет ее как диагноз исключения. В конце 2020 г. был проведен онлайн-опрос почти 4000 человек в 56 странах, в ходе которого получены данные о нейropsychиатрических, репродуктивных, сердечно-сосудистых, костно-мышечных, иммунологических, легочных, желудочно-кишечных, дерматологических и других симптомах [4]. После структуризации результаты опроса были использованы в качестве основы для дальнейших исследований. В большинстве работ частота персистенции по меньшей мере одного симптома ПКС в течение ≥ 6 мес составляет 30–60% [5–7]. Наиболее часто встречались утомляемость, одышка, кашель, артралгии, нарушение сна и миалгии. Аналогичные клинические проявления могут возникать при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе при ревматоидном артрите (РА), системных заболеваниях соединительной ткани, идиопатических воспалительных миопатиях, фибромиалгии (ФМ), а также при синдроме хронической усталости. Пациенты с ИВРЗ, перенесшие COVID-19, после которого появились стойкие суставные или мышечные симптомы, представляют сложную диагностическую задачу для клиницистов, поскольку указанные проявления требуют дифференциации между обострением ИВРЗ и ПКС.

Патогенез

В настоящее время рассматривается несколько гипотез патогенеза ПКС. Предполагается, что некоторые из них по-

Предполагаемые механизмы патогенеза ПКС**Proposed mechanisms of PCS pathogenesis**

Предполагаемые причины ПКС	Потенциальный вклад в патогенез ПКС	Источник
Поствоспалительное повреждение органов-мишеней	Утрата функции органа-мишени (например, изменение газообмена в альвеолах в результате повреждения легочной ткани)	D. Munblit и соавт., 2022 [9], S.K. Sharma и соавт., 2021 [10], J.T. Reese и соавт., 2023 [11]
Персистенция вируса SARS-CoV-2 или антигенных резервуаров (NEToz)	Непрерывная активация иммунных или провоспалительных механизмов	M. Leppkes и M.F. Neurath, 2022 [12], S.R. Stein и соавт., 2022 [13], H.E. Davis и соавт., 2023 [14]
Реактивация вируса Эпштейна–Барр или других латентных вирусов	Иммунная реакция, выработка антител, «перекрестная» аутоиммунная реакция	J. Choutka и соавт., 2022 [15], A. Dennis и соавт., 2021 [16], A.M. Matheson и соавт., 2023 [17]
Активация системного иммунитета, отклонения в формировании воспалительных реакций	Реализация некоторых патогенетических путей, влияющих на механизмы врожденного и приобретенного иммунитета	Z. Swank и соавт., 2023 [18], Е.Л. Насонов и соавт., 2020 [19], M.J. Peluso и соавт., 2023 [20]
Дисфункция сосудистого эндотелия	Воздействие на активацию тромбоцитов, пути гемостаза, микрокоагуляцию и газообмен	S. Zubchenko и соавт., 2022 [21], J.E. Gold и соавт., 2021 [22], F.R. Hopkins и соавт., 2023 [23]
Активация тучных клеток	Влияние на иммунитет и формирование реакций гиперчувствительности	C. Phetsouphanh и соавт., 2022 [24]
Аутоиммунные механизмы	Активация Т-клеток определенных фенотипов с последующей выработкой аутоантител, дисфункция эндотелия, синдром постуральной ортостатической тахикардии, миокардит и нейровоспаление	H. Shi и соавт., 2022 [25], M. Zuin и соавт., 2023 [26], N. Prasannan и соавт., 2022 [27]
Нарушение состава микробиоты кишечника	Отклонения в метаболомных процессах систем организма, в том числе иммунной системы	J.B. Wechsler и соавт., 2022 [28], K. Son и соавт., 2023 [29], A.G. Richter и соавт., 2021 [30]

тенциально взаимосвязаны и не являются взаимоисключающими (см. таблицу) [8].

Факторы риска и потенциальные биомаркеры ПКС

В результате изучения эпидемиологии ПКС в общей популяции были определены его ключевые прогностические факторы: женский пол, пожилой возраст, принадлежность к этническому меньшинству, некоторые коморбидные заболевания (бронхиальная астма и другие хронические респираторные болезни, ожирение), число симптомов COVID-19, развившихся во время инфекционного периода (у пациентов с ≥ 5 симптомами чаще отмечался ПКС), и потребность в госпитализации [31]. Показано, что наличие коморбидных заболеваний у больных с ИВРЗ являлось фактором риска ПКС (отношение шансов 2,4; 95% доверительный интервал 1,1–3,6) по сравнению с общей популяцией. Однако каких-либо ассоциаций развития ПКС с проводимой иммуносупрессивной терапией, включавшей глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), не выявлено [32]. В систематическом обзоре Y.J. Lai и соавт. [33] из 193 протестированных предполагаемых биомаркеров 113 статистически значимо были связаны с ПКС. Авторы разделили 113 биомаркеров на шесть категорий в зависимости от их биологической функции: цитокины/хемокины, биохимические маркеры, сосудистые маркеры, неврологические маркеры, белки острой фазы и остальные. Показано, что более высокие уровни интерлейкина 6, СРБ и фактора некроза опухоли α , сохраняющиеся в крови после заражения SARS-CoV-2 в течение ≥ 1 мес, потенциально могут служить предикторами раз-

вития ПКС. Перечисленные биомаркеры характерны для многих ИВРЗ, что предполагает патогенетическое родство последних с ПКС и может объяснять сходство некоторых клинических проявлений. Таким образом, несомненно, требуются дополнительные исследования для изучения и прогнозирования риска ПКС у пациентов с ИВРЗ.

Артралгии/артрит и миалгии как проявления ПКС

Боль в мышцах и/или суставах является одним из наиболее частых и стойких симптомов ПКС [34, 35]. Так, по данным С. Carvalho-Schneider и соавт. [36], 13% пациентов, ранее никогда не страдавших от боли в суставах, сообщили о возникновении артралгий через 30 дней после стационарного лечения по поводу COVID-19. В крупном проспективном когортном исследовании J. Ghosh и соавт. [37], в котором оценивалось самочувствие пациентов через 3 и 6 мес после выписки, боль в суставах и мышцах выделены как наиболее частый симптом ПКС после утомляемости и одышки.

Инфекция SARS-CoV-2 может выступать в качестве триггера развития воспалительной артропатии, в том числе у пациентов, которые ранее не имели аутоантител ревматологического спектра [38]. F. Migliorini и соавт. [39] проанализировали 54 сообщения о развитии артрита *de novo* у пациентов, перенесших COVID-19. Среднее время между возникновением COVID-19 и появлением артрита составило $22,3 \pm 10,7$ дня. Наиболее часто поражались коленный, голеностопный суставы и суставы кисти. Реже наблюдалось развитие спондилита/сacroилита, поражения суставов стоп, лучезапястного и тазобедренного суставов. Отмечалось как одно-, так и двустороннее поражение, преимущественно асимметричное. У большинства пациентов артрит не ассоциировался с внесуставными проявлениями. Однако в некоторых случаях в анамнезе имелись псориаз, а также конъюнктивит, миалгии и баланит. У ряда пациентов развитие артрита сопровождалось повышением уровня СРБ. У 14 (26%) из 54 пациентов были выявлены аутоантитела. В 1 случае это были антитела к карбамиллированным белкам, еще в 1 — антиядерные антитела, в 2 — ревматоидный фактор. Носителями HLA-B27 были 11 пациентов. При анализе данных из различных ревматологических клиник Дании V. Derksen и соавт. [40] выявили 5 случаев полиартрита, развившегося в среднем через 7 нед после перенесенного COVID-19. При этом у 4 пациентов клиническая картина соответствовала классификационным критериям RA. M.S. Mukar-gam и соавт. [41] сообщили о 5 больных, у которых в среднем через 8 нед после COVID-19 появился симметричный полиартрит с поражением мелких суставов кистей и запястий, фенотипически напоминавший таковой при RA, однако данные об эволюции клинических проявлений не были приведены, что не позволяет проследить динамику заболевания в этом исследовании. В целом поражение опорно-двигательного аппарата является одним из ведущих синдромов в рамках ПКС и, вполне возможно, представляет собой новую группу болезней, дефиницию, течение и ответ на лечение которых необходимо определить в ходе дальнейших проспективных исследований [42].

COVID-19-ассоциированные васкулопатии

Эпидемиологические данные о COVID-19-ассоциированных васкулопатиях скудны, поскольку специфические васкулиты, кроме эндотелиита, являются редкими проявлениями. Наиболее распространенные формы поражения вклю-

чают ассоциированное с COVID-19 так называемое псевдо-обморожение (ПО, «ковидные пальцы» — Chilbalin-like lesions) и болезнь Кавасаки, которая встречается в детском возрасте [43]. ПО чаще возникает у подростков 15–19 лет, но может наблюдаться и у взрослых и поражает преимущественно пальцы нижних конечностей. У пациентов с ПО в 14,8% случаев выявляли повышение уровня D-димера и в 11,5% — антинуклеарные антитела, в то время как увеличение содержания таких маркеров системного воспаления, как ферритин, СРБ или лимфоциты, было редким [44]. При видеокапилляроскопии ногтевого ложа у большинства таких больных определялись перикапиллярный отек, расширенные и аномальные капилляры, микрокровоизлияния на пальцах кистей и стоп. Основные патологические находки включали вакуолизацию эпидермального базального слоя, папиллярный отек дермы и экстравазацию эритроцитов, периваскулярную и перизкринную дермальную лимфоцитарную инфильтрацию и отложение муцина в дерме и гиподерме; в отдельных случаях — тромбоз сосудов кожи [45]. Капилляроскопия ногтевого ложа может быть использована для дифференциальной диагностики COVID-19 и ИВРЗ [46]. Как правило, ПО имеет доброкачественное и самолимитирующееся течение, при этом медикаментозное лечение, включая применение топических и пероральных ГК, гепарина, нитроглицерина и тоцилизумаба, требуется только 16% больных [44]. Однако имеются сообщения о тяжелых формах ПО, протекавших с дигитальным некрозом, которые, как правило, сопровождались бурным течением COVID-19, при этом в биоптатах некротизированных тканей обнаруживались признаки сосудистого воспаления [47]. В подобных случаях нельзя исключить вероятность присоединения иммуноопосредованных тромботических нарушений, характерных для тяжелого течения COVID-19, которые могли повлечь за собой усугубление клинических проявлений ПО.

На сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства возможной связи COVID-19 с другими формами васкулита, включая васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, гигантоклеточный артериит, IgA-ассоциированный васкулит или синдром Гудпасчера, хотя в некоторых отчетах о случаях и сериях случаев упоминается потенциальная связь между инфекцией SARS-CoV-2 и их возникновением. A.E. Gracia-Ramos и соавт. [48] пришли к выводу, что у пациентов с ПКС встречаются разные формы васкулита, в том числе с поражением сосудов малого, среднего и большого калибра. По данным K. Wong и соавт. [49], IgA-ассоциированный васкулит у взрослых, перенесших COVID-19, обнаруживался реже, чем у пациентов детского возраста.

Постковидная патология дыхательной системы

Нарушения функции дыхательной системы были выявлены у 20% пациентов. Наиболее часто наблюдались диффузионные расстройства (диффузионная способность легких по угарному газу <80%), реже — вентиляционные нарушения рестриктивного (16%) и обструктивного (8%) типов. Эти изменения сохранялись длительно и плохо поддавались коррекции [50].

В диагностике поражения легких при COVID-19 и ПКС одно из центральных мест принадлежит лучевым методам. С их помощью изменения органов дыхания выявлялись у 38% пациентов в среднем через 54 дня после выписки, а у 9% обследованных наблюдалось дальнейшее прогрессирование рент-

генологических изменений [51]. Наиболее частыми аномалиями были нарушения по типу «матового стекла» (44,9%), ретикулярные изменения (21,2%), легочная консолидация, фиброз (27,8%) и признаки бронхоэктатической болезни (17%) [52].

Следует отметить, что наличие «матового стекла» и ретикулярных изменений может иметь место при интерстициальном заболевании легких в рамках системной склеродермии, полимиозита, антисинтезазного синдрома, а также при «метотрексатном» пневмоните. Вследствие этого появление или усиление одышки у пациента с интерстициальным заболеванием легких в рамках ИВРЗ, перенесшего COVID-19, может вызвать диагностические затруднения у клинициста. Британское торакальное общество рекомендует у пациентов с пневмонией на фоне COVID-19 проводить повторную рентгенографию через 12 нед. Разрешение легочной патологии может указывать на то, что первоначальные изменения в легких наиболее вероятно связаны с COVID-19 [53].

Усталость/повышенная утомляемость в рамках ПКС

Один из наиболее частых признаков ПКС, также характерный для ИВРЗ, — усталость/повышенная утомляемость. Синдром хронической усталости, ФМ и ИВРЗ нередко сопровождаются утомляемостью и диффузными болевыми ощущениями. ФМ и синдром хронической усталости имеют общий патофизиологический процесс (центральная сенсibilизация) и у пациентов группы риска могут быть вызваны стрессорными агентами (физическими, умственными, эмоциональными) [54]. Установлено, что утомляемость при ПКС может иметь аналогичный патогенез [55]. При сопоставлении клинических симптомов ПКС и миалгического энцефаломиелимита/синдрома хронической усталости 25 из 29 перечисленных симптомов отмечались при ПКС по крайней мере в 1 из 21 исследования, включенного в обзор [56]. Три основных диагностических критерия миалгического энцефаломиелимита/синдрома хронической усталости (утомляемость, постнагрузочное недомогание и снижение ежедневной активности) были отмечены у пациентов с ПКС многими исследователями. По данным F. Ursini и соавт. [57], 189 (30,7%) из 616 пациентов соответствовали классификационным критериям ФМ, предложенным American College of Rheumatology, в среднем через 6±3 мес после развития острого COVID-19. Предикторами ФМ были мужской пол и ожирение. Таким образом, усталость у пациентов с ПКС может быть проявлением ФМ, что требует соответствующей настороженности врача.

ПКС и вакцинопрофилактика COVID-19

В феврале 2022 г. Британское агентство по безопасности здравоохранения (UK Health Security Agency, UKHSA) опубликовало данные исследования 6030 жителей Великобритании. Оказалось, что в случаях прорывной инфекции у полностью вакцинированных участников вероятность появления симптомов ПКС, длящихся не менее 28 дней, была примерно в 2 раза ниже, чем у непривитых ($p=0,005$), тогда как у частично

вакцинированных лиц вероятность появления указанных симптомов была примерно такой же, как у невакцинированных [58]. По сообщениям американских исследователей, при прорывной инфекции у вакцинированных пациентов отмечена более низкая вероятность развития ПКС через 28 и 90 дней ($p=0,04$ и $p=0,01$ соответственно) [59]. Для уточнения превентивной роли вакцинации необходимы тщательно спланированные сравнительные обсервационные исследования [60].

Лечение и реабилитация при ПКС

Научно обоснованные патогенетические варианты лечения ПКС в настоящее время отсутствуют. Большинство авторов поддерживают концепцию междисциплинарного подхода, включающего физическую реабилитацию и симптоматическое лечение с учетом особенностей состояния конкретного пациента — выраженности висцеральной патологии, наличия признаков системной воспалительной реакции, боли в суставах и мышцах, утомляемости, проблем в интеллектуально-мнестической и психоэмоциональной сферах [61]. В качестве вспомогательных рассматриваются такие методы, как аферез, витаминотерапия и другие фармакологические вмешательства. Пациентам с постковидным артритом требуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, коротких курсов ГК (преднизолон ≤ 10 мг/сут в течение 5–7 дней), а при наличии депрессивных расстройств — антидепрессантов и антиконвульсантов. Лечение ревматических заболеваний, дебютировавших после COVID-19, проводится по стандартным схемам с применением ГК, БПВП и ГИБП [62, 63].

Помимо медикаментозных, могут оказаться полезными физиотерапевтические и реабилитационные методы, в том числе лечебная гимнастика, нервно-мышечная электростимуляция, а также консультация клинического психолога. Было показано, что реабилитация на основе физических упражнений уменьшает выраженность одышки, утомляемости и психоэмоциональных расстройств, улучшает функциональные способности, выносливость и качество жизни [64].

Заключение

Таким образом, в настоящее время ПКС является диагнозом исключения, перед установлением которого пациенты должны быть обследованы на наличие другой патологии, в том числе обострения имеющегося ИВРЗ или развития его *de novo*. Программа дальнейшего изучения данной проблемы должна содержать: 1) долгосрочные проспективные исследования для определения более точных формулировок диагноза, клинических эндотипов и факторов риска ПКС с последующей разработкой его классификации; 2) оценку частоты, тяжести, клинических характеристик и течения ПКС у пациентов с ИВРЗ; 3) плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования, результаты которых позволят создать рекомендации по эффективному лечению ПКС, в том числе у больных ревматологического профиля.

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

1. Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB, et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021 Jun 23;11(1):13153. doi: 10.1038/s41598-021-92045-x.

2. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1/06/2022. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceof>

ongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6january2022

3. World Health Organisation (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

- https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition_Clinical_case_definition-2021.1
4. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15.
 5. Parums DV. Editorial: Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care. *Med Sci Monit*. 2021 Jun 7;27:e933446. doi: 10.12659/MSM.933446.
 6. Fortini A, Torrigiani A, Sbaragli S, et al. COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3–6 months from hospital discharge. *Infection*. 2021 Oct;49(5):1007-1015. doi: 10.1007/s15010-021-01638-1. Epub 2021 Jun 6.
 7. Karaarslan F, Güneri FD, Kards S. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol*. 2022 Jan;41(1):289-296. doi: 10.1007/s10067-021-05942-x. Epub 2021 Oct 29.
 8. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, et al. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol*. 2023 Oct;23(10):618-634. doi: 10.1038/s41577-023-00904-7. Epub 2023 Jul 11.
 9. Munblit D, Nicholson T, Akrami A, et al. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study. *Lancet Respir Med*. 2022 Jul;10(7):715-724. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00169-2. Epub 2022 Jun 14.
 10. Sharma SK, Mudgal SK, Thakur K, et al. Anxiety, depression and quality of life (QOL) related to COVID-19 among frontline health care professionals: A multicentric cross-sectional survey. *J Family Med Prim Care*. 2021 Mar;10(3):1383-1389. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2129_20. Epub 2021 Apr 8.
 11. Reese JT, Blau H, Casiraghi E, et al. Generalisable long COVID subtypes: findings from the NIH N3C and RECOVER programmes. *EBioMedicine*. 2023 Jan;87:104413. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104413. Epub 2022 Dec 21.
 12. Leppkes M, Neurath MF. Rear Window-What Can the Gut Tell Us About Long-COVID? *Gastroenterology*. 2022 Aug;163(2):376-378. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.044. Epub 2022 Jun 2.
 13. Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*. 2022 Dec;612(7941):758-763. doi: 10.1038/s41586-022-05542-y. Epub 2022 Dec 14.
 14. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2. Epub 2023 Jan 13.
 15. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med*. 2022 May;28(5):911-923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6.
 16. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021 Mar 30;11(3):e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391.
 17. Matheson AM, McIntosh MJ, Kooner HK, et al. Longitudinal follow-up of postacute COVID-19 syndrome: DLCO, quality-of-life and MRI pulmonary gas-exchange abnormalities. *Thorax*. 2023 Apr;78(4):418-421. doi: 10.1136/thorax-2022-219378. Epub 2023 Jan 3.
 18. Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, et al. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e487-e490. doi: 10.1093/cid/ciac722.
 19. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):353-367. (In Russ.)].
 20. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, et al. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. *J Clin Invest*. 2023 Feb 1;133(3):e163669. doi: 10.1172/JCI163669.
 21. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, et al. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int*. 2022 Sep;42(9):1523-1530. doi: 10.1007/s00296-022-05146-9. Epub 2022 Jun 1.
 22. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurlley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 2021 Jun 17;10(6):763. doi: 10.3390/pathogens10060763.
 23. Hopkins FR, Govender M, Svanberg C, et al. Major alterations to monocyte and dendritic cell subsets lasting more than 6 months after hospitalization for COVID-19. *Front Immunol*. 2023 Jan 4;13:1082912. doi: 10.3389/fimmu.2022.1082912. eCollection 2022.
 24. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022 Feb;23(2):210-216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x. Epub 2022 Jan 13.
 25. Shi H, Zuo Y, Navaz S, et al. Endothelial Cell-Activating Antibodies in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jul;74(7):1132-1138. doi: 10.1002/art.42094. Epub 2022 May 27.
 26. Zuin M, Barco S, Giannakoulas G, et al. Risk of venous thromboembolic events after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Apr;55(3):490-498. doi: 10.1007/s11239-022-02766-7. Epub 2023 Jan 18.
 27. Prasannan N, Heightman M, Hillman T, et al. Impaired exercise capacity in post-COVID-19 syndrome: the role of VWF-ADAMTS13 axis. *Blood Adv*. 2022 Jul 12;6(13):4041-4048. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006944.
 28. Wechsler JB, Butuci M, Wong A, et al. Mast cell activation is associated with post-acute COVID-19 syndrome. *Allergy*. 2022 Apr;77(4):1288-1291. doi: 10.1111/all.15188. Epub 2021 Dec 3.
 29. Son K, Jamil R, Chowdhury A, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J*. 2023 Jan 12;61(1):2200970. doi: 10.1183/13993003.00970-2022. Print 2023 Jan.
 30. Richter AG, Shields AM, Karim A, et al. Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Clin Exp Immunol*. 2021 Aug;205(2):99-105. doi: 10.1111/cei.13623. Epub 2021 Jun 13.
 31. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y. Epub 2021 Mar 10.
 32. Sen P, Naveen R, Nune A, et al. Post-COVID-19 condition in patients with autoimmune rheumatic diseases: The COVID-19 Vaccination in Autoimmune Diseases (COVAD) study. *Lancet Rheumatol*. 2023 May;5(5):e247-e250. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00066-8. Epub 2023 Apr 24.
 33. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, et al. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 20;10:1085988. doi: 10.3389/fmed.2023.1085988. eCollection 2023.
 34. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, et al. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e4058-e4063. doi: 10.1093/cid/ciaa1792.
 35. Каратеев АЕ, Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ и др. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):255-262. [Karateev AE, Amirdzhanova VN, Nasonov EL, et al. "Post-COVID syndrome":

- The focus is on musculoskeletal pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(3):255-262. (In Russ.).]
36. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):258-263. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052. Epub 2020 Oct 5.
 37. Ghosn J, Piroth L, Epaulard O, et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jul;27(7):1041.e1-1041.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.012. Epub 2021 May 10.
 38. Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective – a narrative review. *Clin Rheumatol*. 2022 Feb;41(2):337-348. doi: 10.1007/s10067-021-06001-1. Epub 2021 Nov 30.
 39. Migliorini F, Bell A, Vaishya R, et al. Reactive arthritis following COVID-19 current evidence, diagnosis, and management strategies. *J Orthop Surg Res*. 2023 Mar 15;18(1):205. doi: 10.1186/s13018-023-03651-6.
 40. Derksen VFAM, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG, et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug;80(8):1096-1098. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219859. Epub 2021 Mar 1.
 41. Mukarram MS, Ishaq Ghauri M, Sethar S, et al. COVID-19: An Emerging Culprit of Inflammatory Arthritis. *Case Rep Rheumatol*. 2021 Apr 26;2021:6610340. doi: 10.1155/2021/6610340. eCollection 2021.
 42. Ciaffi J, Vanni E, Mancarella L, et al. Post-Acute COVID-19 Joint Pain and New Onset of Rheumatic Musculoskeletal Diseases: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023 May 25;13(11):1850. doi: 10.3390/diagnostics13111850.
 43. McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan AV, et al. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. *Lancet Rheumatol*. 2021 Mar;3(3):e224-e233. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30420-3. Epub 2021 Jan 7.
 44. Rocha KO, Zanuncio VV, Freitas BAC, Lima LM. "COVID toes": A meta-analysis of case and observational studies on clinical, histopathological, and laboratory findings. *Pediatric Dermatol*. 2021 Sep;38(5):1143-1149. doi: 10.1111/pde.14805. Epub 2021 Sep 13.
 45. El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, et al. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov;34(11):2620-2629. doi: 10.1111/jdv.16682. Epub 2020 Jul 2.
 46. Mehta P, Bunker CB, Ciurtin C, et al. Chilblain-like acral lesions in long COVID-19: management and implications for understanding microangiopathy. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jul;21(7):912. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00133-X. Epub 2021 Mar 8.
 47. Chaudhary H, Mohan M, Jain A, et al. Acral Gangrene: Ugly Cousin of "COVID Toes" in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2? *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Aug 1;40(8):e312-e313. doi: 10.1097/INF.0000000000003181.
 48. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernandez-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells*. 2021 Dec 20;10(12):3592. doi: 10.3390/cells10123592.
 49. Wong K, Farooq Alam Shah MU, Khursheed M, et al. COVID-19 associated vasculitis: A systematic review of case reports and case series. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Feb;74:103249. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103249. Epub 2022 Jan 13.
 50. Long Q, Li J, Hu X, et al. Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 3;8:702635. doi: 10.3389/fmed.2021.702635. eCollection 2021.
 51. Duong-Quy S, Vo-Pham-Minh T, Tran-Xuan Q, et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts-Challenges and Futures: A Narrative Review. *Pulm Ther*. 2023 Sep;9(3):295-307. doi: 10.1007/s41030-023-00226-y. Epub 2023 May 20
 52. Guinto E, Gerayeli FV, Eddy RL, et al. Post-COVID-19 dyspnoea and pulmonary imaging: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023 Aug 9;32(169):220253. doi: 10.1183/16000617.0253-2022. Print 2023 Sep 30.
 53. George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020 Nov;75(11):1009-1016. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314. Epub 2020 Aug 24.
 54. Mohabbat AB, Mohabbat NML, Wight EC. Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome in the Age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020 Dec;4(6):764-766. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002. Epub 2020 Nov 13.
 55. Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain*. 2020 Aug;161(8):1694-1697. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001950.
 56. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Apr 26;57(5):418. doi: 10.3390/medicina57050418.
 57. Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open*. 2021 Aug;7(3):e001735. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001735.
 58. The effectiveness of vaccination against long COVID: a rapid evidence briefing by UK Health Security Agency. <https://www.regenhealthsolutions.info/2022/02/17/the-effectiveness-of-vaccination-against-long-covid-a-rapid-evidence-briefing-by-uk-health-security-agency/>
 59. Patel NJ, Cook C, Vanni K, et al. Impact of vaccination on postacute sequelae of SARS CoV-2 infection in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023 Apr;82(4):565-573. doi: 10.1136/ard-2022-223439. Epub 2022 Nov 28.
 60. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, et al. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med*. 2023 Feb 1;2(1):e000385. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000385. eCollection 2023.
 61. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации Ассоциация ревматологов России. Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):239-254.
 - [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(3):239-254. (In Russ.).]
 62. Аронова ЕС, Белов БС, Гриднева ГИ. Ревматологические проявления постковидного синдрома (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2022;(15):20-25. [Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Rheumatological manifestations of post-COVID syndrome (literature review). *Meditsinskii alfavit*. 2022;(15):20-25 (In Russ.).]
 63. Мартынов АИ, редактор. Методические рекомендации. Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия. [Martynov AI, editor. Methodological recommendations. Features of the course of Long-COVID infection. *Therapeutic and rehabilitation measures*.] <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/%D0%9C%D0%95%D0%A2%D0%9E%D0%94%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%95%20%D0%A0%D0%95%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%94%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98.pdf>
 64. Chuang HJ, Lin CW, Hsiao MY, et al. Long COVID and rehabilitation. *J Formos Med Assoc*. 2023 Apr 13;S0929-6646(23)00107-9. doi: 10.1016/j.jfma.2023.03.022. Online ahead of print.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.09.2023/31.10.2023/03.11.2023

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 as part of research work, 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.

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифролумаба

Решетняк Т.М.^{1,2}, Асеева Е.А.¹, Шумилова А.А.¹, Никишина Н.Ю.¹, Шкиреева С.Ю.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

В последние годы новым подходом к фармакотерапии системной красной волчанки (СКВ) стало применение моноклональных антител, блокирующих активность интерферона (ИФН) типа I или его рецепторов.

Цель исследования – охарактеризовать пациентов с СКВ, получавших ингибитор рецепторов ИФН типа I анифролумаб (АФМ, Сафнело®).

Материал и методы. В проспективное 12-месячное исследование включен 21 пациент с СКВ, соответствовавший критериям SLICC 2012 г. У всех пациентов исследовали стандартные лабораторные и иммунологические маркеры СКВ. Для определения активности СКВ использовался индекс SLEDAI-2K, степени выраженности кожного-слизистого синдрома – индекс CLASI. Оценку повреждения органов проводили с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC/ACR. Для изучения качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), применяли опросники LyrusQoL и FACIT-Fatigue.

Результаты и обсуждение. В исследовании преобладали женщины, соотношение женщины/мужчины – 17 (81%)/4 (19%), медиана возраста – 31 [27; 46] год, длительности заболевания – 9 [6,0; 11,0] лет. У большинства пациентов (86%) отмечалась средняя или высокая степень активности заболевания по индексу SLEDAI-2K. Среди клинических проявлений СКВ преобладали изменения кожи и слизистых оболочек (у 81%). Неэрозивный полиартрит различной степени выраженности наблюдался в 66% случаев. Серозит (плеврит, перикардит) выявлен у 24% пациентов, гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфопения) – у 43%, мочевого синдром (суточная протеинурия до 0,5 г/л и/или мочевого осадок – лейкоциты/эритроциты/цилиндры до 5 в поле зрения при отсутствии мочевого инфекции) – у 14%. Все пациенты имели иммунологические нарушения. У 14% из них диагностирован антифосфолипидный синдром (АФС), у 43% – синдром Шегрена.

Все пациенты получали гидроксихлорохин, 95% – глюкокортикоиды (ГК) от 5 до 60 мг/сут, 66% – иммуносупрессанты (циклофосфан, мопетила микофенолат, азатиоприн, метотрексат). Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, белимумаб, двойная анти-В-клеточная терапия) и ингибитором Янус-киназы барицитинибом в анамнезе проводилась в 33% случаев. У всех пациентов отмечалось значительное улучшение КЖСЗ.

Заключение. Показаниями для назначения АФМ 21 пациенту с СКВ были: активная по SLEDAI-2K и/или CLASI СКВ с преимущественным поражением кожи, ее придатков и развитием полиартрита с иммунологическими нарушениями, непереносимость/неэффективность предшествующей стандартной терапии, а также невозможность достижения низких среднесуточных доз пероральных ГК. Дополнительными клиническими проявлениями у части пациентов являлись: серозит, нетяжелые гематологические нарушения (Кумбс-позитивная анемия, лейкопения), мочевого синдром. Допускалось назначение АФМ при сочетании СКВ с вторичным АФС и синдромом Шегрена, а также при высоком ИП SLICC.

Ключевые слова: системная красная волчанка; рецепторы интерферона; интерферон α; анифролумаб.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для ссылки: Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Никишина НЮ, Шкиреева СЮ, Ли́ла АМ. Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифролумаба. Современная ревматология. 2023;17(6):14–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-14-21

Portrait of a patient with systemic lupus erythematosus for the prescription of the type I interferon inhibitor anifrolumab

Reshetnyak T.M.^{1,2}, Aseeva E.A.¹, Shumilova A.A.¹, Nikishina N.Yu.¹, Shkireeva S.Yu.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

In recent years the use of monoclonal antibodies that block activity of type I interferon (IFN) or its receptors has become the new approach in the pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus (SLE).

Objective: to characterize patients with SLE treated with the type I IFN receptor inhibitor anifrolumab (AFM, Saphnelo®).

Material and methods. The prospective 12-month study included 21 patients with SLE who met the 2012 SLICC criteria. Standard laboratory and immunological markers for SLE were examined in all patients. The SLEDAI-2K index was used to determine the activity of SLE and the CLASI index was used to determine the severity of the mucocutaneous syndrome. Organ damage was assessed using the SLICC/ACR Damage Index (DI). The LupusQoL and FACIT-Fatigue questionnaires were used to analyze health-related quality of life (HRQoL).

Results and discussion. Female patients prevailed in the study, female/male ratio – 17 (81%)/4 (19%), median age – 31 [27; 46] years, disease duration – 9 [6.0; 11.0] years. The majority of patients (86%) had moderate or high disease activity according to the SLEDAI-2K index. Among the clinical manifestations of SLE, skin and mucous membranes lesions predominated (81%). Non-erosive polyarthritis of varying severity was observed in 66% of cases. Serositis showed 24% of patients (pleurisy, pericarditis), 43% had hematological abnormalities (hemolytic anemia, leukopenia, lymphopenia) and 14% - urinary syndrome (daily proteinuria up to 0.5 g/l and/or urinary sediment – leukocytes/erythrocytes/cylinders up to 5 in the field of view in the absence of urinary tract infection). All patients had immunological disorders. 14% of them were diagnosed with antiphospholipid syndrome (APS) and 43% with Sjögren's syndrome.

All patients received hydroxychloroquine, 95% received glucocorticoids (GC) from 5 to 60 mg/day, 66% received immunosuppressants (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, azathioprine, methotrexate). 33% of patients had anamnesis of treatment with biologic disease modifying antirheumatic drugs (rituximab, belimumab, dual anti-B-cell therapy) and Janus kinase inhibitor baricitinib. All patients experienced a significant deterioration in HRQoL.

Conclusion. The indications for prescribing AFM to 21 patients with SLE were: active SLE according to SLEDAI-2K and/or CLASI with predominant involvement of skin, its appendages and development of polyarthritis with immunological disorders, intolerance/ineffectiveness of previous standard therapy and inability to achieve low average daily doses of oral GCs. Other clinical manifestations in some patients were: serositis, mild hematological disorders (Coombs-positive anemia, leukopenia), urinary syndrome. AFM could be prescribed for a combination of SLE with secondary APS and Sjögren's syndrome as well as for a high DI SLICC.

Keywords: systemic lupus erythematosus; interferon receptors; interferon α ; anifrolumab.

Contact: Tatyana Magomedalieva Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For reference: Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, Nikishina NYu, Shkireeva SYu, Lila AM. Portrait of a patient with systemic lupus erythematosus for the prescription of the type I interferon inhibitor anifrolumab. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):14–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-14-21

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 [1]. В последние годы существенно пересмотрены представления о патогенезе этого сложного, гетерогенного заболевания. Особое внимание уделяется нарушениям регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I (ИФН α и ИФН β), приводящим к его гиперпродукции у пациентов с СКВ [2–4]. Ведущим механизмом активации синтеза ИФН типа I при СКВ является нарушение клиренса нуклеиновых кислот (НК), высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и нетозу клеток, приводящее к образованию «интерферогенных» иммунных комплексов, включающих НК, НК-связывающие белки и антиядерные антитела. Этому способствуют как усиление образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NET), характерное для СКВ, так и снижение активности внеклеточной ДНКазы. [5]. Гиперпродукция ИФН типа I при СКВ ассоциируется с развитием таких проявлений, как лихорадка, усталость, плеврит, гематологические нарушения (анемия, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения), поражение кожи и слизистых оболочек, миалгия, полиартралгии, полиартрит, волчаночный нефрит, изменения со стороны центральной нервной системы (головная боль) [6–10]. В соответствии с молекулярной характеристикой гиперпродукция ИФН типа I при заболеваниях человека получила название «генный автограф ИФН типа I» (Type I IFN gene signature,

IFNGS) [11, 12]. ИФН типа I включает 17 молекулярных субтипов, в том числе 13 субтипов ИФН α , а также ИФН β , ИФН κ и ИФН ω . В организме человека ИФН типа I выполняет роль паракринного и аутокринного регулятора многообразных биологических процессов – модуляции врожденного и приобретенного иммунитета, подавления клеточной пролиферации и репликации вирусов. Все субтипы ИФН типа I связываются с общим гетеродимерным рецепторным комплексом (Interferon- α/β receptor – IFNAR), состоящим из ИФН α -рецептора (IFNAR1) и ИФН β -рецептора (IFNAR2) [3]. В связи с этим новым подходом к фармакотерпии СКВ стала разработка моноклональных антител, блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов [13–15]. Таким препаратом является анифролумаб (АФМ, Сафнело®), который представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1 κ , продуцируемое в клетках миеломы мыши (NS0) с помощью технологии рекомбинантной ДНК, связывающееся с клеточным рецептором для ИФН α (IFNAR1) с высокой афинностью и специфичностью [16, 17].

В Российской Федерации АФМ зарегистрирован 27 февраля 2023 г. и показан в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой СКВ при наличии аутоантител и недостаточном ответе на стандартную терапию [18]. АФМ был предоставлен ряду ревматологических центров Москвы, Санкт-Петербурга, Оренбурга, Новосибирска, Саратова, Волгограда и Ростова-на-Дону по программе раннего доступа. Всего в настоящее время в нашей стране лечение АФМ получили 48 пациентов с СКВ, почти половина из которых (n=21) наблюдается в

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). Несомненно, для практических ревматологов большой интерес представляет вопрос о показаниях для назначения АФМ.

Цель исследования — охарактеризовать пациентов с СКВ, нуждающихся в назначении ингибитора ИНФ типа I АФМ.

Материал и методы. АФМ был предоставлен НИИР им. В.А. Насоновой по программе раннего доступа. «Исследовательская программа по изучению эффективности и безопасности препарата АФМ у взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ» была одобрена локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой 8 сентября 2022 г. (протокол заседания №17). Всего в НИИР им. В.А. Насоновой в исследование включен 21 пациент с достоверной СКВ, соответствовавший критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [19]. Пациенты наблюдались в течение 12 мес.

Критерии включения: диагноз СКВ; подписанное информированное согласие; возраст старше 18 лет.

Критерии невключения: активный волчаночный нефрит и поражение нервной системы (поскольку по этим показаниям АФМ не зарегистрирован).

У всех пациентов оценивались активность заболевания по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000) [20], степень выраженности кожно-слизистого синдрома по индексу CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index) [21, 22], необратимые повреждения органов по индексу повреждения (ИП) SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index) [23], качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), по опросникам LupusQoL (Lupus Quality of Life) и FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale), а также сопутствующая терапия. До включения в исследование и в процессе наблюдения проводились стандартные лабораторные анализы, включавшие общий анализ крови и мочи, определение иммунологических маркеров СКВ: антител к ДНК (адНК), антинуклеарного фактора (АНФ) на клетках Hep2, компонентов комплемента С3 и С4, IgM- и IgG-антител к кардиолипину, IgM- и IgG-антител к β_2 -гликопротеину 1.

SLEDAI-2K, равный 0, соответствовал отсутствию активности СКВ, от 1 до 5 — низкой, от 6 до 10 — средней,

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=21)
Table 1. Characteristics of patients enrolled into the study (n=21)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [27; 46]
Пол: женщины/мужчины, n (%)	17 (81)/4 (19)
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [6,0; 11,0]
Индекс SLEDAI-2K, М±σ	8,8±4,7
Активность СКВ по SLEDAI-2K, n (%): низкая средняя высокая	3 (14) 13 (62) 5 (24)
Индекс CLASI, М±σ	8,6±8,2
Поражение кожи по CLASI, n (%): отсутствует легкое среднее тяжелое	4 (19) 10 (48) 4 (19) 3 (14)
ИП SLICC, М±σ	2,2±1,5
ИП SLICC, n (%): повреждений нет низкий средний высокий	3 (14) 3 (14) 13 (61) 2 (10)
Терапия за период болезни, n (%): ГК ГКХ иммуносупрессанты, <i>в том числе:</i> циклофосфан мофетила микофенолат азатиоприн метотрексат ГИБП, <i>в том числе:</i> ритуксимаб белimumаб двойная анти-Вклеточная терапия иJAK (барицитиниб)	20 (95) 21 (100) 14 (66) 5 (24) 7 (33) 5 (21) 8 (38) 6 (32) 2 (9) 2 (9) 2 (9) 1 (5)
Терапия на момент включения в исследование: ГК (в пересчете на преднизолон), мг, М±σ ГК, n (%) ГК ≥10 мг/сут, n (%) ГКХ, n (%) иммуносупрессанты, n (%) антикоагулянты, n (%)	10,7±5,6 21 (100) 11 (52) 16 (76) 7 (33) 4 (19)

Примечание. ГК — глюкокортикоиды; ГКХ — гидроксихлорохин; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; иJAK — ингибитор Янус-киназа.

от 11 до 19 — высокой и >20 — очень высокой активности [20]. CLASI от 0 до 9 расценивался как легкое, от 10 до 20 — умеренное и от 21 до 70 — тяжелое поражение кожи [22]. ИП имел следующие градации: 0 — отсутствие повреждений, 1 — низкий, от 2 до 4 — умеренный, >4 — высокий. Для изучения КЖСЗ использовались опросники LupusQoL и FACIT-F, которые пациенты заполняли самостоятельно. Опросник LupusQoL содержит 34 вопроса, объединенных в 8 шкал: физическое здоровье; эмоциональное здоровье; образ тела (восприятие собственного тела и то, как, по мнению пациента,

Таблица 2. Клинические и лабораторные проявления СКВ на момент включения в исследование, входящие в число критериев SLICC 2012 г.
Table 2. Clinical and laboratory manifestations of SLE, included in the 2012 SLICC criteria at the time of enrollment

Критерии	Число пациентов, n (%)
ОККВ	10 (48)
ПККВ	2 (9)
ХККВ	1 (5)
Сочетание ОККВ и ХККВ	5 (24)
Язвы слизистой оболочки	7 (33)
Нерубцовая алопеция, в том числе: диффузная/очаговая	10 (48) 6 (29)/4 (19)
Неэрозивный артрит	14 (66)
Серозит	5 (24)
Мочевой синдром	3 (14)
Гемолитическая анемия	4 (19)
Лейкопения или лимфопения	5 (24)
Иммунологические нарушения, в том числе:	21 (100)
повышение титров АНФ	21 (100)
АНФ >1/1280	14 (66)
анти-дсДНК+	14 (66)
анти-Ro/SSA+	8 (38)
аФЛ+	4 (19)
гипокомплементемия	9 (43)
положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	3 (14)
АФС	3 (14)
Синдром Шегрена	9 (43)
Паренхиматозный паротит	6 (29)
Сухой кератоконъюнктивит	5 (24)

Примечание. Анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК.

оценивают его окружающие); боль; планирование; усталость, интимные отношения; зависимость от окружающих. [24]. Наихудшее КЖСЗ по опроснику LupusQoL соответствует 0, наилучшее – 100. Шкалы интимных отношений и усталости этого опросника не оценивались – первая в связи с преобладанием ответов «не применимо», а вторая в связи с использованием шкалы усталости/утомляемости FACIT-F, которая, по нашему опыту, более чувствительна для этого показателя.

FACIT-F состоит из 13 вопросов, каждый из которых оценивается по шкале Ликерта от 0 (совсем не утомлен) до 4 (очень сильно утомлен) [25]. Все ответы на вопросы суммируются, причем ответы на вопросы An5 и An7 суммируются в реверсном порядке. Итоговая сумма баллов делится на 13. Максимально возможный счет 52 свидетельствует об отсутствии усталости и хорошем КЖСЗ. Выделяют четыре степени усталости: усталости нет (40–52 балла), незначительная (27–39 баллов), выраженная (14–26 баллов) и крайне выраженная (0–13 баллов) усталость [26].

Антифосфолипидный синдром (АФС) диагностировался с использованием международных классификационных критериев [27], синдром Шегрена – на основании российских рекомендаций 2001 г. [28]. Признаками, подтверждающими диагноз синдрома Шегрена, были жалобы на сухость во рту и/или в глазах, и/или наличие рецидивирующего паротита в анамнезе, и/или выявление АНФ, ревматоидного фактора, и/или антител к цитоплазматическому антигену Ro/SSA (анти Ro/SSA).

Статистический анализ. При нормальном распределении определялось среднее (M) и стандартное отклонение (σ), при распределении, отличном от нормального, – медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В табл. 1 представлена характеристика пациентов с СКВ, получавших АФМ. Преобладали женщины, соотношение женщин и мужчин составляло 17(81%)/4 (19%), медиана возраста – 31 [27; 46] год, длительности заболевания – 9 [6,0; 11,0] лет.

У большинства пациентов (86%) отмечалась средняя или высокая активность по индексу SLEDAI-2K (см. табл. 1). Среди клинических проявлений СКВ преобладали изменения кожи и слизистых оболочек (81%). В 33% случаев наблюдалось тяжелое или среднетяжелое поражение кожи по индексу CLASI. У 48% пациентов выявлены признаки острой кожной красной волчанки (ОККВ), такие как эритема-«бабочка», множественные эритематозные высыпания, макулопапулезная сыпь, у 24% – сочетание ОККВ с хронической кожной красной волчанкой (ХККВ, в том числе панникулит, капиллярлит, дискоидная красная волчанка), у 9% – проявления подострой кожной красной волчанки (ПККВ) и у 5% – ХККВ в виде дискоидных высыпаний (табл. 2). Практически у половины пациентов к началу лечения отмечалась нерубцовая алопеция (диффузная или очаговая), у 33% – язвенный стоматит. Неэрозивный полиартрит различной степени выраженности имелся в 66% случаев, у 4 (19%) пациентов он стал основным показанием для включения в исследование, кожные проявления заболевания при этом отсутствовали. Кроме того, выявлены серозит (плеврит, перикардит) у 24% пациентов, гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфопения) у 43%, мочевого синдрома (суточная протеинурия до 0,5 г/л и/или мочевого осадок – лейкоциты/эритроциты/цилиндры до 5 в поле зрения при отсутствии мочевой инфекции) у 14%. Все пациенты имели выраженные иммунологические нарушения. Высокие титры АНФ обнаружены у 66% из них, повышение уровня аДНК – у 66%, анти-Ro/SSA – у 38%, антифосфолипидных антител (аФЛ) – у 19%, гипокомплементемия по C3 и C4 – у 43%, положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии – у 14%. АФС был диагностирован у 14% пациентов, синдром Шегрена – у 43% (паренхиматозный паротит – у 29%, сухой кератоконъюнктивит – у 24%).

У 86% пациентов выявлены различные необратимые повреждения органов (см. табл. 1). ИП SLICC составлял от 2 до 4 баллов (в среднем – $2,2 \pm 1,5$ балла). В структуре необратимых повреждений органов преобладали изменения, связанные с терапией ГК: катаракта, аспетический некроз, остеопороз, сахарный диабет (рис. 1).

На протяжении болезни все пациенты получали ГКХ, 95% больных – ГК в различных дозах (от 5 до 60 мг/сут; см. табл. 1). Иммуносупрессанты (циклофосфан, мофетила ми-



Рис. 1. Структура необратимых повреждений органов у 18 пациентов с СКВ (параметры, входящие в ИП SLICC)

Fig. 1. Irreversible organ damage in 18 patients with SLE (parameters included in the SLICC damage index)

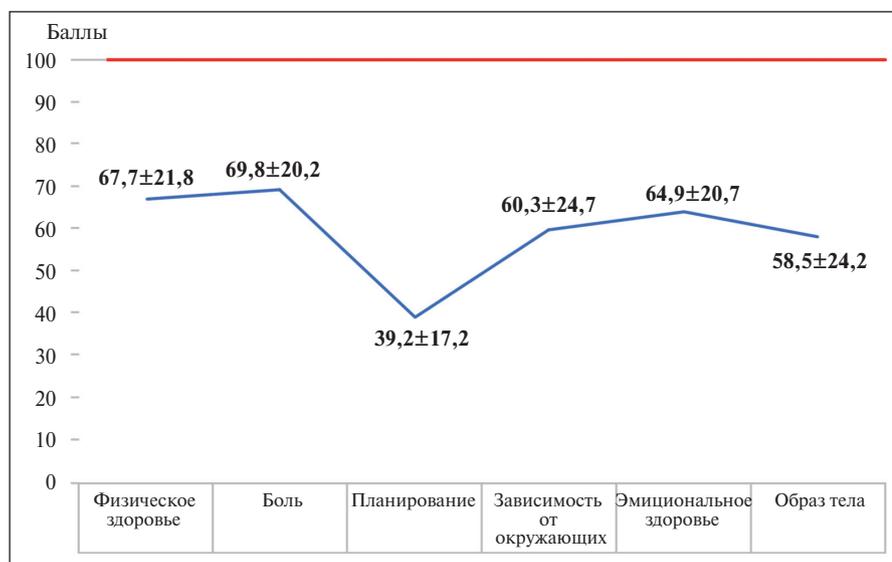


Рис. 2. КЖСЗ у 21 пациента с СКВ до назначения АФМ по опроснику LupusQoL, M±σ
Fig. 2. HRQoL in 21 patients with SLE before AFM prescription according to the LupusQoL questionnaire, M±σ

кофенолат, азатиоприн, метотрексат) использовались в 66% случаев, отменялись по причине неэффективности или плохой переносимости. Терапия ГИБП (ритуксимаб, белиумаб, двойная анти-В-клеточная терапия) и иJAK барицитинибом в анамнезе назначалась 33% пациентов, при этом отмечено развитие вторичной неэффективности или нежелательных явлений. К началу терапии АФМ все пациенты получали ГК в средней дозе 10,7±5,6 мг/сут, у 52% пациентов их доза была >10 мг/сут. Одной пациентке с волчаночным панникулитом ГК были назначены впервые. Лишь 76% пациентов смогли принимать ГКХ, у 24% он был отменен из-за ангиопатии сетчатки или развития аллергической реакции.

Лечение иммуносупрессантами продолжали 33% пациентов, непрямыми антикоагулянтами в связи с АФС или тромбозом в анамнезе – 19%.

У всех пациентов существенно страдало КЖСЗ. Его значительное снижение отмечалось по 6 шкалам опросника LupusQoL (рис. 2), причем наиболее выраженное – по шкалам «Планирование» и «Образ тела» (до 39,2±17,2 и 58,5±24,2 соответственно).

Низкое КЖСЗ, подтверждалось и с помощью опросника FACIT-F. Так, усталость/утомляемость отсутствовала лишь у 1 пациента. Преимущественно выявлялась крайне выраженная (38%) и выраженная (33%) усталость (рис. 3).

Представленные нами данные свидетельствуют о том, что показаниями для добавления АФМ в дозе 300 мг внутривенно капельно ежемесячно к стандартной терапии у 21 пациента с СКВ, наблюдавшегося в НИИР им. В.А. Насоновой, были:

1) значения индекса активности SLEDAI-2K >5 баллов (у 86%) и/или высокие показатели индекса CLASI. В клинической картине СКВ преобладали преимущественное поражение кожи и ее придатков (у 81%) и полиартрит (у 66%), выраженные иммунологические нарушения. У части пациентов отмечались также серозит, нетяжелые гематологические нарушения (Кумбс-позитивная анемия, лейкопения), мочевого синдром (суточная протеинурия до 0,5 г/л и/или мочевого осадок – лейкоциты/эритроциты/цилиндры до 5 в поле зрения при отсутствии мочевого инфекции). Сочетание СКВ с вторичным АФС и синдромом Шегрена не является противопоказанием для применения АФМ;

2) высокий ИП SLICC на фоне сохранения активности СКВ от умеренной до высокой по SLEDAI-2K;

3) непереносимость/неэффективность предшествующей стандартной терапии с сохранением активности СКВ;

4) высокая доза ГК, необходимая для поддержания низкой активности СКВ;

5) низкое КЖСЗ, признаки усталости/утомляемости на фоне активности СКВ и высоких поддерживающих доз пероральных ГК.

Обсуждение. К настоящему времени в мире проведено четыре рандомизированных клинических исследования (РКИ) эффективности и безопасности АФМ у пациентов с СКВ: MUSE (II фаза), TULIP-1, TULIP-2 и TULIP-LTE (III фаза), по результатам которых этот препарат был зарегистрирован для использования у пациентов с умеренной и высокой активностью СКВ. Этап клинических исследований завершен,

в настоящее время в условиях реальной клинической практики необходимо определить место АФМ в лечении пациентов с СКВ. Завершено и первое долгосрочное плацебо-контролируемое исследование при СКВ, проводившееся в период пандемии COVID-19 [29]. Учитывая хронический характер течения СКВ и необходимость длительного лечения, определение долгосрочной безопасности и эффективности лечения имеет большое значение. Результаты, полученные в 52-недельных исследованиях III фазы TULIP-1 и TULIP-2, последующего 3-летнего долгосрочного продленного наблюдения, а также 3-летнего открытого продления исследования II фазы MUSE, подтвердили приемлемый долгосрочный профиль безопасности АФМ при СКВ в дополнение к устойчивому снижению активности заболевания и сокращению использования ГК. В совокупности полученные данные показали благоприятный профиль польза-риск при длительном применении АФМ у пациентов с умеренной и высокой активностью СКВ [29].

Целью нашего исследования было охарактеризовать пациентов с СКВ, получавших ингибитор рецепторов интерферона типа I АФМ. Набор пациентов в исследование проводился, согласно критериям включения, по данным РКИ. Так, в исследование MUSE (II фаза) отбирали пациентов, позитивных по АНФ, адНК и/или антителам к Sm-антигену. Обязательным критерием была как минимум средняя степень активности СКВ (SLEDAI-2K ≥ 6), клиническая составляющая индекса должна была соответствовать SLEDAI-2K ≥ 4 . Пациенты с активным волчаночным нефритом и тяжелыми нейropsychическими проявлениями СКВ не вошли в исследование [30]. Иммунологические нарушения и позитивность по АНФ были обязательными критериями включения и в настоящем исследовании. Все пациенты в нашем исследовании были позитивны по АНФ, у большинства из них выявлялся высокий уровень адНК и/или антител к Sm-антигену, анти-Ro/SSA. Средняя активность СКВ (SLEDAI-2K ≥ 6) отмечалась у 86% пациентов (см. табл. 1), причем клиническая составляющая соответствовала SLEDAI-2K ≥ 4 . У пациентов с низким SLEDAI-2K, как правило, имелось среднетяжелое и тяжелое поражение кожи по CLASI. Для оценки КЖСЗ был использован LupusQoL, поскольку это единственный специфический опросник для пациентов с СКВ, валидированный на территории Российской Федерации [31], он применялся и в исследовании MUSE (II фаза). Критерии включения в исследования TULIP-1 [32] и TULIP-2 [33] были аналогичны таковым в MUSE (II фаза), но обязательным условием включения была стабильная стандартная терапия с использованием ГК, ГКХ и иммуносупрессантов. Все пациенты в нашем исследовании также получали комбинированную терапию ГК и ГКХ, или ГК и иммуносупрессантами, или ГК, ГКХ и иммуносупрессантами. Частота назначения ГК/ГКХ/иммуносупрессантов у наших пациентов составила 100/76/33%, а в группе TULIP-2 – 78/66/48% соответственно. Количество пациентов, получающих пероральные ГК в дозе >10 мг/сут, в данной работе было сопоставимо с таковым в исследовании TULIP-2 (52 и 48% соответственно). Следует отметить, что пациенты, включенные в настоящее исследование, имели высокий ИП SLICC – от 2 до 4 баллов (в среднем $2,2 \pm 1,5$ балла), в то время как в группе TULIP-2 этот показатель составлял в среднем всего $0,5 \pm 0,9$ балла. Высокий ИП в настоящем наблюдении был связан с более частым использованием ГК и большей длительностью болезни, чем в группе TULIP-2. При назначении АФМ мы выбирали те фенотипы заболевания, при которых ингибитор ИФН типа I доказал свою эффективность в международных клинических исследованиях. Особое внимание при включении пациентов в исследование было обращено на связанное с СКВ поражение кожи и слизистых. Именно у этих пациентов, по данным всех клинических исследований, наблюдался значимый эффект начиная с 12-й недели терапии. Индекс CLASI, исходно составлявший ≥ 10 баллов, к 12-й неделе уменьшился практически на 50% [33]. Этим и объяснялся наш выбор пациентов с активными кожными проявлениями СКВ, которых было большинство (86%). Не менее значимый эффект АФМ оказывал на поражение суставов при СКВ. По данным TULIP-1, TULIP-2 и MUSE (II фаза), к 52-й неделе лечения число припухших и болезненных суставов снижалось на 50% [31–33]. В нашей группе 19% пациентов имели преимущественное поражение суставов. В исследовании TULIP-LTE к 4-му году терапии АФМ у 36,4% пациентов ГК были отменены [29]. Как следует из табл. 1, все наши больные получали ГК, при этом у 52% из них доза ГК была >10 мг/сут, целью терапии АФМ являлось уменьшение дозы ГК на фоне снижения активности СКВ. По данным TULIP-LTE, в процессе исследования произошло повышение качества жизни и уменьшение усталости, что дает надежду на улучшение этих показателей и у наших пациентов.

И наконец, закономерный вопрос, есть ли отличие в портретах пациентов, нуждающихся в назначении белимуаба и АФМ? Ответ на этот вопрос может дать только реальная клиническая практика. В настоящее время опубликованы две интересные работы, в которых сравнивались данные международных клинических исследований эффективности и безопасности белимуаба (BLISS-52 и BLISS-76) и АФМ (TULIP-1, TULIP-2 и MUSE II фаза) [34]. I.N. Bruce и соавт. [34] делают вывод, что у

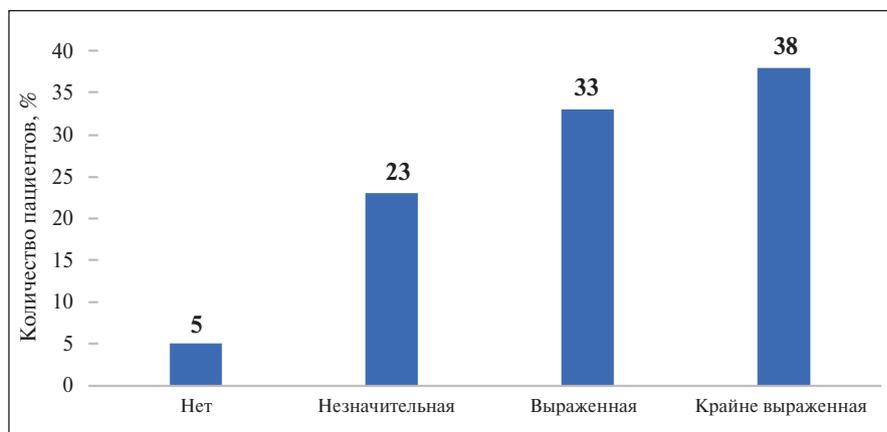


Рис. 3. Выраженность усталости/утомляемости по шкале FACIT-F у 21 пациента с СКВ до назначения АФМ

Fig. 3. Severity of fatigue in 21 patients with SLE before administration of AFM according to the FACIT Fatigue (FACIT-F) Scale

пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ при назначении АФМ чаще достигается снижение активности заболевания, чем при использовании белимумаба. В то же время В. Neurape и соавт. [35] считают, что к 52-й неделе лечения ответ на терапию белимумабом и АФМ у пациентов с СКВ сходен, и пока невозможно выделить клинически значимое преимущество одного из этих препаратов. По нашему мнению, таким клинически значимым преимуществом у АФМ может стать не только эффективность в отношении суставных проявлений, но и быстрое воздействие на кожные проявления СКВ.

Заключение. Таким образом, в настоящем исследовании показаниями для назначения АФМ были: активная

по SLEDAI-2K и/или CLASI СКВ с преимущественным поражением кожи, ее придатков и развитием полиартрита с иммунологическими нарушениями, непереносимость/неэффективность предшествующей стандартной терапии, а также невозможность достижения низких среднесуточных доз пероральных ГК. Дополнительными клиническими проявлениями у части пациентов являлись: серозит, нетяжелые гематологические нарушения (Кумбс-позитивная анемия, лейкопения), мочевого синдром. Допускалось назначение АФМ при сочетании СКВ с вторичным АФС и синдромом Шегрена, а также при высоком ИП SLICC.

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

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):397-412. (In Russ.)].
2. Crow MK, Olfieriev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019 Jan 24;14:369-393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952. Epub 2018 Oct 17.
3. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммунодепрессивные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(4):452-461. (In Russ.)].
4. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: One key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019 Aug 13;6(1):e000270. doi: 10.1136/lupus-2018-000270. eCollection 2019.
5. Reshetnyak T, Nurbaeva K, Ptashnik I, et al. Markers of NETosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(11):9210. doi: 10.3390/ijms24119210.
6. Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC, et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis*. 2018 Nov; 77(11):1653-1664. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213197. Epub 2018 Jul 18.
7. Braunstein I, Klein R, Okawa J, Werth VP. The interferon-regulated gene signature is elevated in subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus and correlates with the cutaneous lupus area and severity index score. *Br J Dermatol*. 2012 May; 166(5):971-5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10825.x.
8. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1579-88. doi: 10.1002/art.22578.
9. Castellano G, Cafiero C, Divella C, et al. Local synthesis of interferon-alpha in lupus nephritis is associated with type I interferons signature and LMP7 induction in renal tubular epithelial cells. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 22;17(1):72. doi: 10.1186/s13075-015-0588-3.
10. Shiozawa S, Kuroki Y, Kim M, et al. Interferonalpha in lupus psychosis. *Arthritis Rheum*. 1992 Apr;35(4):417-22. doi: 10.1002/art.1780350410.
11. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:513-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231. Epub 2014 Feb 6.
12. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014 Jan;14(1):36-49. doi: 10.1038/nri3581.
13. Paredes JL, Niewold TB. Type I interferon antagonists in clinical development for lupus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Sep;29(9):1025-1041. doi: 10.1080/13543784.2020.1797677. Epub 2020 Sep 1.
14. Chaichian Y, Strand V. Interferon-directed therapies for the treatment of systemic lupus erythematosus: a critical update. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug;40(8):3027-3037. doi: 10.1007/s10067-020-05526-1. Epub 2021 Jan 7.
15. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN R MAbs for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Apr;21(4):519-528. doi: 10.1080/14712598.2021.1841164. Epub 2020 Oct 30.
16. Peng L, Oganessian V, Wu H, et al. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- α receptor 1 antibody. *MAbs*. 2015;7(2):428-39. doi: 10.1080/19420862.2015.1007810.
17. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018 Apr 5;5(1):e000261. doi: 10.1136/lupus-2018-000261. eCollection 2018.
18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата САФНЕЛО®, 300 мг (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Регистрационное удостоверение ЛП-№(001857)-(ПГ-РУ) от 27.02.2023 г. [Instructions for the medical use of the drug SAFNELO®, 300 mg (concentrate for the preparation of solution for infusions). Registration certificate LP-No.(001857)-(RG-RU) dated 02/27/2023].
19. Petri M, Orbai AM, Alarcyn GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
20. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
21. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2005 Nov;125(5):889-94. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23889.x.
22. Klein R, Moghadam-Kia S, LoMonico J, et al. Development of the CLASI as a tool to measure disease severity and responsiveness to therapy in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2011 Feb;147(2):203-8. doi: 10.1001/archdermatol.2010.435
23. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
24. McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57(6):972-9. doi: 10.1002/art.22881
25. Yellen S. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACIT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*.

- 1997 Feb;13(2):63-74. doi: 10.1016/s0885-3924(96)00274-6.
26. Pilgaard T, Hagelund L, Stallknecht SE, et al. Severity of fatigue in people with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis – Results of a cross-sectional study. *PLoS One*. 2019 Jun 28;14(6):e0218831. doi: 10.1371/journal.pone.0218831.
27. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
28. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
29. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Feb;75(2):253-265. doi: 10.1002/art.42392. Epub 2022 Nov 11.
30. Morand EF, Trasieva T, Berglind A, et al. Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: post-hoc analysis of the Phase IIb MUSE trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):706-713. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212504. Epub 2018 Feb 2.
31. Асеева ЕА, Воробьева ЛД, Соловьев СК и др. Психометрические свойства русскоязычной версии специфического опросника LupusQoI для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):164-172. [Aseeva EA, Vorobyeva LD, Solov'yev SK, et al. The psychometric properties of a russian version of the disease-specific LupusQoI questionnaire assessing the health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(2):164-172. (In Russ.)].
32. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;(1):e208-19.
33. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18.
34. Bruce IN, Golam S, Steenkamp J, et al. Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res*. 2022 Jul;11(10):765-777. doi: 10.2217/ser-2022-0040. Epub 2022 May 12.
35. Neupane B, Shukla P, Slim M, et al. Belimumab versus anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: an indirect comparison of clinical response at 52 weeks. *Lupus Sci Med*. 2023 May;10(1):e000907. doi: 10.1136/lupus-2023-000907.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.08.2023/17.10.2023/23.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-003 №122040400024-07.

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 FURS-2022-003 №122040400024-07.

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.

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

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

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

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

Шкиреева С.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7778-4427>

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

Результаты неинтервенционного наблюдательного многоцентрового исследования тактики ведения пациентов с аксиальным псориатическим артритом в условиях реальной клинической практики (NiSaXPA)

Коротаева Т.В.¹, Губарь Е.Е.¹, Логинова Е.Ю.¹, Корсакова Ю.Л.¹, Василенко Е.А.², Ильевский И.-Д.Ю.³, Иванова Л.В.⁴, Акулинушкина Е.Ю.⁴, Шестерня П.А.⁵, Матвейчук О.В.⁶, Грабовецкая Ю.Ю.⁷, Баракат А.А.⁸, Королев М.А.⁹, Зонина Е.В.¹⁰, Георгинова О.А.¹¹, Колотилина И.В.¹², Марусенко И.М.¹³, Виноградова И.Б.¹⁴, Несмеянова О.Б.¹⁵, Григориади Н.Е.¹⁶, Петров А.В.¹⁷, Кречикова Д.Г.¹⁸, Кропотина Т.В.¹⁹, Якупова С.П.²⁰, Мазуров В.И.²¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург; ³ГБУЗ «Городская поликлиника №64 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ⁴БУЗ УР «Республиканский клиничко-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск; ⁵ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ⁶ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница № 3, Подольск»; ⁷ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград; ⁸ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ⁹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; ¹⁰Медицинский центр «Здоровая семья», Новосибирск; ¹¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ¹²ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница №3», Пермь; ¹³ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова; Петрозаводск; ¹⁴ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ¹⁵ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; ¹⁶ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», Пермь; ¹⁷ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь; ¹⁸Областной ревматологический центр, Смоленск; ¹⁹БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск; ²⁰Медицинский центр «Ваше здоровье», Казань; ²¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 190103, Санкт-Петербург, Набережная Фонтанки, 154; ³Россия, 107023, Москва, Малая Семеновская ул., 13; ⁴Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 87Б; ⁵Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ⁶Россия, 142105, Московская область, Подольск, Литейная ул., 40; ⁷Россия, 236016, Калининград, Клиническая ул., 74; ⁸Россия, 109263, Москва, ул. Шкулева, 4; ⁹Россия, 630117, Новосибирск, Академгородок, ул. Арбузова, 6; ¹⁰Россия, 630099, Новосибирск, Коммунистическая ул., 77; ¹¹Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1; ¹²Россия, 614025, Пермь, ул. Серпуховская, 11А; ¹³Россия, 185002, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3; ¹⁴Россия, 432063, Ульяновск, ул. 3-го Интернационала, 7; ¹⁵Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; ¹⁶Россия, 614990, Пермь, ул. Пушкина, 85; ¹⁷Россия, 295017, Симферополь, Киевская ул., 69; ¹⁸Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер, 15Б; ¹⁹Россия, 644111, Омск, ул. Березовая, 3; ²⁰Россия, 420043, Казань, ул. Достоевского, 52; ²¹Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуновоспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, которое обычно наблюдается у больных псориазом. В последние годы активно изучается аксиальная форма ПсА (аксПсА). Вместе с тем данных о подходах к диагностике и ведению пациентов с аксПсА в реальной клинической практике недостаточно. В настоящей публикации представлены результаты промежуточного анализа данных неинтервенционного наблюдательного многоцентрового исследования тактики ведения пациентов с аксПсА в условиях реальной клинической практики (NiSaXPA) в российских центрах.

Цель исследования – выявление пациентов с аксПсА, их характеристика и описание тактики ведения в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Во время плановых визитов к ревматологу проводилось проспективное наблюдение пациентов с ПсА, соответствовавших критериям включения. Аксиальные рентгенограммы участников были загружены в базу данных для подтверждения наличия или отсутствия аксПсА двумя независимыми экспертами – ревматологом и рентгенологом. Пациенты с подтвержденным диагнозом аксПсА участвовали в дальнейшей фазе сбора данных (визит 2, неделя 24).

Результаты и обсуждение. В исследование включено 600 пациентов. На момент проведения анализа с целью выявления аксПсА обследовано 386 (64,3%) из них (209 мужчин и 177 женщин). Диагноз аксПсА подтвержден в 241 (62,4%) случае; эти больные составили популяцию по протоколу (PP, Per Protocol). У 145 (37,6%) пациентов аксПсА не выявлен. Возраст пациентов с аксПсА в популяции PP составил в среднем $46,30 \pm 12,6$ года, индекс массы тела (ИМТ) – $27,4 \pm 5,2$ кг/м². У 14,9% пациентов длительность псориаза была менее 1–5 лет, у 21,5% – 5–10 лет и у 63,6% – более 10 лет. Давность симптомов ПсА у 31,2% пациентов составляла менее 1–5 лет, у 31,6% – 5–10 лет и у 37,2% – более 10 лет. Низкой активности заболевания (BASDAI <4) к визиту 1 достигли 33,3% больных аксПсА, к визиту 2 – 64,3%; было отмечено снижение индекса BASDAI в среднем с $4,67 \pm 1,95$ до $3,31 \pm 1,89$ балла.

В реальной клинической практике пациентам наиболее часто назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 88,7% и 71,7% (визиты 1 и 2 соответственно) и синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) – 79,1% и 70,7% соответственно; терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) была инициирована 40,2% и 60,6% больных соответственно.

Заключение. Результаты промежуточной оценки данного наблюдательного исследования показали, что у 87,2% пациентов, отвечавших критериям CASPAR для ПсА, исходно при обследовании по месту жительства были заподозрены аксиальные проявления ПсА. Однако при центральной экспертной оценке диагноз аксПсА был верифицирован только у 62,4% из них, что может свидетельствовать о возможной гипердиагностике аксиального поражения в реальной практике и подчеркивает важность кооперации ревматолога и рентгенолога при анализе результатов визуализационных методов обследования. 33,3% пациентов с аксПсА имели низкую активность заболевания по BASDAI исходно и 64,3% – через 24 нед. Таким образом, несмотря на проводимую терапию, адекватно контролировать заболевание удавалось только в трети случаев, после смены терапии число таких пациентов увеличилось вдвое. В реальной клинической практике пациентам с аксПсА наиболее часто назначают препараты из группы НПВП и сБПВП, частота использования ГИБП варьировалась от 40,2 до 60,6% к концу наблюдения.

Ключевые слова: аксиальный псориатический артрит; неинтервенционное исследование; диагностика; тактика ведения.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@googlemail.com

Для ссылки: Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Василенко ЕА, Ильевский И-ДЮ, Иванова ЛВ, Акулинушкина ЕЮ, Шестерня ПА, Матвейчук ОВ, Грабовецкая ЮЮ, Баракат АА, Королев МА, Зонova Е.В, Георгинова ОА, Колотилина ИВ, Марусенко ИМ, Виноградова ИБ, Несмеянова ОБ, Григориади НЕ, Петров АВ, Кречикова ДГ, Кропотина ТВ, Якупова СП, Мазуров ВИ. Результаты неинтервенционного наблюдательного многоцентрового исследования тактики ведения пациентов с аксиальным псориатическим артритом в условиях реальной клинической практики (NiSaXPA). Современная ревматология. 2023;17(6):22–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-22-30

Results of a non-interventional observational multicenter study of the management of patients with axial psoriatic arthritis in real-life clinical practice (NiSaXPA)

**Korotaeva T.V.¹, Gubar E.E.¹, Loginova E.Yu.¹, Korsakova Y.L.¹, Vasilenko E.A.²,
Ilyevsky I.-D.Yu.³, Ivanova L.V.⁴, Akulinushkina E.Yu.⁴, Shesternya P.A.⁵,
Matveychuk O.V.⁶, Grabovetskaya Yu.Yu.⁷, Barakat A.A.⁸, Korolev M.A.⁹, Zonova E.V.¹⁰,
Georginova O.A.¹¹, Kolotilina I.V.¹², Marusenko I.M.¹³, Vinogradova I.B.¹⁴,
Nesmeyanova O.B.¹⁵, Grigoriadi N.E.¹⁶, Petrov A.V.¹⁷, Krechikova D.G.¹⁸, Kropotina T.V.¹⁹,
Yakupova S.P.²⁰, Mazurov V.I.²¹**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Clinic of High Technologies N.I. Pirogov Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg; ³City Polyclinic №64, Moscow Health Department, Moscow; ⁴Republican Clinical Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk; ⁵Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ⁶Podolsk City Clinical Hospital № 3, Podolsk; ⁷Regional Clinical Hospital of Kaliningrad Region, Kaliningrad; ⁸V.P. Demihov City Clinical Hospital, Moscow Health Department, Moscow; ⁹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – branch of the Institute of Cytology and Genetics of Russian Academy of Science, Novosibirsk; ¹⁰Medical Center “Zdorovaya Semya”, Novosibirsk; ¹¹Lomonosov Moscow State University, Moscow; ¹²City Clinical Hospital №3, Perm; ¹³V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk; ¹⁴Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ¹⁵Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; ¹⁶Perm Regional Clinical Hospital, Perm; ¹⁷N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol; ¹⁸Regional Rheumatological Center, Smolensk;

¹⁹Regional Clinical Hospital, Omsk; ²⁰Medical Center "Vashe Zdorov'e", Kazan; ²¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg
^{134A}, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²¹⁵⁴, Fontanka Embankment, Saint-Petersburg 190103, Russia;
³¹³, Malaya Semenovskaya Street, Moscow 107023, Russia; ^{487Б}, Lenina Street, Izhevsk 426009, Russia;
⁵¹, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; ⁶⁴⁰, Liteynaya Street, Podolsk 142105, Russia;
⁷⁷⁴, Klinicheskaya Street, Kaliningrad 236016, Russia; ⁸⁴, Shkulev Street, Moscow 109263, Russia; ⁹⁶, Arбузов Street, Novosibirsk 630117, Akademgorodok, Russia; ¹⁰⁷⁷, Kommunisticheskaya Street, Novosibirsk 630099, Russia;
¹¹¹, Leninskiye Gori Moscow 119991, Russia; ^{1211A}, Serpuhovskaya Street, Perm 614025, Russia;
¹³³, Pirogov Street, Petrozavodsk 185002, Russia; ¹⁴⁷, III Internatsional Street, Ulyanovsk 432063, Russia;
¹⁵⁷⁰, Vorovskogo Street, Chelyabinsk 454048, Russia; ¹⁶⁸⁵, Pushkin Street, Perm 614990, Russia; ¹⁷⁶⁹, Kievskaya Street, Simferopol 295017, Russia; ^{1815Б}, 1st Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025, Russia; ¹⁹³, Berezovaya Street, Omsk 644111, Russia; ²⁰⁵², Dostoevsky Street, Kazan 420043, Russia; ²¹⁴¹, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic immunoinflammatory disease of the joints, spine and entheses from the group of spondyloarthritis, which is usually observed in patients with psoriasis. In recent years, the axial form of PsA (axPsA) has been actively researched. However, there is insufficient data on approaches to the diagnosis and treatment of patients with axPsA in real-life clinical practice. This article presents the results of an interim analysis of data from a non-interventional multicenter observational study on the treatment of patients with axPsA in real-life clinical practice (NiSaXPA) in Russian centers.

Objective: to identify patients with axPsA, their characteristics and describe treatment tactics in real-life clinical practice.

Material and methods. Patients with PsA who met the inclusion criteria were prospectively followed up during routine visits to a rheumatologist. Participants' axial radiographs were uploaded to a database in order for it to be confirmed the presence or absence of axPsA by two independent experts, a rheumatologist and a radiologist. Patients with a confirmed axPsA diagnosis participated in a further data collection phase (Visit 2, week 24).

Results and discussion. Six hundred patients were enrolled into the study. At the time of analysis, 386 (64.3%) of them (209 men and 177 women) were screened for axPsA. The diagnosis of axPsA was confirmed in 241 (62.4%) cases; these patients formed the Per Protocol (PP) population. The mean age of patients with axPsA in the PP population was 46.30±12.6 years and the body mass index (BMI) was 27.4±5.2 kg/m². In 14.9% of patients, the duration of psoriasis was less than 1–5 years, in 21.5% – 5–10 years and in 63.6% – more than 10 years. The duration of PsA symptoms was less than 1–5 years in 31.2% of patients, 5–10 years in 31.6% and more than 10 years in 37.2%. Low disease activity (BASDAI <4) was achieved in 33.3% of patients with axPsA at visit 1 and in 64.3% at visit 2; the BASDAI index declined on average from 4.67±1.95 to 3.31±1.89 points.

In real-life clinical practice, patients were most frequently prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – 88.7% and 71.7% (visits 1 and 2, respectively), and synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARDs) – 79.1% and 70.7%, respectively; therapy with biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) was initiated in 40.2% and 60.6% of patients, respectively.

Conclusion. The results of the interim analysis of this observational study showed that in 87.2% of patients who met the CASPAR criteria for PsA there was a suspicion of axial manifestations of PsA on the primary care level. However, only 62.4% of them had a confirmed diagnosis of axPsA on centralized expert assessment, which may indicate a possible overdiagnosis of axial lesions in real-life practice and emphasizes the importance of collaboration between a rheumatologist and a radiologist when analyzing the results of imaging studies. 33.3% of patients with axPsA had low disease activity according to BASDAI at baseline and 64.3% after 24 weeks, meaning that the disease was only adequately controlled in one third of cases despite therapy; the number of these patients doubled after a change in therapy. In real-world clinical practice, patients with axPsA are most commonly prescribed drugs from the NSAID and sDMARD groups; the frequency of use of biologic drugs varied between 40.2 and 60.6% by the end of the observation period.

Keywords: axial psoriatic arthritis; non-interventional study; diagnostics; treatment tactics.

Contact: Tatyana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

For reference: Korotaeva TV, Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YL, Vasilenko EA, Ilyevsky I-DYu, Ivanova LV, Akulinushkina EYu, Shesternya PA, Matveychuk OV, Grabovetskaya YuYu, Barakat AA, Korolev MA, Zonova EV, Georginova OA, Kolotilina IV, Marusenko IM, Vinogradova IB, Nesmeyanova OB, Grigoriadi NE, Petrov AV, Krechikova DG, Kropotina TV, Yakupova SP, Mazurov VI. Results of a non-interventional observational multicenter study of the management of patients with axial psoriatic arthritis in real-life clinical practice (NiSaXPA). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):22–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-22-30

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание из группы спондилоартритов с гетерогенными клиническими проявлениями, включающими артрит, спондилит, энтезит, дактилит, псориаз кожи и ногтей [1, 2]. У большинства пациентов отмечается периферический артрит, у 60% – энтезит, у половины – дактилит, а частота вовлечения осевого скелета составляет от 25 до 70% и зависит от продолжительности заболевания. Эти различия связаны с отсутствием общепринятой де-

финиции и диагностических критериев аксиального ПсА (аксПсА), или ПсА с поражением позвоночника [3–5]. Было показано, что среди пациентов с аксПсА больше лиц мужского пола и носителей HLA-B27-антигена [6]. У пациентов с поражением осевого скелета заболевание в целом протекает более тяжело, с более тяжелым эрозивным периферическим артритом, чаще выявляются энтезит и дактилит, выше активность по DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis

Disease Activity Index), псориаз гладкой кожи носит более распространенный характер [7, 8].

Социально-экономическое бремя аксПсА определяется снижением трудоспособности, функциональных возможностей, качества жизни, включая риск развития депрессии, социальной дезадаптации, нарушений сна у лиц молодого возраста [9].

В последнее десятилетие аксПсА активно изучается, тем не менее сохраняется потребность в разработке общепринятой терминологии, единой дефиниции и диагностических критериев, международных рекомендаций по визуализации осевого скелета для своевременного выявления заболевания. В настоящее время диагноз устанавливают на основании наличия воспалительной боли в спине (ВБС), рентгенологических признаков достоверного сакроилиита (СИ, двустороннего II стадии или одностороннего \geq III стадии по Kelgren) или активного СИ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) либо синдесмофитов в позвоночнике. Отдельные авторы для диагностики поражения позвоночника при ПсА используют критерии ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) 2009 г. для аксиального спондилоартрита [10]. Принципы диагностики спондилита при ПсА представлены также в российских рекомендациях по лечению ПсА [2].

По современным представлениям, наличие аксиального поражения при ПсА имеет самостоятельное значение для выбора терапии [11, 12]. Согласно международным и российским рекомендациям, больным аксПсА в первую очередь назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) различных классов, а при недостаточном эффекте двух НПВП (BASDAI >4) в течение 4 нед – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), прежде всего ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 17, а затем – ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), ингибиторы Янус-киназ (иЯК) без предварительного применения синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), которые при спондилите неэффективны.

Таким образом, выявление поражения позвоночника при ПсА имеет большое значение как для корректной оценки течения заболевания, так и для выбора таргетной терапии. Однако недостаточно данных о диагностике и тактике ведения пациентов с аксПсА в условиях реальной клинической практики. Изучению этой проблемы было посвящено неинтервенционное наблюдательное многоцентровое исследование NiSaXPA.

Цель настоящей работы – оценить диагностику и тактику ведения у больных аксПсА в реальной клинической практике.

Материал и методы

Дизайн исследования. Все сведения о пациентах в исследовании NiSaXPA собраны в условиях реальной клинической практики. Первичным источником являлась медицинская документация (медицинские карты, результаты лабораторных и инструментальных исследований). Данные собирались врачом-исследователем в соответствии с предварительно утвержденной электронной индивидуальной регистрационной картой.

Исследование было одобрено «Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований», выписка из протокола №07 от 23.04 2021 г. Перед сбором данных все пациенты подписали форму информированного согласия.

После выявления когорты пациентов с аксПсА был проведен ретроспективный (за период 6 мес до включения в исследование) обзор медицинской документации с целью получения данных об активности заболевания и проводимой терапии. Сбор проспективных данных осуществлялся во время визитов к ревматологу 600 пациентов с ПсА, которые соответствовали критериям включения в исследование и подписали форму информированного согласия (визит 1, исходный). Рентгенограммы таза, шейного, нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника и/или МРТ крестцово-подвздошных сочленений (КПС) давностью до 1 года, полученные у пациентов, включенных в предварительный анализ, были загружены в единую базу данных для последующей независимой экспертной оценки на наличие аксПсА двумя специалистами – рентгенологом и ревматологом. Пациенты с подтвержденным аксПсА участвовали в дальнейшей фазе сбора проспективных данных (визит 2, неделя 24).

Во время визита 1 регистрировались социально-демографические данные, статус трудоспособности, наличие инвалидности, сопутствующих заболеваний, индекс массы тела (ИМТ), данные анамнеза (время появления первых симптомов псориаза и ПсА и установления диагноза ПсА), соответствие критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) 2006 г., наличие диагноза спондилита, ВБС, активность по BASDAI и DAPSA. Кроме того, оценивались время возникновения ВБС/воспалительной боли в шее, интенсивность боли в позвоночнике по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см), ограничение подвижности позвоночника (позвоночные индексы), число пальцев с дактилитом, наличие энтезита по LEI (Leeds Enthesitis Index), периферического артрита (число болезненных – ЧБС – и припухших – ЧБС – суставов), распространенность и тяжесть псориаза по BSA (Body Surface Area) и PASI (Psoriasis Area and Severity Index), число пораженных псориазом ногтей, лабораторные показатели (уровень СРБ и наличие HLA-B27), данные рентгенологического исследования таза, шейного, нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника, проводимая терапия ПсА и причины ее изменения.

Критерии включения: возраст \geq 18 лет, диагноз ПсА, установленный ревматологом по критериям CASPAR 2006 г., наличие подписанного информированного согласия. В фазу проспективного наблюдения (визит 2) и ретроспективного анализа отбирали пациентов с аксПсА, диагностированным в соответствии с российскими рекомендациями [2], при выявлении как минимум 2 из 4 признаков, один из которых (обязательный) является визуализационным:

- 1) ВБС, соответствующая критериям ASAS 2009 г.;
- 2) ограничение подвижности в шейном, грудном или поясничном отделах позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях;
- 3) двусторонний СИ \geq II стадии или односторонний \geq III стадии по Kelgren на обзорной рентгенограмме таза или синдесмофиты в шейном, и/или нижнегрудном, и/или поясничном отделах позвоночника;
- 4) активный СИ (остеит/отек костной ткани в области КПС) при МРТ в режиме STIR с подавлением жира.

В случае отсутствия ВБС и/или ограничения подвижности позвоночника достаточно наличия 1 из 2 рентгенологических признаков:

1) достоверный СИ (двусторонний \geq II стадии или односторонний \geq III стадии по Kellgren на обзорной рентгенограмме таза);

2) структурные изменения позвоночника, характерные для аксиального ПсА (синдесмофиты; паравертебральные оссификаты; сужение/анкилоз дугоотростчатых суставов в шейном отделе).

Диагноз аксПсА окончательно подтверждался экспертами (рентгенологом и ревматологом) ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Критерии невключения: участие на момент отбора в другом клиническом исследовании.

Первичная и дополнительные конечные точки. Первичная конечная точка: доля пациентов с аксПсА с подтвержденным диагнозом, достигших низкой активности заболевания по BASDAI (BASDAI <4) исходно (визит 1) и на неделе 24 (визит 2). Вторичные конечные точки: доля пациентов с аксПсА, прошедших скрининг (наличие не менее 2 из 4 признаков спондилита, исходно; доля пациентов только с рентгенологическими критериями аксПсА исходно; частота наличия артрита, дактилита, энтезита, распространенность и тяжесть псориаза по BSA/PASI, псориаза ногтей, среднее ЧПС и ЧБС у пациентов с аксПсА исходно и на неделе 24; доля пациентов с ремиссией (DAPSA \leq 4), с низкой (4 >DAPSA \leq 14), средней (14 >DAPSA \leq 28) и высокой (DAPSA >28) активностью заболевания исходно и на неделе 24; доля пациентов с аксПсА, получавших различные варианты лечения в соответствии со сложившейся клинической практикой исходно и на неделе 24.

Статистический анализ данных. Статистический анализ проводился в полной популяции для анализа (Full Analysis Set, FAS) – все пациенты, включенные в исследование. Популяция FAS использовалась для описания демографических и клинических характеристик больных. Популяция по протоколу (Per Protocol, PP) включала всех пациентов FAS, у которых при скрининге был подтвержден диагноз аксПсА и которые участвовали в дальнейшей фазе сбора данных (визит 2). Указанные выше параметры оценивали у пациентов с подтвержденным диагнозом ПсА. В настоящей работе анализируется часть полученных данных, остальные результаты будут опубликованы позже.

Данные представлены как среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для всех категориальных переменных рассчитаны абсолютные частоты и про-

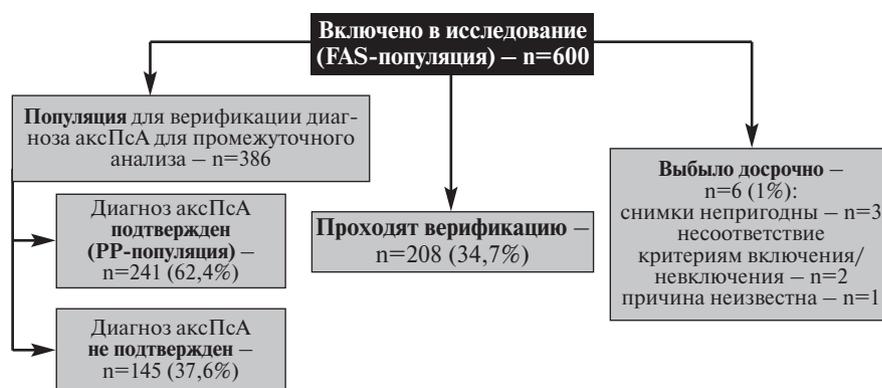


Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании
Fig. 1. Distribution of patients in the study

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с подтвержденным диагнозом аксПсА (n=241)
Table 1. Baseline characteristics of patients with confirmed diagnosis of axPsA (n=241)

Показатель	Значение
Возраст, годы, M \pm σ	46,60 \pm 12,1
ИМТ, кг/м ² , M \pm σ	27,7 \pm 5,4
Пол, n (%): мужской женский	139 (57,7) 102 (42,3)
Давность появления первых симптомов псориаза (n=223), n (%):	
<1 года	5 (2,2)
1–3 года	15 (6,7)
3–5 лет	13 (5,8)
5–10 лет	44 (19,7)
>10 лет	146 (65,5)
Давность появления первых симптомов ПсА (n=234), n (%):	
<1 года	13 (5,6)
1–3 года	28 (12,0)
3–5 лет	28 (12,0)
5–10 лет	71 (30,3)
>10 лет	94 (40,2)
Давность появления ВБС (n=232), n (%):	
<1 года	20 (8,6)
1–3 года	35 (15,1)
3–5 лет	45 (19,4)
5–10 лет	65 (28,0)
>10 лет	67 (29,9)
Длительность ВБС, годы, M \pm σ	8,6 \pm 8,1

центы. Анализ проведен с использованием имеющихся данных, пропущенные данные не восполнялись.

Результаты

Участники исследования. В исследование включено 600 пациентов, соответствовавших критериям включения/невключения (FAS). Досрочно выбыли 6 пациентов: у 3 из них представленные рентгенограммы были непригодны для оценки, 2 больных не подходили под критерии включения/невключения и у 1 причина неизвестна. На момент промежуточного анализа диагноз аксПсА верифицирован рентгенологом и ревматологом у 386 (64,3%) пациентов и у 208 (34,7%) находится в стадии верификации. Диагноз аксПсА подтвержден у 241 (62,4%) из 386 пациентов (рис. 1).

Таблица 2. Исходные данные оценки рентгенограмм шейного, поясничного отделов позвоночника и таза у пациентов с подтвержденным аксПсА (n=241), n (%)
Table 2. Baseline data for the assessment of radiographs of the cervical and lumbar spine and pelvis in patients with confirmed axPsA (n=241), n (%)

Показатель	Значение
Характеристика СИ (n=210):	
двусторонний II стадии	86 (41,0)
двусторонний III стадии	50 (23,8)
односторонний II стадии	23 (11,0)
подозрение на двусторонний I стадии	18 (8,6)
односторонний III стадии	12 (5,7)
двусторонний IV стадии	9 (4,3)
отсутствие изменений	9 (4,3)
подозрение на односторонний I стадии	3 (1,4)
достоверный	157 (74,8)
наличие синдесмофитов (n=200)	97 (48,5)
наличие паравертебральных оссификатов (n=198)	61 (30,8)
наличие сужения или анкилоза дугоотростчатых суставов шейного отдела позвоночника (n=193)	67 (34,7)

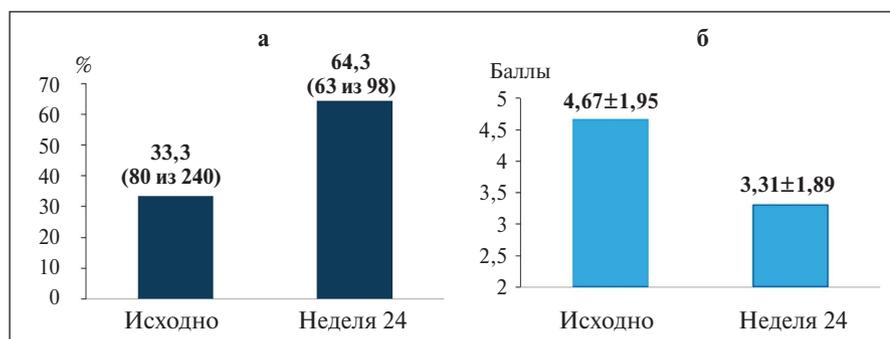


Рис. 2. Доля пациентов, достигших низкой активности заболевания по BASDAI (а), и динамика этого индекса (б)
Fig. 2. The proportion of patients who achieved low disease activity according to BASDAI (a) and the dynamics of this index (b)

Возраст больных РР-популяции составил в среднем $46,6 \pm 12,1$ года, ИМТ — $27,7 \pm 5,4$ кг/м². Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, пациенты с подтвержденным диагнозом аксПсА — это преимущественно мужчины трудоспособного возраста с избыточным ИМТ, длительно страдающие псориазом (65,5% — более 10 лет), с продолжительностью ВБС более 8 лет. В процессе скрининга диагноз спондилита был установлен у 386 пациентов. Однако экспертная оценка клинических параметров и данных визуализации позволила подтвердить диагноз аксПсА у меньшего числа больных, прошедших скрининг, — у 241 (62,4%) из 386; ВБС, соответствующая критериям ASAS 2009 г., выявлена у 196 (81,3%) пациентов. В табл. 2 приведены исходные данные рентгенографии шейного, поясничного отделов позвоночника и таза для пациентов с подтвержденным диагнозом аксПсА. Определенный по данным рентгенографии СИ, по мнению врача-исследователя, имелся у 157 (74,8%) пациентов.

Структурные изменения в позвоночнике в виде синдесмофитов и паравертебральных оссификатов отмечались в 48,5% и 30,8% случаев, соответственно. У трети обследованных имелось поражение шейного отдела позвоночника.

Доля пациентов с аксПсА, достигших низкой активности заболевания по индексу BASDAI. Исходно (визит 1) среднее значение индекса BASDAI составило $4,67 \pm 1,95$ балла; для РР-популяции с подтвержденным диагнозом аксПсА на момент визита 2 — $3,31 \pm 1,89$ балла. При визите 1 число паци-

ентов, достигших низкой активности заболевания по индексу BASDAI, составило 80 из 240, а при визите 2 — 63 из 98 (РР-популяция, рис. 2).

Клиническая характеристика пациентов с подтвержденным диагнозом аксПсА. Клиническая характеристика пациентов с подтвержденным диагнозом аксПсА на момент визитов 1 и 2 представлена в табл. 3.

Активность заболевания по DAPSA исходно и на неделе 24. Сведения о клинической активности ПсА на момент промежуточного анализа имелись у 240 пациентов исходно и у 95 пациентов на неделе 24 (визит 2; табл. 4). У пациентов с подтвержденным диагнозом аксПсА в большинстве случаев (80%) наблюдалась высокая активность ПсА.

Динамика индекса DAPSA за 6 мес до включения, на момент визита 1 и визита 2 показана на рис. 3.

Терапия, которая проводилась пациентам с аксПсА в реальной клинической практике (табл. 5). Смена варианта терапии оценивалась в общей популяции (популяции FAS): доля пациентов, которым потребовалась смена терапии, на момент визита 1, составила 10,8% (65 из 600), визита 2 — 11,7% (12 из 103). Причинами смены терапии во время визитов 1 и 2 послужили: неэффективность у 21 (32,3%) и 3 (25%) пациентов соответственно, высокая активность заболевания — у 15 (23,1%) и 2 (16,7%), организационные причины (трудности получения препарата) — у 12 (18,5%) и 4 (33,3%), нежелательные явления — у 9 (13,8%) и 2 (16,7%), другие причины — у 8 (12,3%) и 1 (8,3%).

Обсуждение. Несмотря на частое вовлечение осевого скелета в воспалительный процесс при ПсА, до настоящего времени в ревматологическом сообществе нет единого мнения в отношении дефиниции аксиального поражения, а также нет четких рекомендаций, касающихся визуализации аксиальных структур, что приводит к поздней и недостаточной диагностике аксПсА.

Верификация диагноза выполнена у 386 из 600 пациентов, соответствовавших критериям включения/невключения (FAS). Диагноз аксПсА был подтвержден у 241 (62,4%, популяция РР) из 386 пациентов, почти в равном соотношении у мужчин и женщин. У 37,6% больных ПсА при экспертной оценке доказательств аксиального поражения не выявлено, что свидетельствует о его гипердиагностике в реальной практике. Сложности в диагностике аксПсА часто связаны, с одной стороны, с трудностью интерпретации данных визуализации, а с другой — с возможностью малосимптомного и даже бессимптомного течения [13–16]. У 25–50% пациентов структурные изменения аксиального скелета, определяемые при рентгенографии, развиваются без боли в спине — «молчащая болезнь» («silent disease» — в англоязычной литературе) [13, 14].

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов с подтвержденным аксПсА
Table 3. Clinical characteristics of patients with confirmed axPsA

Показатель	Визит 1 (n=241)	Визит 2 (n=99)
ВБС, n (%),*		
в том числе:	196 (81,3)	89 (89,9)
шейный отдел	143 (59,3)	48 (48,5)
грудной отдел	84 (34,9)	17 (17,2)
поясничный отдел	198 (82,2)	69 (69,7)
область крестца	121 (50,2)	35 (35,4)
Хроническая боль в спине невоспалительного характера	46 (19,1)	12 (12,1)
Число дактилитов, n (%):		
0	143 (59,3)	76 (76,8)
1	27 (11,2)	5 (5,1)
2	28 (11,6)	7 (7,1)
3–4	25 (10,4)	3 (3)
≥5	7 (2,9)	0
нет данных	11 (4,6)	8 (8,1)
Число энтезитов по LEI, n (%):		
0	99 (41,1)	62 (62,6)
1	20 (8,3)	10 (10,1)
2	39 (16,2)	10 (10,1)
3–4	44 (18,3)	7 (7,1)
≥5	25 (10,4)	2 (2)
нет данных	14 (5,8)	8 (8,1)
ЧБС, М (min–max)	5 (0–68)	4 (0–60)
ЧПС, М (min–max)	2 (0–41)	1 (0–29)
Число пораженных псориазом ногтей, М (min–max)	2 (0–8)	1 (0–7)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе; * – у одного пациента боль могла иметь несколько локализаций.

Таблица 4. Активность ПсА по DAPSA, n (%)
Table 4. PsA activity according to DAPSA, n (%)

Активность	Визит 1 (n=240)	Визит 2 (n=95)
Низкая (DAPSA 5–14)	44 (18,3)	44 (46,3)
Средняя (DAPSA 15–28)	100 (41,7)	28 (29,5)
Высокая (DAPSA >28)	92 (38,3)	12 (12,6)
Ремиссия (DAPSA 0–4)	4 (1,7)	11 (11,6)

В российской когорте бессимптомный СИ обнаружен у 43% пациентов с ПсА [15]. В нашем исследовании у большинства пациентов имелась ВБС, поскольку на этапе включения пациентов в исследование большинство врачей ориентировались на данный клинический признак. Это может указывать на недостаточную осведомленность врачей реальной практики о возможности бессимптомного течения спондилита при ПсА.

ВБС наблюдалась преимущественно в поясничном отделе позвоночника, реже – в шейном отделе и в области крестца (см. табл. 3). У ряда пациентов имело место сочетание различных локализаций ВБС.

Аксиальное поражение у наших пациентов сопровождалось выраженной периферической симптоматикой: периферический артрит наблюдался в 52% случаев, дактилит – в 26,8%, энтезит – в 30,2%, что согласуется с данными других авторов [15]

Исходно (визит 1) доля пациентов с аксПсА, достигших

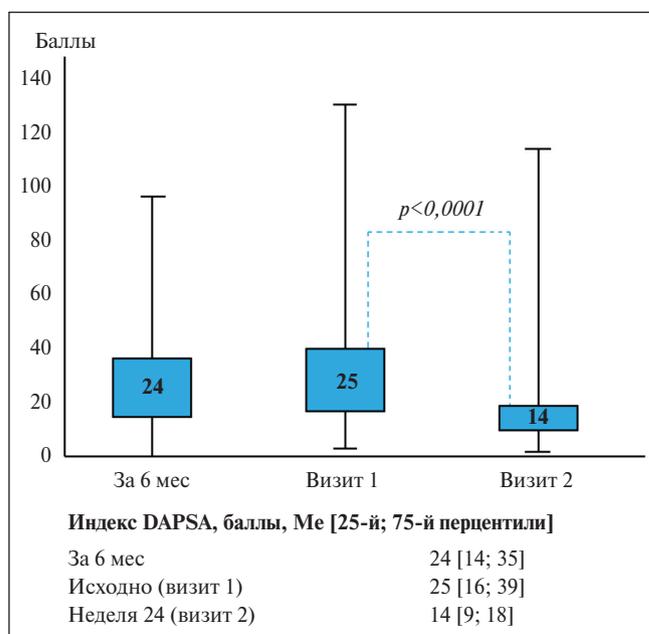


Рис. 3. Динамика индекса DAPSA
Fig. 3. Dynamics of the DAPSA index

низкой активности заболевания по BASDAI, составила 33,3%, а через 24 нед (визит 2) – 64,3%; отмечено снижение BASDAI в среднем с $4,67 \pm 1,95$ до $3,31 \pm 1,89$ балла. У пациентов с аксПсА во время визита 1 активность по DAPSA чаще расценивалась как высокая или средняя, а к визиту 2 – как

Таблица 5. Терапия, которая назначалась пациентам с аксПсА в реальной практике, n (%)
Table 5. Therapy prescribed to patients with axPsA in the real-life practice, n (%)

Препарат	Визит 1 (n=239)	Визит 2 (n=99)
НПВП	212 (88,7)	71 (71,7)
сБПВП	189 (79,1)	70 (70,7)
ГИБП	96 (40,2)	60 (60,6)
иИЛ12/23	3 (1,3)	1 (1)
иИЛ23	2 (0,8)	2 (2)
иИЛ17А	57 (23,9)	36 (36,4)
иФНОα	35 (14,6)	22 (22,2)
иJAK	17 (7,1)	8 (8,1)
Другое	38 (15,9)	12 (12,1)

средняя или низкая, т. е. отмечалось статистически значимое уменьшение индекса активности DAPSA.

С практической точки зрения важным является вопрос о подходах к ведению пациентов в реальной клинической практике. Согласно международным рекомендациям [11, 12], пациентам с поражением позвоночника и недостаточным ответом на НПВП необходимо назначать ГИБП, в первую очередь иИЛ17, иФНОα, а также иJAK. Прямое сравнения различных классов ГИБП при аксПсА в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) не проводилось. В клинической практике чаще используются иФНОα. Однако в обновленной версии рекомендаций EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [11] на основе доказательств, полученных в РКИ MAXIMIZE [17], появилось уточнение: при активном аксиальном поражении следует назначать в первую очередь иИЛ17, а не иФНОα. В нашем исследовании

при аксиальном поражении применялись различные классы лекарственных препаратов – наиболее часто НПВП (в 88,7% и 71,7% случаев во время визитов 1 и 2 соответственно). При этом сБПВП использовались в 79,1% и 70,7% случаев соответственно, что с большой долей вероятности могло быть связано с наличием периферического артрита или с усложнением эффекта ГИБП, поскольку известно, что применение сБПВП при спондилите неэффективно и не поддерживается существующими рекомендациями. Вместе с тем этот вопрос требует дальнейшего уточнения, так как отражает клиническую практику. ГИБП применялись при визите 1 у 40,2% пациентов, при визите 2 – у 60,6%, преимущественно это были иИЛ17А (в 24% и 35% соответственно), иФНОα (у 14,6% и у 22,2% соответственно), а частота назначения иИЛ23 и иИЛ12/23 составляла менее 2%. Причинами смены терапии наиболее часто служили ее неэффективность и высокая активность заболевания. Однако у 4 (33,3%) из 12 пациентов отмечались организационные причины изменения терапии (недоступность лекарственных препаратов; визит 2).

Заключение. В ходе промежуточного анализа результатов настоящего многоцентрового наблюдательного исследования диагноз аксПсА был подтвержден у 62,4% пациентов, гипердиагностика отмечалась у 37,6%. Оценка текущей терапии спондилита при ПсА показывает преимущественное применение при данной патологии иИЛ17 и в меньшей степени – иФНОα, однако обращает на себя внимание активное использование сБПВП.

Таким образом, полученные промежуточные данные исследования реальной практики указывают на необходимость совершенствования диагностики и терапии аксПсА, что предполагает не только прицельное выявление ВБС у больных ПсА, своевременное и полноценное проведение инструментальной диагностики, но и назначение патогенетически обоснованной терапии. Одним из путей решения этой задачи может быть повышение образовательного уровня практикующих ревматологов, а также тесное сотрудничество ревматолога и рентгенолога с целью верификации диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMr1505557.
- Клинические рекомендации «Псориаз артропатический. Псориатический артрит», 2021 г. [Clinical recommendations "Psoriasis arthropathic. Psoriatic arthritis", 2021]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/562_2ysclid=ll9aylylzm11831220
- Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Бремя прогрессирования псориатического артрита. Данные общероссийского регистра. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):622-627. [Korsakova YuL, Loginova EYu, Korotaeva TV, et al. The burden of progression of psoriatic arthritis. Data of the All-Russian register. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):622-627. (In Russ.)].
- de Vlam K, Lories R, Steinfeld S, et al. Is axial involvement underestimated in patients with psoriatic arthritis? Data from the BEPAS cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Oct;67 Suppl 10:1-4046. doi: 10.1002/art.39448.
- Feld J, Chandran V, Haroon N, et al. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: A critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Jun;14(6):363-371. doi: 10.1038/s41584-018-0006-8.
- Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ и др. Возможности скрининга высокого риска поражения осевого скелета при псориатическом артрите. *Современная ревматология*. 2020;14(3):34-38. [Gubar' EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, et al. Possibilities of screening for a high-risk axial skeletal lesion in psoriatic arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):34-38. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-34-38
- Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ и др. Клинико-инструментальная характеристика поражения позвоночника при псориатическом артрите в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):465-472. [Gubar' EE, Korotaeva TV, Korsakova YuL, et al. Clinical and instrumental characteristics of spinal lesions in psoriatic arthritis in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):465-472. (In Russ.)].
- Mease PJ, Palmer JB, Liu M, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: Analysis from the corona psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45(10):1389-1396. doi: 10.3899/jrheum.171094. Epub 2018 Jul 1.
- Stouten V, Pazmino S, Verschueren P, et al. Comorbidity burden in the first three years after diagnosis in patients with rheumatoid arthritis,

- psoriatic arthritis or spondyloarthritis: a general practice registry-based study. *RMD Open*. 2021 Jun;7(2):e001671. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001671.
10. Queiro R, Canete JD. Good clinimetric alignment between remission and a low impact of disease in patients with axial psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jan-Feb; 38(1):136-139. Epub 2019 Jul 19.
11. Gossec L. EULAR-Recommendations on the management of PsA. Presented at: EULAR 2023 Congress; May 31 to June 3, 2023, Milan, Italy
12. Coates LC, Corp N, van der Windt DA, et al. GRAPPA Treatment Recommendations: 2021 Update. *J Rheumatol*. 2022 Jun;49 (6 Suppl 1):52-54. doi: 10.3899/jrheum.211331. Epub 2022 Mar 15.
13. Chandran V, Barrett J, Schentag CT, et al. Axial psoriatic arthritis: update on a longterm prospective study. *J Rheumatol*. 2009 Dec; 36(12):2744-50. doi: 10.3899/jrheum.090412
14. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):701-707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853.
15. Gubar E, Korotaeva T, Korsakova Y, et al. Clinical and radiographic phenotype of axial psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1): 1592. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1564
16. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите. (Данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):34-40. [Gubar' EE, Loginova EYu, Smirnov AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis. (REMARKA research data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1): 34-40. (In Russ.)].
17. Baraliakos X, Gossec L, Kane P, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 May;80(5): 582-590. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218808. Epub 2020 Dec 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.09.2023/17.11.2023/23.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Novartis Pharma. 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 Novartis Pharma LLC. 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.

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>
Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>
Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>
Василенко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2153-5429>
Ильевский И.-Д.Ю. <https://orcid.org/0009-0007-7152-1216>
Иванова Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>
Акулинушкина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9321-431X>
Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
Матвейчук О.В. <https://orcid.org/0009-0005-1109-297X>
Грабовецкая Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>
Баракат А.А. <https://orcid.org/0009-0003-1519-6325>
Королев М.А. <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>
Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0228-9085>
Георгинова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>
Колотилина И.В. <https://orcid.org/0009-0009-4747-7205>
Марусенко И.М. <https://orcid.org/0000-0001-5407-2622>
Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
Несмеянова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>
Григориади Н.Е. <https://orcid.org/0009-0008-7415-6821>
Петров А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>
Кречикова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>
Кропотина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>
Якупова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>
Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Факторы, ассоциированные с достижением приемлемого качества жизни, связанного со здоровьем, в лечении больных псориатическим артритом

Тремаскина П.О.¹, Коротаева Т.В.¹, Логинова Е.Ю.¹, Глухова С.И.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

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

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

Цель исследования — проанализировать факторы, ассоциированные с достижением приемлемого качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), у больных псориатическим артритом (ПсА) через 7 лет после начала наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 53 пациента (28 женщин, 25 мужчин) с ПсА, соответствовавших критериям CASPAR 2006 г. Средний возраст больных — 45,7±12,0 лет, медиана длительности ПсА — 90 [72; 99] мес, длительности наблюдения — 81 [61; 91] мес. В исследование отбирали пациентов на ранней стадии ПсА (длительность — до 2 лет), лечение проводили в соответствии со стратегией «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) в течение 24 мес. В дальнейшем все пациенты продолжали терапию по стандартам оказания медицинской помощи под наблюдением лечащего врача.

Выполняли стандартное ревматологическое обследование в динамике. Определяли активность ПсА по DAPSA, псориаза по BSA, КЖСЗ по PsAID-12, оценивали индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), функциональный статус по HAQ. Показатель PsAID-12 ≤4 соответствовал достижению приемлемого для пациента состояния (Patient Acceptable State Status, PASS). Результаты анализировали в двух группах пациентов: PsAID-12 ≤4 и PsAID-12 >4. Оценивали количество пациентов (в %), достигших минимальной активности болезни (МАБ) после 1–2 лет активного лечения и через 7 лет. Выполняли рентгенографию кистей и стоп (n=42) стандартными методами, изменения оценивали по методу Sharp/van der Heijde, модифицированному для ПсА (m-Sharp/van der Heijde).

Результаты и обсуждение. Через 7 лет PASS зафиксировано у 38 (71,7%) из 53 больных. Пациенты, достигшие PASS, характеризовались значимо меньшей активностью ПсА и псориаза, более низким уровнем СРБ, меньшим счетом по m-Sharp/van der Heijde, лучшим функциональным статусом и КЖСЗ, а также исходно более низким ИМТ. Выявлены факторы, ассоциированные с достижением PASS: отсутствие псориаза ногтей, BSA ≤3%, СРБ ≤5 мг/л, число припухших суставов ≤3, число болезненных суставов ≤5, HAQ ≤0,5 исходно и через 24 мес, а также достижение МАБ в течение первых 12 мес лечения.

Заключение. У большинства пациентов с ПсА, получивших лечение на ранней стадии по принципам T2T, констатировано PASS, что ассоциируется с низкой активностью заболевания, меньшим числом эрозий суставов, лучшим функциональным статусом и достижением МАБ в первые 12 мес терапии. Данные факторы следует учитывать при прогнозировании течения заболевания.

Ключевые слова: псориатический артрит; стратегия T2T; качество жизни, связанное со здоровьем; PsAID-12.

Контакты: Полина Олеговна Тремаскина; polinatrem@yandex.ru

Для ссылки: Тремаскина ПО, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Глухова СИ, Лиля АМ. Факторы, ассоциированные с достижением приемлемого качества жизни, связанного со здоровьем, в лечении больных псориатическим артритом. Современная ревматология. 2023;17(6):31–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-31-37

Factors associated with achieving an acceptable health-related quality of life in the treatment of patients with psoriatic arthritis

Tremaskina P.O.¹, Korotaeva T.V.¹, Loginova E.Yu.¹, Glukhova S.I.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

Objective: to analyze factors associated with the achievement of acceptable health-related quality of life (HRQoL) in patients with psoriatic arthritis (PsA) 7 years after the start of observation.

Material and methods. The study included 53 patients (28 women, 25 men) with PsA who met the 2006 CASPAR criteria. The mean age of patients was 45.7±12.0 years, the median duration of PsA was 90 [72; 99] months, and the observation period was 81 [61; 91] months. The study included patients in early stage of PsA (duration up to 2 years), who were treated according to the “treat-to-target” strategy (T2T) for 24 months. Subsequently, all patients continued therapy according to the standards of medical care under the supervision of the treating physician. Over time, a standard rheumatological examination was performed. Activity of PsA was assessed by DAPSA, psoriasis by BSA, HRQoL by Psoriatic

Arthritis Impact of Disease (PsAID-12); body mass index (BMI, kg/m²) and functional status by HAQ were also assessed. PsAID-12 ≤4 corresponded to achieving a Patient Acceptable State Status (PASS). The results were analyzed in two groups of patients: PsAID-12 ≤4 and PsAID-12 >4. The number of patients (%) who achieved minimal disease activity (MDA) after 1–2 years of active treatment and after 7 years was assessed. X-rays of the hands and feet (n=42) were performed using standard methods, changes were assessed using the Sharp/van der Heijde method modified for PsA (m-Sharp/van der Heijde).

Results and discussion. After 7 years, 38 (71.7%) of 53 patients were found to have PASS. Patients who achieved PASS had significantly lower PsA and psoriasis activity, lower CRP levels, lower m-Sharp/van der Heijde scores, better functional status and HRQoL, and lower BMI at baseline. Factors associated with achieving PASS were identified: absence of nail psoriasis, BSA ≤3%, CRP ≤5 mg/l, number of swollen joints ≤3, number of painful joints ≤5, HAQ ≤0.5 at baseline and after 24 months, and achievement of MDA during the first 12 months of treatment.

Conclusion. The majority of PsA patients treated at an early stage according to T2T principles had PASS, which is associated with low disease activity, fewer joint erosions, better functional status and achievement of MDA during the first 12 months of therapy. These factors should be considered when predicting disease progression

Keywords: psoriatic arthritis; T2T strategy; health-related quality of life; PsAID-12.

Contact: Polina Olegovna Tremaskina; polinatrem@yandex.ru

For reference: Tremaskina PO, Korotaeva TV, Loginova EYu, Glukhova SI, Lila AM. Factors associated with achieving an acceptable health-related quality of life in the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):31–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-31-37

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), которое сопровождается поражением опорно-двигательного аппарата (периферический артрит, дактилит, энтезит, воспаление позвоночника), а также псориатическим поражением кожи и ногтей [1, 2]. Согласно рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Международная группа по изучению псориаза и ПсА), основными целями терапии ПсА являются достижение ремиссии и/или максимально возможной минимальной активности болезни (МАБ) во всех клинических доменах (артрит, дактилит, энтезит, спондилит, псориаз), улучшение качества жизни, связанного о здоровьем (КЖСЗ), а также задержка рентгенологического прогрессирования [3, 4].

В последнее время при оценке активности ПсА и достижения целей терапии уделяется внимание не только суммарным индексам активности (Disease Activity In Psoriatic Arthritis, DAPSA; DAS28, DAS), критериям ответа на терапию (ACR20/50/70; Psoriasis Area and Severity Index, PASI 75/90/100) и лабораторным признакам воспаления (СРБ и СОЭ), но и субъективным параметрам, которые пациент определяет самостоятельно (Patient-Reported Outcomes, PROs) [5]. К ним относят оценку боли, активности заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), усталости, нарушения сна, социальной активности, трудоспособности, общей активности. Эти параметры используются в качестве самостоятельных показателей или в составе опросников, характеризующих КЖСЗ. Одним из таких опросников является PsAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease) [6], разработанный специально для пациентов с ПсА.

PsAID-12 состоит из 12 шкал, которые затрагивают физическую, социальную, психоэмоциональную сферы жизни пациента: боль; усталость/слабость; проблемы с кожей; работа или досуг; физическая работоспособность; дискомфорт; нарушение сна; устойчивость; нервозность/страх и неуверенность; чувство неловкости и/или стыда; социальная активность; подавленность/депрессия [7]. PsAID-12 активно используется в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и в клинической практике, в том числе для

оценки достижения ремиссии и МАБ. Приемлемое для пациента состояние (Patient Acceptable State Status, PASS) считают одним из показателей, характеризующих активность заболевания и ответ на терапию [8]. В 2022 г. опросник PsAID-12 был валидирован в Российской Федерации для применения в клинической практике [9].

До настоящего времени в России не оценивались КЖСЗ у больных ПсА с помощью опросника PsAID-12, а также ассоциация достижения PASS с МАБ и наличием структурных изменений суставов в отдаленной перспективе у пациентов с ранним ПсА, которые получали терапию в соответствии со стратегией «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T).

Цель исследования – проанализировать факторы, влияющие на достижение приемлемого КЖСЗ у больных ПсА, через 7 лет после начала наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 53 пациента (28 женщин, 25 мужчин) с диагнозом ПсА, соответствовавших критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) 2006 г. Средний возраст больных составил 45,7±12 лет, медиана длительности ПсА – 90 [72; 99] мес, длительности псориаза – 132 [96; 180] мес, длительности наблюдения – 81 [61; 91] мес. Пациентов отбирали в исследование на ранней стадии ПсА (длительность периферического артрита – до 2 лет); после подписания информированного согласия в течение 24 мес они получали лечение в соответствии со стратегией T2T (когорта РЕМАРКА).

Исходно всем пациентам назначали монотерапию метотрексатом (МТ) в подкожной (п/к) форме по 10 мг/нед с повышением дозы на 5 мг каждые 2 нед до 20–25 мг/нед. При отсутствии низкой активности болезни, ремиссии по DAPSA, а также МАБ через 3–6 мес к МТ (20–25 мг/нед) добавляли адалимумаб (40 мг 1 раз в 2 нед) или устекинумаб (45 мг по схеме). Общая длительность терапии составила 24 мес [10].

После 2 лет интенсивного наблюдения пациенты продолжили лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. Через 7 лет после начала наблюдения все больные были обследованы. Проводился стандартный ревматологический осмотр, оценивались распространенность и тяжесть псориаза, индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), КЖСЗ,

функциональный статус, выполнялась рентгенография кистей и стоп. Также определялись число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, выраженность боли в суставах, активность заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см), функциональный индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire), наличие энтезита, дактилита, псориаза ногтей, а также уровень СРБ (в мг/л). Площадь псориатического поражения кожи оценивали по индексу BSA (Body Surface Area, в %). Активность ПсА определялась по DAPSA: ремиссия – 0–4; низкая активность болезни – 5–14; умеренная активность – 15–28; высокая активность – >28 [11]. Оценивали количество пациентов (в %), достигших МАБ: ЧБС ≤1, ЧПС ≤1, PASI ≤1 или BSA ≤3, боль ≤15 мм, ОЗП ≤20 мм, HAQ ≤0,5, число воспаленных энтезисов ≤1. МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7

критериев [12]. КЖСЗ оценивали по PsAID-12: показатель ≤4 балла, соответствовал PASS [6]. Результаты анализировали в двух группах пациентов: PsAID-12 ≤4 и PsAID-12 >4.

У 42 пациентов выполнена рентгенография кистей и стоп в динамике (через 7 лет) стандартными методами, оценку проводили два независимых рентгенолога по методу Sharp/van der Heijde, модифицированному для ПсА (m-Sharp/van der Heijde). В соответствии с общепринятой методикой регистрировали счет эрозий (СЭ) для кистей и стоп (максимально – 320 баллов), счет сужения щелей (ССЩ, максимально – 208 баллов), а также общий счет Шарпа (ОСШ), который представляет собой сумму СЭ и ССЩ для кистей и стоп (максимально – 528 баллов) [13].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика пациентов и сравнение групп, достигших/не достигших PASS после 7 лет наблюдения
Table 1. Patient characteristics and comparison of groups achieving/not achieving PASS after 7 years of follow-up

Показатель	Группа в целом (n=53)	Достигли PASS (n=38)	Не достигли PASS (n=15)	p
Возраст, годы, М±σ	45,7±12	44,4±11,7	49,2±12,5	0,12
Длительность ПсА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	90 [72; 99]	88 [72; 99]	90 [71; 110]	0,89
Длительность псориаза, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	132 [96; 180]	132 [91; 180]	120 [96; 216]	0,93
Женщины, n (%)	28 (52,8)	19 (50)	9 (60)	0,36
ЧБС из 68, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [0; 7]	1 [0; 4]	8 [6; 12]	0,001
ЧПС из 66, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [0; 4]	1 [0; 2]	4 [2; 7]	0,001
ОЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30 [10; 50]	20 [5; 30]	67 [50; 70]	0,001
ОБП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	20 [10; 50]	10 [2; 30]	65 [45; 80]	0,001
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1,2; 7,6]	2,4 [1,2; 5,5]	16,2 [5,5; 43,5]	0,001
BSA, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0,2; 4]	0,5 [0,1; 3]	3,5 [0,5; 70]	0,016
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0,375; 0,875]	0,125 [0; 0,375]	1,125 [0,75; 1,5]	0,001
DAPSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]: в настоящее время	10,8 [2,7; 21]	5,2 [1,6; 13]	26,2 [19; 39,2]	0,001
после 24 мес наблюдения	4 [0,7; 22]	3 [0,4; 14,1]	19,6 [3,4; 29,7]	0,04
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]: в дебюте заболевания	27,1 [23,3; 30,8]	25,9 [22,7; 28,9]	29 [26,6; 34,5]	0,012
в настоящее время	27,6 [23,8; 32,4]	26,5 [23,4; 32]	30 [27,1; 35,5]	0,16
Время до достижения ремиссии, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 12]	6 [3; 9]	6 [0; 15]	0,95
Время до достижения МАБ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 9]	6 [3; 9]	3 [0; 12]	0,16
ОС, Ме [25-й; 75-й перцентили]: в дебюте заболевания	27 [12; 56]	26 [10; 49]	48 [27; 56]	0,1
в настоящее время	56 [31; 90]	34 [24; 89]	90 [78; 98]	0,004
СЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили]: в дебюте заболевания	1 [0; 4]	0 [0; 1]	4 [0; 10]	0,02
в настоящее время	4 [1; 12]	2 [0; 8]	19 [4; 29]	0,001
ССЩ, Ме [25-й; 75-й перцентили]: в дебюте заболевания	26 [12; 55]	24 [10; 49]	39 [20; 62]	0,16
в настоящее время	50 [29; 88]	32 [23; 88]	79 [56; 88]	0,007

Примечание. Здесь и в табл. 2: ОБП – оценка боли пациентом.

Оценивали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для каждой переменной. Рассчитывали средние значения показателей (М) и стандартное отклонение (SD). При отличии распределения от нормального вычисляли медиану и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Сравнение данных в динамике проводили с использованием критериев Манна–Уитни и Вилкоксона.

Результаты. Через 7 лет после начала наблюдения PASS выявлено у 38 (71,7%) из 53 пациентов. Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, и сравнение групп, достигших/не достигших PASS, представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, пациенты, достигшие PASS, имели значительно меньшие ЧБС, ЧПС, уровень боли по ВАШ, функциональную недостаточность по индексу HAQ, распространенность псориаза, ИМТ, уровень СРБ. Пациенты, не достигшие PASS, характеризовались значимо большим числом эрозий на рентгенограммах кистей и стоп в дебюте заболевания и через 7 лет.

Медиана общего счета PsAID-12 составляла 2,1 [0,95; 4,6]. При этом индивидуальный анализ шкал продемонстрировал значимо худшие показатели КЖСЗ в группе пациентов, не достигших PASS (рис. 1).

Сравнительная клиническая характеристика пациентов до начала терапии и после 2 лет лечения в зависимости от наличия или отсутствия PASS после 7 лет наблюдения представлена в табл. 2.

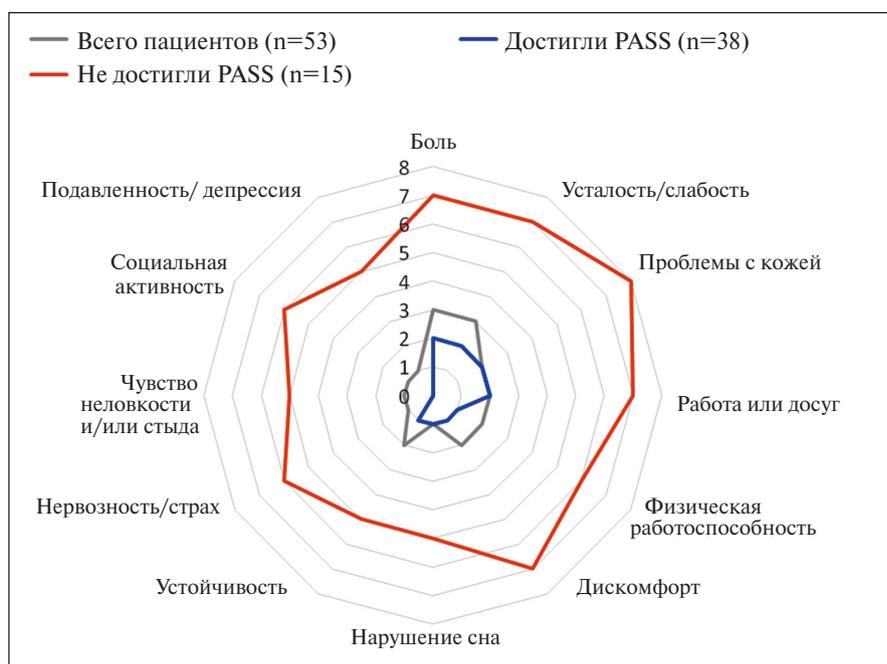


Рис. 1. Сравнение шкал PsAID-12
Fig. 1. Comparison of the PsAID-12 scales

Как видно из табл. 2, больные, не достигшие PASS, имели более высокую активность заболевания и худший функциональный статус по HAQ как до начала терапии, так и к 24-й неделе наблюдения. Группа больных, достигших впоследствии PASS, на ранней стадии ПсА характеризовалась меньшими ЧПС и уровнем боли (по ВАШ), лучшим функциональным статусом. После 24 мес лечения группы также значимо различались по ОЗП (по ВАШ) и индексу HAQ.

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика больных, достигших и не достигших PASS после 7 лет наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили] (n=53)

Table 2. Comparison of clinical characteristics of patients who achieved and did not achieve PASS after 7 years of follow-up, Me [25th; 75th percentile] (n=53)

Показатель	Группа в целом (n=53)	Достигли PASS (n=38)	Не достигли PASS (n=15)	p
Исходно:				
ЧБС	9 [6; 12]	8 [5; 12]	11 [8; 15]	0,07
ЧПС	7 [6; 11]	7 [5; 10]	10 [6; 15]	0,04
ОЗП	54 [45; 65]	52 [44; 58]	69 [52; 72]	0,008
ОБП	54 [50; 67]	52 [40; 62]	67 [52; 74]	0,008
СРБ, мг/л	15,5 [8,9; 31]	15 [8,6; 27]	16,6 [10,2; 53,5]	0,29
BSA, %	1,5 [0,5; 5]	1 [0,5; 4,5]	3 [0,5; 17]	0,19
HAQ	0,875 [0,5; 1,125]	0,625 [0,5; 1]	1 [0,75; 1,875]	0,01
DAPSA	29,3 [24,3; 36]	26,7 [22,8; 32,4]	35,9 [31; 46,4]	0,002
После 24 мес лечения:				
ЧБС	0 [0; 6]	0 [0; 3]	4 [0; 8]	0,14
ЧПС	0 [0; 0]	0 [0; 2]	4 [0; 8]	0,14
ОЗП	11 [0; 48]	9 [0; 28]	28 [10; 63]	0,03
ОБП	15 [0; 50]	6 [0; 45]	35 [10; 63]	0,052
СРБ, мг/л	4 [1,2; 16,2]	2,7 [1,1; 14,6]	8,8 [1,6; 32,3]	0,12
BSA, %	0,5 [0; 2]	0,5 [0; 1]	0,5 [0; 13]	0,7
HAQ	0,25 [0; 0,5]	0 [0; 0,375]	0,625 [0,75; 1,875]	0,002
DAPSA	4 [0,7; 22]	3 [0,4; 14,1]	19,6 [3,4; 29,7]	0,044

Интересно, что активность заболевания по DAPSA в группах, достигших и не достигших PASS, значимо различалась не только после 7 лет лечения, но и в дебюте заболевания и после 24 мес лечения ПсА.

С целью выявления факторов, ассоциированных с достижением PASS в среднем через 7 лет после начала наблюдения, был проведен логистический регрессионный анализ (рис. 2).

Наиболее значимыми показателями, ассоциированными с достижением PASS у пациентов с ПсА, являются: отсутствие поражения ногтей (ОШ 5,262; 95% ДИ 1,041–26,595); BSA <3% (ОШ 5,625; 95% ДИ 1,542–20,523); СРБ <5 мг/л (ОШ 9,000; 95% ДИ 2,098–38,616), низкий уровень функциональной недостаточности по HAQ после 7 лет (ОШ 20,222; 95% ДИ 3,817–107,146) и 24 мес лечения (ОШ 7,314; 95% ДИ 1,832–29,210), достижение МАБ в первые 12 мес лечения (ОШ 5,600; 95% ДИ 1,536–20,420).

Характеристика фармакотерапии.

На протяжении первых 24 мес лечения все пациенты, достигшие PASS, получали МТ, в том числе 34 (89,5%) – п/к. Медиана длительности лечения МТ до отмены терапии составила 36 [4; 52] мес. Сульфасалазин (СС) принимали 2 (5,3%), лефлуномид (ЛЕФ) – 1 (2,6%), регулярно получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) 34 (89,5%), глюкокортикоиды (ГК) перорально – 4 (7,9%) и внутрисуставно – 14 (36,8%) больных.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в первые 24 мес лечения были назначены 10 (66,7%) из 15 пациентов, не достигших PASS, и 17 (44,7%) из 38, достигших PASS (p=0,15). Эти данные могут говорить о том, что группа больных с худшим качеством жизни изначально имела более тяжелое течение ПсА, что обуславливало необходимость подключения ГИБП к монотерапии МТ. Комбинированную терапию ГИБП+МТ получали 12 из (31,6%) 38 пациентов, достигших PASS, и 8 (53,4%) из 15 пациентов, не достигших PASS. Медиана длительности применения ГИБП составила 24 [6; 48] мес.

В настоящее время из 38 пациентов, достигших PASS, МТ получают 12 (31,6%; p=0,55), ГИБП – 15 (39,5%; (p=0,38), тофацитиниб и СС – по 2 (5,3%), ЛЕФ – 1 (2,6%). Потребность в регулярном приеме НПВП у больных с PASS значимо ниже (47,4%, n=18), чем в группе не достигших PASS (86,7%, n=13), p=0,008, как и в применении пероральных ГК, p=0,004.

Безлекарственная ремиссия ПсА в течение всего периода наблюдения была достигнута у 14 (26,4%) из 53 пациентов и ассоциировалась с достижением PASS после 7 лет наблюдения (p=0,04).

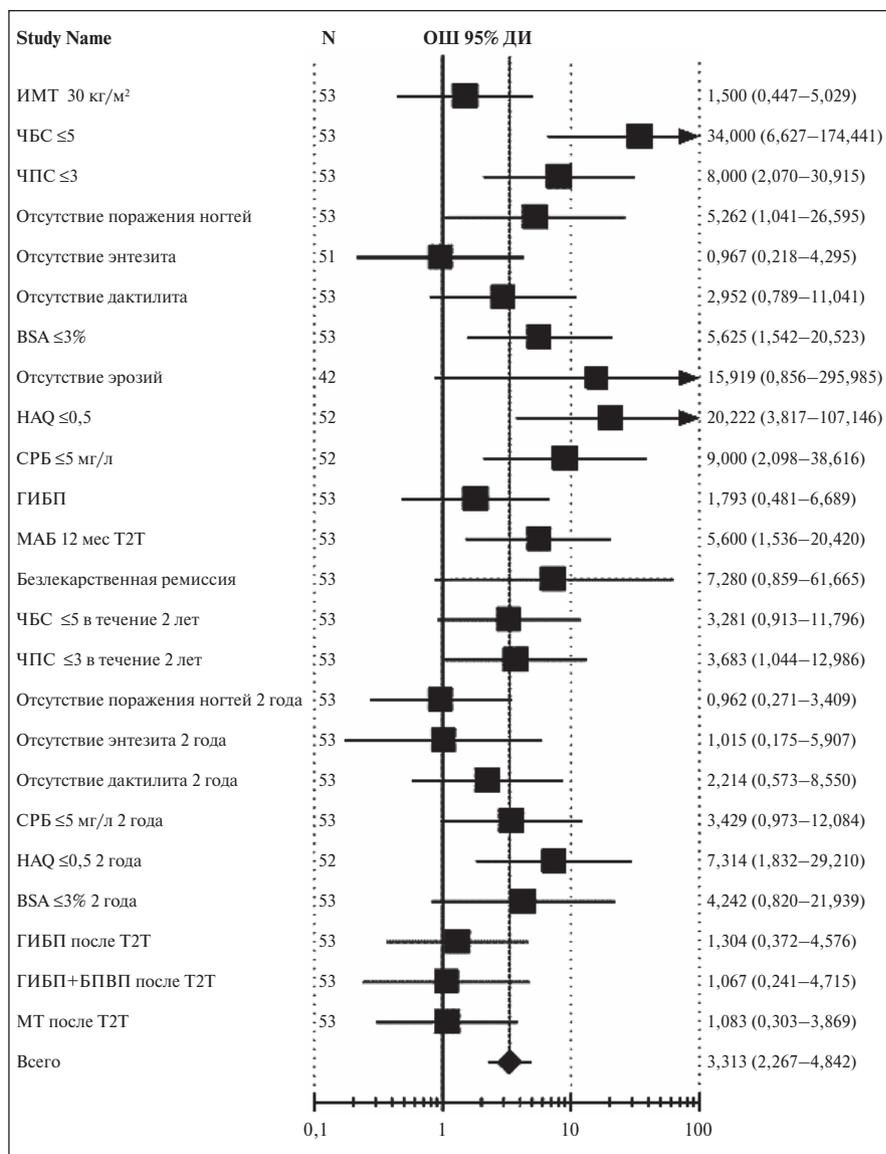


Рис. 2. Факторы, ассоциированные с достижением PASS через 7 лет.

БПВП – базисные противовоспалительные препараты
 Fig. 2. Factors associated with achieving PASS after 7 years.
 DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs

Обсуждение. Улучшение КЖСЗ пациентов является одной из целей терапии ПсА наряду с достижением ремиссии или МАБ [14]. В недавно выполненном метаанализе установлено, что PsAID-12 обладает высокими психометрическими и конструктивными свойствами, что позволяет считать его ключевым инструментом оценки КЖСЗ при ПсА [15].

В последнее время показана возможность использования PsAID-12 для оценки ремиссии, МАБ или очень низкой активности болезни. Выявлено, что у пациентов, достигших МАБ, общий счет PsAID-12 соответствует лучшему КЖСЗ [16].

Эффективность стратегии Т2Т и эскалации терапии при отсутствии ремиссии или МАБ у больных ПсА впервые продемонстрирована в РКИ TICORA, в котором результаты оценивали по критериям ответа для периферического артрита ACR20/50/70, а также по достижению МАБ. L.C. Coates и

соавт. [17], представляя результаты 5-летнего наблюдения в РКИ TISORA, отметили необходимость проведения анализа влияния стратегии T2T на КЖСЗ.

Опубликованные ранее результаты наблюдательного исследования РЕМАРКА, также посвященного оценке применения стратегии T2T, показали высокую эффективность данного подхода к лечению у пациентов с ранним ПсА: спустя 24 мес наблюдалось статистически значимое улучшение всех клинико-лабораторных параметров активности ПсА и функционального состояния, более половины больных имели МАБ и ремиссию по DAPSA [18].

Мы впервые проанализировали отдаленные результаты использования стратегии T2T у пациентов с ранним ПсА с позиции достижения PASS, оценивавшегося по PsAID-12. При этом показано, что после 7 лет наблюдения КЖСЗ по PsAID-12 в целом оставалось хорошим. Однако индивидуальный анализ оценочных шкал выявил значимые различия у пациентов, достигших и не достигших PASS.

В нашем исследовании впервые определены факторы, влияющие на достижение приемлемого для пациента КЖСЗ. Было установлено, что достижение PASS ассоциировано с поражением ограниченного числа суставов (ЧБС ≤ 5 , ЧПС ≤ 3), низким уровнем функциональной недостаточности (НАQ $\leq 0,5$), низким уровнем СРБ (≤ 5 мг/л), легкой степенью поражения псориазом кожи (BSA $\leq 3\%$) и отсутствием псориаза ногтей. Это совпадает с результатами R. Queiro и соавт. [19], которые с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа показали, что пациенты с высоким уровнем СРБ значимо реже достигали PASS, а НАQ $\leq 0,5$ ассоциировался с достижением PASS.

В последние годы в ревматологическом сообществе обсуждается преимущество ранней диагностики и раннего

активного лечения пациентов с ПсА [20]. В связи с этим наиболее интересным результатом, с нашей точки зрения, является выявление связи между достижением краткосрочных целей стратегии T2T и КЖСЗ в отдаленной перспективе.

В настоящем исследовании достижение МАБ в первые 12 мес терапии, основанной на принципах T2T, на ранней стадии ПсА ассоциировалось с наличием PASS после 7 лет наблюдения. Эти данные согласуются с результатами S.V.J. Snoeck Henkemans и соавт. [21], которые продемонстрировали связь быстрого достижения МАБ с лучшими значениями PROs (боль, КЖСЗ и др.) через 3 года наблюдения. K. Weyvers и соавт. [22] также отмечают, что пациенты, достигавшие МАБ очень рано (в первые 3 мес терапии), имели более благоприятные показатели КЖСЗ, чем больные, у которых МАБ зафиксирована в более поздние сроки.

Структурное повреждение суставов кистей и стоп при ПсА может приводить к функциональной недостаточности и низкому КЖСЗ [23]. По нашим данным, пациенты, достигшие PASS, имели значимо менее выраженные рентгенологические изменения суставов (меньшее число эрозий в дебюте заболевания и через 5 лет, меньшее число суженных щелей и ОСШ).

Заключение. Несмотря на растущий интерес к оценке КЖСЗ у больных с длительным течением ПсА, а также к влиянию на этот параметр стратегии T2T, опубликовано недостаточно работ, затрагивающих эту проблему. Необходимы дальнейшие исследования, в том числе на больших когортах пациентов, для получения более точного представления о влиянии ПсА на КЖСЗ. Эти данные могут быть использованы для прогнозирования исходов терапии у больных ПсА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020].
2. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Aug 12;7(1):59. doi: 10.1038/s41572-021-00293-y.
3. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
4. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug;18(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0. Epub 2022 Jun 27.
5. Ogdie A, de Wit M, Callis Duffin K, et al. Defining outcome measures for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA-OMERACT Working group. *J Rheumatol*. 2017 May;44(5):697-700. doi: 10.3899/jrheum.170150.
6. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, et al. EULAR PsAID Taskforce. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1012-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205207.
7. Di Carlo M, Becciolini A, Lato V, et al. The 12-item Psoriatic Arthritis Impact of Disease Questionnaire: Construct Validity, Reliability, and Interpretability in a Clinical Setting. *J Rheumatol*. 2017 Mar;44(3):279-285. doi: 10.3899/jrheum.160924.
8. Lubrano E, Scriffignano S, Azuaga AB, et al. Assessment of the Patient Acceptable Symptom State (PASS) in psoriatic arthritis: association with disease activity and quality of life indices. *RMD Open*. 2020 Mar;6(1):e001170. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001170.
9. Юрובהва ЛД, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ и др. Валидация русскоязычной версии опросника PsAID-12 у пациентов с псориазическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2022;60(2):188-194.
10. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Гетия ТС, Насонов ЕЛ. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориазическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА. Терапевтический архив. 2018;90(5):22-9. [Korotaeva TV, Loginova EYu, Getiya TS, Nasonov EL. Results of one-year treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis: data of an open-label REMARCA study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):22-9. (In Russ.)].
11. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov; 63 Suppl 11:S64-85. doi: 10.1002/acr.20577.

12. Coates LC, Strand V, Wilson H, et al. Measurement properties of the minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2019 Sep 6;5(2):e001002. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001002. eCollection 2019.
13. Van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, et al. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar; 64 Suppl 2(Suppl 2):ii61-4. doi: 10.1136/ard.2004.030809.
14. Ostor AJK, Soliman AM, Papp KA, et al. Improved patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis treated with risankizumab: analysis of the Phase 3 trial КЕЕРРАКЕ 2. *RMD Open*. 2022 Jun;8(2):e002286. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002286.
15. Holland R, Højgaard P, Tillett W, et al. Evidence for Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID12) as Core Instrument to Measure Health-Related Quality of Life in Psoriatic Arthritis: A Systematic Review of Psychometric Properties. *JPPsA*. 2020;1(5):12-22. doi: 10.1177/2475530319890832.
16. Gorlier C, Puyraimond-Zemmour D, Orbai AM, et al. Defining Cutoffs Corresponding to Low Levels of Disease Activity in Psoriatic Arthritis, Using the Patient-Reported Psoriatic Arthritis Impact of Disease Questionnaire (PsAID12): an Analysis of 436 Patients [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(suppl 9).
17. Coates LC, Mahmood F, Freeston J, et al. Long-term follow-up of patients in the TIGHT-CONTROL of inflammation in early Psoriatic Arthritis (TICOPA) trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Apr 1;59(4):807-10. doi: 10.1093/rheumatology/kez369.
18. Логинова ЕЮ, Коротаяева ТВ, Губарь ЕЕ и др. Результаты двухлетнего наблюдения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» когорты больных ранним псориазическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2022;60(5):580-586. [Loginova EYu, Korotayeva TV, Gubar EE, et al. 2-years outcomes of the treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(5):580-586. (In Russ.)].
19. Queiro R, Cacete JD, Montoro M, et al; MAAPS study group. Disease features associated with a low disease impact in patients with psoriatic arthritis: results of a cross-sectional multicenter study. *Arthritis Res Ther*. 2020 Apr 15;22(1):82. doi: 10.1186/s13075-020-02168-1.
20. Hioki T, Komine M, Ohtsuki M. Diagnosis and Intervention in Early Psoriatic Arthritis. *J Clin Med*. 2022 Apr 6;11(7):2051. doi: 10.3390/jcm11072051.
21. Snoeck Henkemans SVJ, de Jong PHP, Luime JJ, et al. Importance of quick attainment of minimal disease activity for a positive impact on lives of patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2022 Dec;8(2):e002706. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002706.
22. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, et al; CICERO. Time to minimal disease activity in relation to quality of life, productivity, and radiographic damage 1 year after diagnosis in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 16;21(1):25. doi: 10.1186/s13075-019-1811-4.
23. Van der Heijde D, Gladman DD, Kavanaugh A, et al. Assessing structural damage progression in psoriatic arthritis and its role as an outcome in research. *Arthritis Res Ther*. 2020 Feb 3;22(1):18. doi: 10.1186/s13075-020-2103-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.08.2023/17.10.2023/23.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

The article was prepared within the framework of the scientific topic №1021051503111-9 "Improvement of diagnosis and pharmacotherapy of spondyloarthritis based on comparative results of the study of prognostic (including molecular biological, molecular genetic, clinical imaging) factors of disease progression and the level of patients' quality of life".

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.

Тремаскина П.О. <https://orcid.org/0000-0003-4005-1745>

Коротаяева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

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

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

Поиск предикторов достижения минимальной активности болезни на фоне терапии тофацитинибом у больных псориазическим артритом

Воробьева Л.Д., Коротаева Т.В., Глухова С.И., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е.,
Корсакова Ю.Л.

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

Цель исследования – поиск предикторов достижения минимальной активности болезни (МАБ) на фоне терапии у больных псориазическим артритом (ПСА).

Материал и методы. В исследование включен 41 больной, преимущественно мужчины (58,9%), с подтвержденным диагнозом ПСА и длительностью заболевания не менее 6 мес. Во всех случаях диагноз соответствовал критериям CASPAR. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составлял $43,0 \pm 10,1$ года, длительность ПСА – $7,7 \pm 7,1$ года, псориаза – $18,6 \pm 10,4$ года, индекс DAPSA – $44,2 \pm 17,1$. Всем больным назначался тофацитиниб по 5 мг 2 раза в сутки с последующим возможным увеличением дозы до 10 мг 2 раза в сутки. Наряду с общеклиническим обследованием и стандартным ревматологическим осмотром проводили оценку уровня секретируемого белка DKK-1 и качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), с помощью специфического опросника PsAID-12.

Поиск предикторов достижения МАБ у пациентов с ПСА и расчет коэффициентов осуществляли с помощью многофакторного пошагового дискриминантного анализа.

Результаты и обсуждение. На основании полученных результатов был разработан предиктор достижения МАБ (ПМАБ). $PMAB = -1,165 \times \text{число воспаленных энтезисов} + \text{уровень DKK-1 (пмоль/л)} + 3,086 \times \text{значение показателя шкалы «Поражение кожи» PsAID-12}$ (если этот показатель составлял ≤ 3 балла, ему присваивали значение 1, а при величине >3 баллов – 0) $+ 2,568 \times \text{шкала «Боль» PsAID-12}$ (если этот показатель равнялся ≤ 6 баллам, ему присваивали значение 1, при уровне >6 баллов – 0).

ROC-анализ, отражающий прогностическую значимость данного индекса, показал, что AUC (площадь под кривой) составила 0,803 (95% доверительный интервал 0,739–0,867; $p=0,02$). В качестве пограничного значения был выбран ПМАБ=3,89; чувствительность этого показателя составила – 91%, специфичность – 79%. Таким образом, при ПМАБ $\geq 3,89$ вероятность того, что пациент достигнет МАБ через 3 мес, высокая, а при ПМАБ $< 3,89$ – низкая.

Заключение. Выявлены факторы, влияющие на достижение МАБ у пациентов с ПСА, разработана математическая модель, позволяющая своевременно оценивать качество проводимого лечения и при необходимости осуществлять его коррекцию, что замедляет прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: псориазический артрит; минимальная активность болезни; прогноз.

Контакты: Любовь Дмитриевна Воробьева; vorobieva.ld@rheumatolog.su

Для ссылки: Воробьева ЛД, Коротаева ТВ, Глухова СИ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ. Поиск предикторов достижения минимальной активности болезни на фоне терапии тофацитинибом у больных псориазическим артритом. Современная ревматология. 2023;17(6):38–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-38-43

Search for predictors of achieving minimal disease activity during tofacitinib therapy in patients with psoriatic arthritis

Vorobyova L.D., Korotaeva T.V., Glukhova S.I., Loginova E. Yu., Gubar E.E., Korsakova Yu.L.

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

Objective: to search predictors of achieving minimal disease activity (MDA) during therapy in patients with psoriatic arthritis (PsA).

Materials and methods. The study included 41 patients, predominantly men (58.9%), with a confirmed PsA diagnosis and a disease duration of at least 6 months. In all cases, the diagnosis fulfilled the CASPAR criteria. The mean age of the patients at the time of enrolment in the study was 43.0 ± 10.1 years, the duration of PsA was 7.7 ± 7.1 years, the duration of psoriasis was 18.6 ± 10.4 years, and the DAPSA index was 44.2 ± 17.1 . All patients were prescribed tofacitinib at a dose of 5 mg twice daily, followed by a possible dose increase to 10 mg twice daily. In addition to a general clinical examination and a standard rheumatological examination, the level of secreted DKK-1 protein and health-related quality of life (HRQoL, using a special PsAID-12 questionnaire) were determined.

Multivariate stepwise discriminant analysis was used to search for predictors for the achievement of MDA in patients with PsA and to calculate the coefficients.

Results and discussion. Based on the results obtained, a predictor for the achievement of MDA (PMDA) was developed: $PMDA = -1.165 \times \text{number of inflamed entheses} + \text{DKK-1 level (pmol/l)} + 3.086 \times \text{PsAID-12 "Skin lesions" scale value}$ (if this indicator was ≤ 3 points, it was assigned a

value of 1, if it was >3 points $- 0) + 2.568 \times \text{PsAID-12}$ "Pain" scale (if this indicator was ≤ 6 points, it was assigned a value of 1, if it was >6 points $- 0$).

The ROC analysis, which reflects the prognostic significance of this index, showed AUC (area under the curve) of 0.803 (95% confidence interval 0.739–0.867; $p=0.02$). $\text{PMDA}=3.89$ was chosen as the cut-off value; the sensitivity of this indicator was 91 %, the specificity – 79 %. Therefore with a $\text{PMDA} \geq 3.89$, the probability of the patient achieving a MDA after 3 months is high; with a $\text{PMDA} < 3.89$, it is low.

Conclusion. We identified factors influencing the achievement of MDA in patients with PsA and developed a mathematical model. It allows timely assessment of the quality of treatment and its correction if necessary, thereby slowing disease progression.

Keywords: psoriatic arthritis; minimal disease activity; prognosis.

Contact: Lyubov Dmitrievna Vorobyova; vorobieva.ld@rheumatolog.su

For reference: Vorobyova LD, Korotaeva TV, Glukhova SI, Loginova EYu, Gubar EE, Korsakova YuL. Search for predictors of achieving minimal disease activity during tofacitinib therapy in patients with psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):38–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-38-43

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуно-воспалительное ревматическое заболевание, протекающее с вовлечением различных структур опорно-двигательного аппарата с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое наблюдается у трети больных псориазом [1, 2]. Многообразие клинических проявлений ПсА приводит к значительному ухудшению состояния здоровья пациентов, в том числе физического, эмоционального и психосоциального функционирования, а также качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ) [3, 4].

Совершенствование методов терапии ПсА способствует повышению эффективности лечения, в частности более быстрому достижению одной из основных его целей – ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ) [5]. Так, в испанском многоцентровом исследовании было выявлено, что достижение МАБ сопровождается более выраженным повышением КЖСЗ пациентов, оцениваемого по опроснику PsAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease) [6]. В ряде работ было показано, что достижение целей терапии: МАБ, низкой активности болезни или ремиссии по индексу DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis), значимого функционального улучшения по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) на фоне применения таргетных препаратов, в частности ингибитора интерлейкина (иИЛ) 23 гуселькумаба, иИЛ17А секукинумаба, является предиктором снижения риска рентгенологического прогрессирования [7, 8].

Разработан ряд подходов к оценке активности заболевания и эффективности терапии ПсА, а также прогноза его течения [9–11]. При этом критерии оценки представлены преимущественно комбинированными показателями – индексами, которые вычисляются с использованием числа болезненных суставов (ЧБС) из 68 и числа припухших суставов (ЧПС) из 66. Также предложено учитывать результаты оценки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли в суставах, общей оценки по ВАШ активности заболевания пациентом (ОЗП), общей оценки по ВАШ активности заболевания врачом (ОЗВ), лабораторные показатели острой фазы воспаления (СОЭ и уровень СРБ), оценку функционального статуса больного по HAQ. Все перечисленные параметры входят в комбинированные индексы активности ПсА.

Одним из них является DAPSA, включающий ЧБС (из 68), ЧПС (из 66), ОЗП, оценку боли пациентом (ОБП) и СРБ (мг/дл):

$$\text{DAPSA} = \text{ЧПС} + \text{ЧБС} + \text{ОЗП} + \text{ОБП} + \text{СРБ}.$$

$\text{DAPSA} \leq 4$ соответствует ремиссии, $4 < \text{DAPSA} \leq 14$ – низ-

кой, $14 < \text{DAPSA} \leq 28$ – умеренной, $\text{DAPSA} > 28$ – высокой активности ПсА [10].

Эффективность лечения при ПсА оценивается также по достижению МАБ [12]. МАБ у больных ПсА может быть зафиксирована при наличии любых 5 из 7 следующих критериев: ЧБС ≤ 1 ; ЧПС ≤ 1 ; PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≤ 1 или BSA (Body Surface Area, %) $\leq 3\%$; боль ≤ 15 мм; ОЗП ≤ 20 мм; HAQ $\leq 0,5$.

К настоящему времени существует ограниченное число критериев оценки эффективности лечения ПсА (большинство из них создавались для оценки статуса при ревматоидном артрите). Критерии ответа на терапию PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) разработаны специально для ПсА [10]. Ответ по критериям PsARC означает улучшение как минимум 2 из 4 следующих показателей, одним из которых должно быть ЧБС или ЧПС:

- 1) ОЗП (по шкале Ликерта, 0–4): 0 – отлично, 1 – хорошо, 2 – удовлетворительно, 3 – плохо, 4 – очень плохо;
- 2) ОЗВ (по шкале Ликерта, 0–4);
- 3) ЧБС (из 68; улучшение $>30\%$);
- 4) ЧПС (из 66; улучшение $>30\%$).

При этом не должно наблюдаться ухудшения состояния пациента по какому-либо критерию.

Однако все предложенные критерии оценки эффективности терапии ПсА не позволяют прогнозировать результат лечения, а отражают лишь состояние пациента на момент визита к врачу. Поэтому необходима разработка новых подходов к прогнозированию течения ПсА и эффективности проводимой терапии.

Цель исследования – поиск предикторов прогнозирования достижения МАБ на фоне проводимой терапии у больных ПсА.

Материал и методы. В исследование включен 41 больной, преимущественно мужчины (58,9%), с подтвержденным диагнозом ПсА и длительностью заболевания не менее 6 мес. Пациенты соответствовали критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis). Все они подписали информированное согласие на включение в исследование. Средний возраст на момент включения составил $43,0 \pm 10,1$ года, длительность ПсА – $7,7 \pm 7,1$ года, псориаза – $18,6 \pm 10,4$ года, индекс DAPSA – $44,2 \pm 17,1$. Всем пациентам назначался тофацитиниб по 5 мг 2 раза в сутки с последующим возможным увеличением дозы до 10 мг 2 раза в сутки.

Помимо общеклинического обследования и стандартного ревматологического осмотра, проводилась оценка состояния

Таблица 1. Анализ дискриминантной функции
Table 1. Discriminant function analysis

Показатель	Уилкса лямбда	Частная лямбда	F-исключения (1,27)	p-уровень	Толерантность	1-толерантность (R ²)
Число воспаленных энтезисов	0,633584	0,797229	6,867304	0,014238	0,953753	0,046247
Проблемы с кожей	0,630312	0,801368	6,692386	0,015391	0,850547	0,149453
ДКК-1, пмоль/л	0,601264	0,840083	5,139696	0,031604	0,783559	0,216441
Боль	0,592671	0,852263	4,680343	0,039526	0,867786	0,132214

Таблица 2. Определение коэффициентов дискриминантной функции
Table 2. Determination of discriminant function coefficients

Показатель	Не достигли МАБ	Достигли МАБ	Коэффициент дискриминантной функции
Число воспаленных энтезисов	0,57315	-0,59195	-1,1651
Проблемы с кожей (≤3 балла, итоговая оценка)*	2,43556	5,52176	3,0862
ДКК-1, пмоль/л	0,14445	0,29964	0,1552
Боль (≤6 баллов, итоговая оценка)**	2,05027	4,61822	2,5679
Константа	-2,28952	-6,17990	3,8904

Примечание. * – счет, умноженный на 2; ** – счет, умноженный на 3.

энтезисов в 8 парных точках болезненности в баллах по градациям «да» – 1 или «нет» – 0 в области латерального надмышелка плечевой кости, медиального мышелка бедренной кости, в зоне прикрепления ахиллова сухожилия и в области прикрепления подошвенной фасции к пяточной кости. Определялся уровень секретируемого белка ДКК-1 (Dkkorf-1, пмоль/л).

КЖСЗ определяли с помощью специфического опросника PsAID-12, включающего 12 шкал, которые характеризуют: 1) боль; 2) поражение кожных покровов; 3) усталость; 4) трудоспособность/досуг; 5) функциональный статус; 6) ощущение дискомфорта; 7) нарушение сна; 8) беспокойство, страх, неуверенность; 9) способность справиться с болезнью; 10) смущение, стыд; 11) социализацию; 12) депрессию. Оценку проводили по 10-балльной шкале, на которой более высокое значение соответствовало более низкому КЖСЗ у пациентов с ПсА [13, 14].

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программы Statistica 23.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки прогностической значимости различных клинико-лабораторных показателей с учетом их вклада в активность ПсА применяли модели множественной линейной и логистической регрессии. Статистическая значимость модели оценивалась методом максимального правдоподобия. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Также в рамках анализа прогностической значимости показателей активности болезни был проведен ROC-анализ.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы. В 1-й группе ($n=14$) после 3 мес лечения была достигнута МАБ, во 2-й группе ($n=27$) МАБ не достигнута. При проведении многофакторного пошагового дискриминантного анализа получено дискриминантное правило (табл. 1).

Также были определены коэффициенты дискриминантной функции (табл. 2).

На основании полученных данных был разработан предиктор достижения МАБ (ПМАБ). ПМАБ = $-1,165 \times$ число воспаленных энтезисов + уровень ДКК-1 (пмоль/л) + $3,086 \times$ значение показателя шкалы «Поражение кожи» PsAID-12 (при показателе ≤ 3 балла этой величине присваивали значение 1, при показателе > 3 баллов – 0) + $2,568 \times$ шкала «Боль» PsAID-12 (при показателе ≤ 6 баллов этой величине присваивали значение 1, при показателе > 6 баллов – 0).

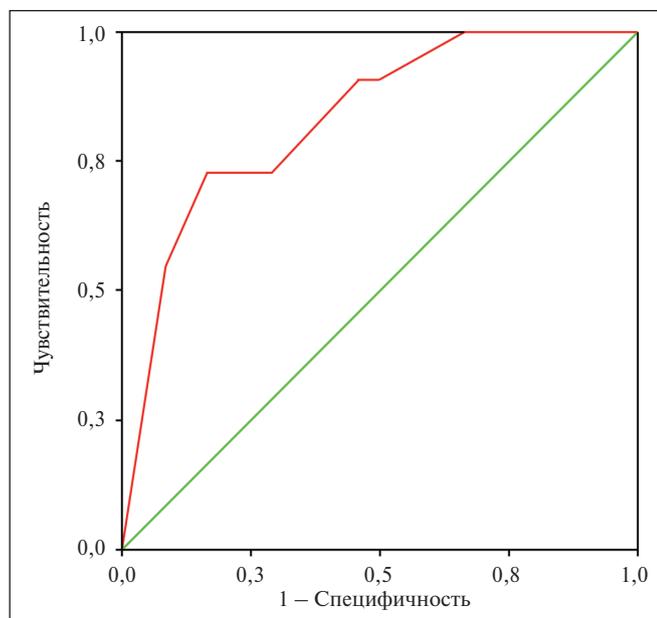
В результате ROC-анализа, отражающего прогностическую значимость данного индекса, было установлено, что AUC (площадь под кривой) составила 0,803 (95% доверительный интервал 0,739–0,867; $p=0,02$). В качестве пограничного значения был выбран ПМАБ=3,89; чувствительность данного показателя – 91%, специфичность – 79% (см. рисунок). При ПМАБ $\geq 3,89$ имеется высокая вероятность того, что пациент достигнет МАБ через 3 мес, при ПМАБ $< 3,89$ такая вероятность невелика.

Таким образом, совокупность четырех диагностически значимых показателей, таких как число воспаленных энтезисов, сывороточный уровень секретируемого белка ДКК-1, шкала «Поражение кожи» PsAID-12, шкала «Боль» PsAID-12, обладает прогностической значимостью и дает возможность выявлять пациентов, у которых текущая терапия позволяет достичь МАБ в течение 3 мес, а также больных, которые не смогут достичь МАБ в случае продолжения используемого в момент оценки варианта лечения.

Применение предлагаемой модели иллюстрируют следующие клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка С., диагноз ПсА был поставлен 8 лет назад, в течение этого времени получала терапию метотрексатом



ROC-анализ прогнозирования достижения МАБ у пациентов с ПсА

ROC analysis of predicting the achievement of MDA in patients with PsA

10 мг/нед с последующей эскалацией дозы до 15 мг/нед, сульфасалазином 2 г/сут, лефлуномидом 20 мг/сут, также назначались генно-инженерные биологические препараты – этанерцепт 50 мг подкожно, с дальнейшим переключением на апремиласт 30 мг 2 раза в сутки, однако активность заболевания сохранялась.

На момент первого визита пациентка получала апремиласт 30 мг 2 раза в сутки, но на фоне такой терапии активность заболевания оставалась высокой, индекс DAPSA – 51,19, число энтезитов – 1. Уровень ДКК-1 составлял 0,37 пмоль/л. При исследовании КЖСЗ с помощью PsAID-12 оценка по шкале «Боль» – 18 баллов, по шкале «Поражение кожи» – 14 баллов.

На основании полученных данных определяли вероятность достижения МАБ по приведенной выше формуле: $ПМАБ = -1,165 \times 1 + 0,37 + 3,086 \times 0 + 2,568 \times 0 = 0,795$. Данное значение ПМАБ указывает на низкую вероятность достижения МАБ.

С учетом выраженной боли в суставах и лабораторной активности, неэффективности предшествующей терапии больной был назначен тофацитиниб 10 мг/сут. Через 3 мес активность заболевания существенно снизилась, число энтезитов – 0, уровень ДКК-1 – 0,07 пмоль/л, оценка по шкале «Боль» – 1 балл, по шкале «Поражение кожи» – 2 балла. ПМАБ = 5,724.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка И., длительность ПсА – 7 лет, псориаза – 15 лет. На момент первого визита принимала метотрекстат 20 мг/нед, нестероидные противовоспалительные препараты, тофацитиниб 10 мг/сут, активность заболевания была очень высокой, индекс DAPSA – 41,32.

При обследовании энтезитов не наблюдалось, уровень ДКК-1 – 15,43 пмоль/л. При определении КЖСЗ с помощью PsAID-12 оценка по шкале «Боль» – 24 балла, по шкале «Поражение кожи» – 16 баллов. $ПМАБ = -1,165 \times 0 + 15,43 + 3,086 \times 0 + 2,568 \times 0 = 15,43$.

В данном случае значение ПМАБ было значительно выше 3,89, что позволяло говорить о высокой вероятности достижения МАБ на фоне проводимой терапии.

В динамике через 3 мес активность заболевания существенно снизилась, зафиксирована МАБ. При этом энтезитов не выявлено, уровень ДКК-1 – 13,41 пмоль/л, оценка по шкале «Боль» – 0 баллов, по шкале «Поражение кожи» – также 0 баллов. ПМАБ = 13,41, что указывало на высокую вероятность сохранения МАБ в течение последующих 3 мес. При повторном обследовании пациентки через 6 мес МАБ сохранялась.

Обсуждение. Согласно клиническим рекомендациям, целью терапии ПсА является достижение ремиссии или МАБ, что должно быть подтверждено при оценке статуса больного с помощью индекса активности заболевания DAPSA и критериев МАБ. [10]. Однако в настоящее время сообщения о разработке и применении в клинической практике критериев прогноза достижения МАБ у пациентов с ПсА практически отсутствуют, хотя изучение этого аспекта является весьма актуальным.

Результаты анализа материалов крупных регистров и обсервационных исследований показали, что молодой возраст, мужской пол, хорошее физическое состояние пациента с ПсА, изначально низкая активность заболевания, раннее начало терапии после возникновения симптомов с большей вероятностью позволяют достичь МАБ. У больных с метаболическим синдромом МАБ регистрируется значительно реже [10, 15].

В рамках испанского регистра раннего ПсА REAPER была проведена оценка факторов прогноза достижения МАБ у пациентов с ПсА, при этом было выявлено три основных показателя, позволяющих прогнозировать это состояние: индекс HAQ, ОЗП и шкала «Боль» опросника PsAID-12. Таким образом, полученные нами данные частично согласуются с этими результатами. Следует отметить, что именно шкала «Боль» по PsAID-12 позволяет оценивать аспект, которому пациенты придают максимальное значение при описании своего состояния [16].

В другом исследовании на большой выборке пациентов с ПсА, которые регулярно получали терапию, было установлено, что степень соответствия между достижением ремиссии или МАБ по оценке врача и достижением состояния здоровья, которое пациент считает для себя приемлемым (Patient Acceptable Symptom State, PASS), является минимальной [17]. Эти данные свидетельствуют о необходимости разработки таких моделей определения активности заболевания и прогноза, которые позволяли бы учитывать как оценку состояния больного врачом, так и оценку состояния своего здоровья пациентом.

Эти данные подтверждают обоснованность полученного нами подтверждения прогностической значимости шкалы «Поражение кожи» опросника PsAID-12 в отношении МАБ у пациентов с ПсА, поскольку в комплексный показатель оценки врачом МАБ включена такая характеристика, как оценка тяжести и распространенности псориаза.

ДКК-1 считается высокочувствительным биомаркером. Так, в исследовании S. Kawashiri и соавт. [18] было показано, что ДКК-1 является независимым предиктором ответа на терапию и более высокие его значения ассоциируются с более благоприятными результатами лечения. Однако разные авторы неоднозначно оценивают значимость данного пока-

зателя у пациентов с ПсА, что, предположительно, может быть связано с фенотипом заболевания. Так, Y. Chung и соавт. [19] установили, что увеличение концентрации ДКК-1 у пациентов с ПсА ассоциировано с повышением ЧПС и ЧБС. Кроме того, в ряде исследований была продемонстрирована связь уровня ДКК-1 с рентгенологическим прогрессированием [10, 20].

Hasnaa S. Abd El Hamid и соавт. [21] была проведена оценка взаимосвязи уровня ДКК-1 с достижением состояния здоровья, которое пациент с ПсА считал для себя приемлемым, по данным опросника PsAID-12. Установлено, что пациенты с высокой концентрацией ДКК-1 не достигали такого статуса. Исследователи указали, что ДКК-1 может рассматриваться в качестве биомаркера для оценки прогноза течения и активности заболевания, а также наличия структурных повреждений у пациентов с ПсА [22]. Следует отметить, что у пациентов с аксиальным поражением повышение концент-

рации данного биомаркера более значительное, чем у пациентов без вовлечения в процесс позвоночника. В нашем же случае в данную когорту были включены пациенты с аксиальным поражением, с чем может быть связано наличие высокого исходного уровня ДКК-1.

Заключение. Таким образом, в настоящем исследовании выявлены факторы, влияющие на достижение МАБ у пациентов с ПсА, разработана математическая модель, позволяющая своевременно оценивать качество проводимого лечения и при необходимости осуществлять его коррекцию, что замедляет прогрессирование заболевания. Это, в свою очередь, может способствовать предотвращению инвалидизации пациентов и улучшению КЖСЗ у больных ПсА. В то же время полученные данные подтверждают, что поиск предикторов достижения МАБ у больных ПсА является важнейшей задачей дальнейших исследований, направленных на повышение эффективности ведения этих пациентов.

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

- FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Aug 12;7(1):59. doi: 10.1038/s41572-021-00293-y.
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017].
- Orbai AM, Wit M, Mease P, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):673-680. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210242. Epub 2016 Sep 9.
- Orbai AM, Wit M, Mease P, et al. Updating the Psoriatic Arthritis (PsA) Core Domain Set: A Report from the PsA Workshop at OMERACT 2016. *J Rheumatol*. 2017 Oct;44(10):1522-1528. doi: 10.3899/jrheum.160904. Epub 2017 Feb 1.
- Coates L, Soriano E, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug;18(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0. Epub 2022 Jun 27.
- Queiro R, Cacete J, Montilla C, et al. Minimal disease activity and impact of disease in psoriatic arthritis: a Spanish cross-sectional multicenter study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 29;19(1):72. doi: 10.1186/s13075-017-1277-1.
- Gottlieb A, McInnes I, Rahman P, et al. Low rates of radiographic progression associated with clinical efficacy following up to 2 years of treatment with guselkumab: results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2023 Feb;9(1):e002789. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002789.
- Coates L, Mease PJ, Gladman D, et al. Secukinumab improves physical function and quality of life and inhibits structural damage in patients with PsA with sustained remission or low disease activity: results from the 2-year phase 3 FUTURE 5 study. *RMD Open*. 2023 Apr;9(2):e002939. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002939.
- Coates L, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053.
- Schoels M, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):811-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507. Epub 2015 Aug 12.
- Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, et al. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol*. 2018 Jan;45(1):6-13. doi: 10.3899/jrheum.170449. Epub 2017 Nov 15.
- Fransen J, Antoni C, Mease PJ, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1373-8. doi: 10.1136/ard.2006.051706. Epub 2006 Apr 27.
- Gossec L, de Wit M, Kiltz U, et al. EULAR PsAID Taskforce. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: Elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1012-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205207.
- Воробьева ЛД, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ и др. Валидация русскоязычной версии опросника PsAID-12 у пациентов с псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2022;60(2):188-194. [Vorobyeva LD, Loginova EYu, Korsakova YuL, et al. Validation of the PsAID-12 Russian questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022; 60(2):188-194. (In Russ.)].
- Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Бремя прогрессирования псориатического артрита. Данные общероссийского регистра. Терапевтический архив. 2022;94(5):622-627. [Korsakova YuL, Loginova EYu, Korotaeva TV, et al. The burden of progression of psoriatic arthritis. All-Russian register data. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(5):622-627. (In Russ.)].
- Queiro R, Seoane-Mato D, Laiz A, et al. Minimal disease activity (MDA) in patients with recent-onset psoriatic arthritis: predictive model based on machine learning. *Arthritis Res Ther*. 2022 Jun 24;24(1):153. doi: 10.1186/s13075-022-02838-2.
- Queiro R, Pardo E, Charca L. Distribution of the components of the MDA response among patients with psoriatic arthritis with and without an acceptable symptomatic state. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 May-Jun;38(3):575-576. Epub 2020 Jan 28.
- Kawashiri S, Endo Y, Nishino A, et al. Association between serum bone biomarker levels and therapeutic response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis (RA): a multicenter, prospective, and observational RA ultrasound cohort study in Japan. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Jun 1;22(1):506. doi: 10.1186/s12891-021-04392-5.
- Chung Y, Li Z, Sun X, et al. Elevated serum Dickkopf-1 is a biomarker for bone erosion in patients with psoriatic arthritis. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Jul 15;134(21):2583-2588. doi: 10.1097/CM9.0000000000001612.
- Salaf F, Carotti M, Beci G, et al. Radiographic scoring methods in rheumatoid arthri-

tis and psoriatic arthritis. *Radiol Med.* 2019 Nov;124(11):1071-1086. doi: 10.1007/s11547-019-01001-3. Epub 2019 Feb 9.
21. Hasnaa S. Abd El Hamid, Ibrahim NH, Morsi MH et al. Elevated Serum Dickkopf-1

Levels as a Biomarker for Disease Activity and Severity in Psoriatic Arthritis Patients. *EJHM.* 2022;89(2):6445-6453. doi:10.21608/EJHM.2022.270279
22. Wahba M, El-Gazzar N, Elsharaby R,

et al. DKK-1 in psoriatic arthritis: Correlation with disease activity and enthesopathy. *Reumatologia Clinica.* 2023;19(6). doi:10.1016/j.reuma.2023.06.001

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.09.2023/27.10.2023/03.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

The article was prepared within the framework of the basic scientific research topic №1021051503111-9 “Improving diagnostics and pharmacotherapy of spondyloarthritis based on comparative results of studying prognostic (including molecular biological, molecular genetic, clinical and imaging) factors of disease progression and the level of quality of life of patients”.

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

Воробьева Л.Д. <https://orcid.org/0000-0001-8626-8419>
Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>
Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>
Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>
Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

Диссоциация клинической симптоматики и данных магнитно-резонансной томографии при аксиальном псориатическом артрите

Васильева А.О., Филипенко Д.Е., Капустина Е.В., Попов Н.В., Шестерня П.А.
 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск
 Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

В настоящее время отсутствует общепринятая дефиниция аксиального поражения при псориатическом артрите (аксПсА), а диагностические критерии экстраполированы из рекомендаций для анкилозирующего спондилита и аксиального спондилоартрита.

Цель исследования – изучить поражение осевого скелета с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных псориазом с жалобами на хроническую боль в спине любого генеза.

Материал и методы. В исследование включено 143 пациента, в том числе 57 (39,9%) мужчин и 86 (60,1%) женщин, медиана возраста – 47 [36; 57] лет, средняя продолжительность псориаза – 17,4±13,4 года. У всех пациентов оценивали соответствие имеющейся симптоматики критериям воспалительной боли в спине (ВБС) А. Calin и соавт., М. Rudwaleit и соавт. и ASAS. Всем пациентам проводили МРТ позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС), определение СОЭ, уровня СРБ, HLA-B27, а также консультации дерматолога и ревматолога.

Результаты и обсуждение. Выявлены ассоциация отека костного мозга (ОКМ) в позвоночнике и КПС с поражением ногтей (отношение шансов, ОШ 2,32; 95% доверительный интервал, ДИ 1,12–4,81; $p=0,035$), ладонно-подошвенной формой псориаза (ОШ 3,85; 95% ДИ 1,43–10,41; $p=0,054$) и слабая корреляция с PASI ($r=0,329$, $p=0,034$) при отсутствии статистически значимых различий по PASI между пациентами с ОКМ и без ОКМ. Среди пациентов с ВБС, соответствовавших критериям А. Calin и соавт., остеит в КПС имелся у 19 (34,5%; ОШ 2,79; 95% ДИ 1,26–6,19; $p=0,01$); Берлинским критериям, состоящим из 4 признаков, – у 25 (28,7%; ОШ 2,42; 95% ДИ 1,00–5,84; $p=0,045$); Берлинским критериям, включающим 3 признака, – у 18 (24,0%; ОШ 1,12; 95% ДИ 0,51–2,44; $p=0,783$); критериям ASAS – у 17 (34,0%; ОШ 2,48; 95% ДИ 1,12–5,49; $p=0,023$). Практически у половины пациентов с ОКМ в позвоночнике или КПС симптоматика не отвечала критериям ВБС. Высокое прогностическое значение имели такие признаки, как наличие и длительность утренней скованности. Изолированный спондилит (наличие ОКМ в позвонках и отсутствие в КПС) у пациентов с ВБС, соответствующей различным критериям, выявлялся редко (в 4,0–8,1% случаев).

Заключение. Учитывая имеющуюся диссоциацию симптоматики и результатов МРТ, необходима разработка самостоятельных инструментов скрининга и ранней диагностики аксПсА.

Ключевые слова: псориаз; воспалительная боль в спине; аксиальный псориатический артрит; магнитно-резонансная томография; спондилоартрит.

Контакты: Павел Анатольевич Шестерня; shesternya75@mail.ru

Для ссылки: Васильева АО, Филипенко ДЕ, Капустина ЕВ, Попов НВ, Шестерня ПА. Диссоциация клинической симптоматики и данных магнитно-резонансной томографии при аксиальном псориатическом артрите. Современная ревматология. 2023;17(6): 44–51. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-44-51

Dissociation of clinical symptoms and magnetic resonance imaging data in axial psoriatic arthritis

Vasilieva A.O., Filipenko D.E., Kapustina E.V., Popov N.V., Shesternya P.A.

Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk 1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk 660022, Russia

Currently, there is no generally accepted definition of axial lesions in psoriatic arthritis (axPsA), and the diagnostic criteria are extrapolated from the recommendations for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis.

Objective: To evaluate data of magnetic resonance imaging (MRI) of spine and sacroiliac joints (SIJ) in patients with psoriasis complaining of chronic back pain of any cause.

Material and methods. 143 patients were enrolled to the study, including 57 (39.9%) men and 86 (60.1%) women, median age – 47 [36; 57] years, mean duration of psoriasis was 17.4±13.4 years. In all patients, the agreement of the existing symptoms with the inflammatory back pain (IBP) criteria of A. Calin et al., M. Rudwaleit et al. and ASAS was checked. All patients underwent MRI of the spine and SIJ, determination of ESR, CRP levels, HLA-B27 and consultations with a dermatologist and a rheumatologist.

Results and discussion. An association of bone marrow edema (BME) in the spine and SIJ with nail involvement (odds ratio, OR 2.32; 95% confidence interval, CI 1.12–4.81; $p=0.035$), palmoplantar psoriasis (OR 3.85; 95% CI 1.43–10.41; $p=0.054$) and a weak correlation with PASI

($r=0.329$, $p=0.034$) was found. There were no statistically significant differences in PASI between patients with BME and without BME. In patients with IBP who fulfilled the criteria of A. Calin et al., osteitis in the SIJ was present in 19 (34.5%; OR 2.79; 95% CI 1.26–6.19; $p=0.01$); Berlin criteria of 4 signs – 25 (28.7%; OR 2.42; 95% CI 1.00–5.84; $p=0.045$); Berlin criteria of 3 signs – in 18 (24.0%; OR 1.12; 95% CI 0.51–2.44; $p=0.783$); ASAS criteria – in 17 (34.0%; OR 2.48; 95% CI 1.12–5.49; $p=0.023$). In almost half of the patients with BME in the spine or SIJ, the symptoms did not fulfil the criteria for IBP. Signs such as the presence and duration of morning stiffness had a high prognostic value. Isolated spondylitis (presence of BME in vertebrae and absence of BME in SIJ) was rarely found in patients with IBP fulfilling various criteria (in 4.0–8.1% of cases).

Conclusion. Considering the existing discrepancy between symptoms and MRI results, it is necessary to develop independent tools for screening and early diagnosis of axPsA.

Keywords: psoriasis; inflammatory back pain; axial psoriatic arthritis; magnetic resonance imaging; spondyloarthritis.

Contact: Pavel Anatolyevich Shesternya; shesternya75@mail.ru

For reference: Vasilieva AO, Filipenko DE, Kapustina EV, Popov NV, Shesternya PA. Dissociation of clinical symptoms and magnetic resonance imaging data in axial psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):44–51.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-44-51

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое прогрессирующее иммуновоспалительное заболевание, ассоциированное с псориазом и протекающее с поражением различных структур костно-мышечной системы. Распространенность ПсА составляет 0,4–2,0% [1, 2].

Среди разнообразных клинических проявлений ПсА наименее исследованным является поражение позвоночника. Несмотря на активное изучение в течение последних двух десятилетий аксиального поражения у больных ПсА (аксПсА), до настоящего времени нет понимания истинной распространенности этой патологии, что связано с отсутствием общепризнанного подхода к ее диагностике. Диагноз может быть установлен при наличии симптоматики, отражающей воспалительный характер поражения позвоночника, признаков сакроилиита и спондилита по данным рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Методы оценки активности и терапевтическая тактика заимствованы из существующих рекомендаций для анкилозирующего спондилита (АС) и аксиального спондилоартрита (аксСпА) [3].

Ключевое значение для скрининга и диагностики аксиального поражения скелета имеет определение воспалительной боли в спине (ВБС). Впервые клинические проявления воспалительного поражения осевого скелета были описаны F. Hart и соавт. [4] в 1949 г. и включали боль в одной или обеих ягодицах, боль в нижней части спины и утреннюю скованность. В дальнейшем предпринимались попытки совершенствования диагностики ВБС. Так, в 1977 г. A. Calin и соавт. [5] предложили следующие критерии: возраст появления боли <40 лет; длительность боли >3 мес; постепенное начало болевых ощущений; утренняя скованность и уменьшение боли после физических упражнений. Берлинские критерии, опубликованные M. Rudwaleit и соавт. [6] в 2006 г., содержали такие симптомы, как утренняя скованность >30 мин; уменьшение боли после физических упражнений, но не после отдыха; боль в спине преимущественно во второй половине ночи; перемежающаяся боль в ягодицах. В 2009 г. в рамках проекта, инициированного ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society), были разработаны критерии ВБС, включающие 5 признаков: дебют симптомов в возрасте до 40 лет; постепенное начало; улучшение после физических упражнений; отсутствие улучшения после отдыха; ночная боль (с улучшением после пробуждения). Чувствительность и специфичность этих критериев при положительном ответе на 4 из 5 вопросов составили 77,0% и 91,7% соответственно

[7]. При этом продолжительность симптомов не включена в критерии ВБС ASAS, которые должны использоваться у пациентов с длительностью боли ≥ 3 мес. Критерии оценки ВБС ASAS, обладающие наиболее высокой специфичностью, вошли в российские клинические рекомендации по ведению больных ПсА [8], согласно которым диагноз спондилита при ПсА (аксПсА) может быть установлен при наличии 2 из 4 признаков: 1) ВБС, соответствующая критериям ASAS 2009 г.; 2) ограничение подвижности в шейном, грудном или поясничном отделах позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях; 3) наличие рентгенологических признаков двустороннего сакроилиита \geq II стадии либо одностороннего сакроилиита \geq III стадии (по Kellgren) или синдесмофитов в позвоночнике; 4) выявление активного сакроилиита по данным МРТ.

Возможность развития изменений аксиального скелета без боли в спине, выявляемых при рентгенографии, – характерная особенность аксПсА, который обозначается термином «silent disease» («молчащая, или немая, болезнь») [9, 10]. По данным D.R. Jadon и соавт. [9], при рентгенологическом обследовании пациентов с ПсА в 42,9% случаев выявлялось аксиальное поражение, и у каждого 4-го больного оно оставалось бессимптомным. Аналогичные результаты получены и в российской когорте пациентов: бессимптомный сакроилиит имелся у 43% пациентов с ПсА [11]. В работе J. Feld и соавт. [12] в каждом 3-м случае (33,3%) клиническая симптоматика у пациентов с аксиальным поражением не соответствовала критериям ВБС. На практике нередки ситуации, когда, несмотря на неполное соответствие клинической картины критериям ВБС, у врача есть все основания расценивать боль как воспалительную.

Таким образом, диссоциация между наличием рентгенологических признаков поражения позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС) и клинической картиной у больных ПсА повышает значимость МРТ для выявления данного заболевания на более ранней стадии. Однако при интерпретации МРТ-признаков ПсА применяются те же подходы, что и при аксСпА. Между тем накопленные данные свидетельствуют о патогенетическом и клиническом различии аксПсА и аксСпА/АС; дифференцированный подход в лечении также ограничивает распространение диагностических приемов, используемых у больных аксСпА/АС, на пациентов с аксПсА.

Таблица 1. Критерии ВБС
Table 1. IBP criteria

Критерии A. Calin и соавт. [5]	Берлинские критерии из 4 признаков [6]	Берлинские критерии из 3 признаков [6]	Критерии ASAS [7]
1. Возраст начала заболевания <40 лет 2. Боль в спине >3 мес 3. Бессимптомное начало заболевания 4. Боль, связанная с утренней скованностью 5. Боль, уменьшающаяся после выполнения упражнений	1. Утренняя скованность >30 мин 2. Боль, уменьшающаяся после физических упражнений, но нарастающая в покое 3. Пробуждение ночью, связанное с болью (ночная боль) 4. Боль, иррадирующая в ягодицы	1. Утренняя скованность >30 мин 2. Боль, уменьшающаяся после физических упражнений, но нарастающая в покое 3. Возраст начала заболевания <30 лет	1. Возраст начала заболевания <40 лет 2. Постепенное начало заболевания 3. Боль, уменьшающаяся после выполнения упражнений 4. Отсутствие улучшения после отдыха 5. Ночная боль с улучшением после пробуждения
<i>На ВБС указывают ≥4 положительных ответа</i>	<i>На ВБС указывают ≥2 положительных ответа</i>	<i>На ВБС указывают ≥2 положительных ответа</i>	<i>На ВБС указывают ≥4 положительных ответа</i>

Цель исследования – изучить результаты МРТ позвоночника и КПС у больных псориазом с подозрением на наличие аксиального поражения.

Материал и методы. В исследование включены больные псориазом старше 18 лет, обратившиеся за медицинской помощью в КГБУЗ «Красноярский кожно-венерологический диспансер №1» (ККВД) и подписавшие добровольное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики и было одобрено локальными этическими комитетами ККВД (протокол №1 от 17.02.2022) и ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол №114/2022 от 05.10.2022).

Всего с 12.03 2022 г. по 01.08 2023 г. было включено 527 больных псориазом, в том числе 274 (52%) мужчины и 253 (48%) женщины. Большая часть пациентов находилась на лечении в дневном (192, 36,4%) и круглосуточном (156, 29,6%) стационарах, каждый 3-й (179, 34,0%) больной консультирован амбулаторно.

Пациенты самостоятельно заполняли индивидуальную регистрационную карту, содержащую различные опросники для выявления ВБС: A. Calin и соавт. [5], M. Rudwaleit и соавт. (два варианта Берлинских критериев) [6] и ASAS [7], индекс активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). В табл. 1 приведены все использованные в работе критерии ВБС.

Дерматолог определял тяжесть поражения кожи по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index), площадь поражения – по BSA (Body Surface Area), а также поражение ногтей пластин. Ревматолог проводил объективный осмотр, оценивал соответствие картины болезни критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis). Лабораторное исследование включало определение СОЭ по Вестергрену (в мм/ч), уровня СРБ (в мг/л), HLA-B27.

В исследование вошли пациенты, предъявлявшие жалобы на боль в спине либо в анамнезе, либо в настоящее время, независимо от ее характера и интенсивности. Пациентам была проведена высокопольная МРТ всех отделов позвоночника и КПС на аппарате Intera (Philips™); использовались матрица размером от 240×156 до 448×336 и режимы T1 и T2 с подавлением жира (STIR) и толщиной срезов 3 мм, сагиттальная проекция для всех отделов позвоночника и полукокорональная (косая) проекция для КПС. Интерпретация по-

лученных изображений проводилась согласно текущим рекомендациям независимым экспертом, не имевшим доступа к первичной документации пациентов [13]. В протоколе отражались следующие показатели поражения позвоночника и КПС: наличие острых воспалительных изменений (ОВИ) – количество очагов остейта, а также их суммарный объем (в мм³).

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью SPSS Statistics v.23.0. Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определяли среднее (M) и стандартное отклонение (SD), при распределении, отличном от нормального, – медиану и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения непрерывных количественных переменных применяли U-критерий Манна–Уитни, для выявления зависимости между качественными переменными – критерий χ^2 . Корреляционный анализ выполняли с помощью коэффициента Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При статистически значимых различиях категориальных переменных оценивали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты. В исследование включено 143 пациента, в том числе 86 (60,1%) женщин, медиана возраста – 47 [36; 57] лет, средняя продолжительность псориаза – 17,4±13,4 года. Отбирали пациентов, активно обратившихся за специализированной медицинской помощью к дерматологу, две трети из них получали лечение в условиях стационара. Ожидаемые показатели, отражающие тяжесть кожного процесса, были высокими: медиана PASI – 17,1 [6,0; 30,0], BSA – 10,0 [5,0; 15,0]; у 65 (45,5%) больных констатирована стадия прогрессирования псориаза, у 20 (13,9%) – его ладонно-подошвенная форма, у 46 (32,2%) – псориагическая ониходистрофия. Повышение острофазовых показателей (СОЭ и/или уровня СРБ) выявлено в 55 (38,5%) случаях (табл. 2).

При МРТ позвоночника и КПС у 45 (31,5%) больных был выявлен остейт (отек костного мозга, ОКМ), у 12 (26,7%) из них – только в позвоночнике, у 25 (55,6%) – только в КПС, а у 8 (17,8%) – и в позвоночнике, и в КПС. У 6 из 20 пациентов с остейтом в позвоночнике ОКМ локализовался в грудном, у 10 – в поясничном, у 4 – в нескольких отделах. Медиана числа очагов ОКМ составила 2,0 [1,75; 4,0], объема остейта в позвоночнике – 831 [350; 2718] мм³, в КПС – 1590 [562; 10 947] мм³.

Таблица 2. Характеристика больных
Table 2. Characteristics of the patients

Показатель	Все пациенты (n=143)	Пациенты с ОКМ (n=45)	Пациенты без ОКМ (n=98)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	47 [36; 57]	54 [42; 60]	43 [34; 56]	0,009
Женщины, n (%)	86 (60,1)	29 (64,4)	57 (58,2)	0,476
Мужчины, n (%)	57 (39,9)	16 (35,6)	41 (41,8)	
ИМТ, кг/м ² , М±σ	27,2±4,9	27,8±5,3	26,7±4,7	0,448
Длительность болезни, годы, М±σ	17,4±13,4	19,7±14,3	16,4±12,9	0,225
Характеристика псориаза:				
PASI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	17,1 [6,0; 30,0]	20,0 [7,5; 28,5]	16,0 [5,0; 30,0]	0,567
BSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [5,0; 15,0]	10,0 [7,0; 20,0]	12,0 [5,0; 15,0]	0,742
ладонно-подошвенная форма, n (%)	20 (13,9)	10 (22,2)	10 (10,2)	0,054
прогрессирующая стадия, n (%)	65 (45,5)	25 (56,8)	40 (42,1)	0,270
псориатическая ониходистрофия, n (%)	46 (32,2)	20 (45,5)	26 (27,4)	0,035
Характеристика костно-мышечной системы:				
соответствие диагностическим критериям CASPAR, n (%)	95 (66,4)	40 (88,9)	55 (56,1)	0,002
боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [30,0; 50,0]	50 [37,5; 60,0]	40 [30,0; 50,0]	0,002
использование анальгетической терапии, n (%)	105 (73,4)	34 (75,6)	71 (73,2)	0,766
боль в спине (вопрос 2 BASDAI), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 5,25]	4 [2; 6]	4 [2; 5]	0,462
боль в суставах (вопрос 3 BASDAI), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 5]	4 [2; 5]	3 [1,75; 6]	0,662
интенсивность скованности (вопрос 5 BASDAI), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 5]	4 [2; 5]	3 [0; 5]	0,102
длительность скованности (вопрос 6 BASDAI), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [0; 5]	3,5 [1; 5]	2 [0; 4]	0,031
ограничение ротации в шейном отделе позвоночника, n (%)	17 (11,8)	9 (22)	8 (8,3)	0,027
ограничение сгибания в пояснице, n (%)	32 (22,4)	13 (31,7)	19 (20,0)	0,497
ограничение бокового сгибания, n (%)	20 (13,9)	6 (14,6)	14 (14,6)	0,994
ограничение отведения лодыжек, n (%)	17 (11,8)	8 (19,5)	9 (9,4)	0,099
снижение экскурсий грудной клетки, n (%)	15 (10,5)	9 (22,0)	6 (6,3)	0,07
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 2]	1 [0; 2]	0 [0; 2]	0,105
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 6]	4 [3; 6]	3 [2; 5]	0,059
MASES, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]	1 [0; 2,25]	1 [0; 2]	0,497
талалгии в анамнезе, n (%)	82 (57,3)	26 (57,7)	56 (57,1)	0,653
энтезит при осмотре, n (%)	35 (24,5)	13 (32,5)	22 (23,2)	0,258
увеит, n (%)	7 (4,9)	1 (2,22)	6 (6,12)	0,266
Лабораторные данные:				
повышение СОЭ и/или уровня СРБ, n (%)	55 (38,5)	23 (51,1)	32 (32,7)	0,035
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,0 [7,0; 21,0]	15,0 [10,0; 25,0]	10,0 [5,75; 15,0]	0,021
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2,08; 8,25]	5,0 [3,25; 13,1]	4,0 [1,13; 7,53]	0,014
HLA-B27+, n (%)	19 (13,3)	3 (7,7)	16 (18,2)	0,289

Примечание. ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов.

Проведена сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия оВИ в позвоночнике или КПС по данным МРТ (см. табл. 2). Пациенты с ОКМ по сравнению с больными без ОКМ были статистически значимо старше (медиана возраста – 54 [42; 60] и 43 [34; 56] года; $p=0,009$), ожидаемо имели более выраженную боль по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (медиана – 50 [37,5; 60,0] и 40 [30,0; 50,0] мм; $p=0,002$) и утреннюю скованность (медиана – 3,5 [1; 5] и 2 [0; 4] мм соответственно; $p=0,031$), у них чаще отмечалось повышение СОЭ или уровня СРБ (в 51,1% и 32,7% случаев соответственно; ОШ 2,03; 95% ДИ 1,01–4,07; $p=0,035$). Выявлены ассоциация ОКМ в позвоночнике или КПС с поражением ногтей (ОШ 2,32; 95% ДИ 1,12–4,81; $p=0,035$), ладонно-подошвенной формой псориаза (ОШ 3,85; 95% ДИ 1,43–10,41; $p=0,054$) и слабая корреляция с уровнем PASI ($r=0,329$, $p=0,034$) при отсутствии статистически значи-

мых различий между группами по значению PASI (медиана соответственно – 20,0 [7,5; 28,5] и 16,0 [5; 30]; $p=0,567$). При этом пациенты обеих групп одинаково часто использовали для обезболивания нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): в 34 (75,6%) и 71 (73,2%) случаях соответственно ($p=0,766$). Между группами с ОКМ и без ОКМ не было различий в частоте выявления HLA-B27, увеита и энтезита. Диагностическим критериям CASPAR соответствовали 40 (88,9%) из 45 больных с ОКМ и лишь 55 (56,1%) из 98 пациентов без ОКМ ($p=0,002$).

На основании оценки соответствия клинической симптоматики критериям ВБС нами была предпринята попытка сопоставить данные МРТ позвоночника и КПС с субъективной оценкой пациентом проявлений болезни. Выявлено, что у 22 (48,9%) из 45 пациентов, имевших ОКМ в позвоночнике или КПС, ВБС отвечала критериям

Таблица 3. Результаты МРТ у пациентов, соответствующих различным критериям ВБС, n (%)
Table 3. MRI results in patients fulfilling various criteria for IBP, n (%)

Данные МРТ	Критерии А. Calin и соавт.		p
	соответствуют (n=55)	не соответствуют (n=88)	
ОКМ любой локализации	22 (40,0)	23 (26,1)	0,082
ОКМ в КПС с/без вовлечения позвоночника	19 (34,5)	14 (15,9)	0,010
ОКМ в КПС с вовлечением позвоночника	7 (12,7)	1 (1,1)	0,030
ОКМ в позвоночнике	3 (5,5)	9 (10,2)	0,430

Данные МРТ	Берлинские критерии из 4 признаков		p
	соответствуют (n=87)	не соответствуют (n=56)	
ОКМ любой локализации	32 (36,8)	13 (23,2)	0,088
ОКМ в КПС с/без вовлечения позвоночника	25 (28,7)	8 (14,3)	0,045
ОКМ в КПС с вовлечением позвоночника	7 (8,1)	1 (1,8)	0,112
ОКМ в позвоночнике	7 (8,1)	5 (8,9)	0,845

Данные МРТ	Берлинские критерии из 3 признаков		p
	соответствуют (n=75)	не соответствуют (n=68)	
ОКМ любой локализации	22 (29,3)	23 (33,8)	0,564
ОКМ в КПС с/без вовлечения позвоночника	18 (24,0)	15 (22,1)	0,783
ОКМ в КПС с вовлечением позвоночника	6 (8,0)	2 (2,9)	0,189
ОКМ в позвоночнике	4 (5,3)	8 (11,8)	0,106

Данные МРТ	Критерии ASAS		p
	соответствуют (n=50)	не соответствуют (n=93)	
ОКМ любой локализации	19 (38,0)	26 (28,0)	0,217
ОКМ в КПС с/без вовлечения позвоночника	17 (34,0)	16 (17,2)	0,023
ОКМ в КПС с вовлечением позвоночника	4 (8,0)	4 (4,3)	0,359
ОКМ в позвоночнике	2 (4,0)	10 (10,8)	0,321

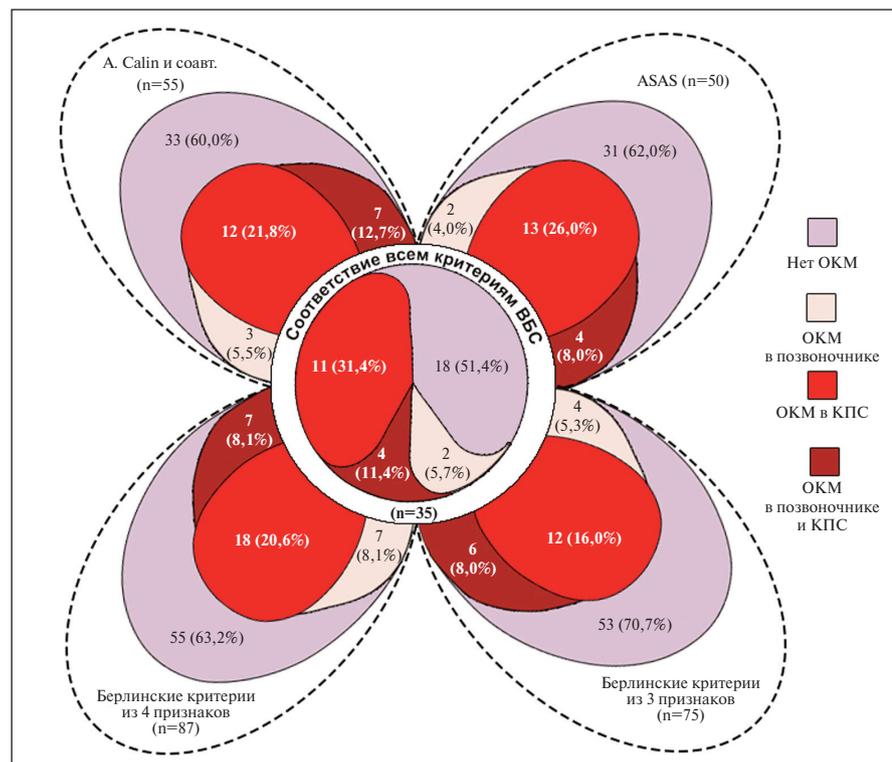
А. Calin и соавт. и Берлинским критериям из 3 признаков; у 32 (71,1%) – Берлинским критериям из 4 признаков и у 19 (42,2%) – критериям ASAS. При этом только у 17 (37,8%) пациентов симптоматика подпадала под все четыре

варианта критериев ВБС. Обращает на себя внимание то, что практически у половины пациентов клинические проявления, несмотря на наличие оВИ в позвоночнике или КПС по данным МРТ, не соответствовали критериям ВБС. Наиболее строгими в этом отношении были критерии ASAS.

Поскольку, согласно клиническим рекомендациям, диагностическим критерием ВБС является наличие ОКМ исключительно в КПС, мы выделили две группы пациентов: с ОКМ в КПС, независимо от наличия или отсутствия ОКМ в позвоночнике; с ОКМ в позвоночнике при отсутствии ОКМ в КПС. Такое деление принципиально важно для верификации диагноза.

Подтверждение диагноза аксПса по данным МРТ (наличие остеита в КПС) получено у 19 (34,5%) пациентов, соответствовавших критериям А. Calin и соавт. (ОШ 2,79; 95% ДИ 1,26–6,19; p=0,01); у 25 (28,7%), отвечавших Берлинским критериям из 4 признаков (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,00–5,84; p=0,045); у 18 (24,0%), соответствовавших Берлинским критериям из 3 признаков (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,51–2,44; p=0,783); у 17 (34,0%), подходивших под критерии ASAS (ОШ 2,48; 95% ДИ 1,12–5,49; p=0,023; табл. 3).

Изолированный спондилит (ОКМ в позвонках без вовлечения КПС) у пациентов с ВБС в соответствии с разными критериями выявлялся редко (4,0–8,1%). Несмотря на малочисленность, такие



Результаты МРТ (наличие оВИ – ОКМ) у пациентов, соответствующих различным критериям ВБС
MRI results (presence of acute inflammatory changes – VME) in patients fulfilling various criteria for IBP

пациенты представляют особый интерес для динамического наблюдения и диагностики аксПсА. Соотношение между клинической симптоматикой и признаками остеита в аксиальном скелете по данным МРТ наглядно представлено на рисунке. Можно видеть, что у 50–70% пациентов с соответствующей клинической симптоматикой оВИ при МРТ не обнаружены.

Нами был проведен анализ чувствительности и специфичности каждого признака, используемого в разных критериях ВБС, для прогнозирования ОКМ в позвоночнике или КПС. Достаточно неожиданными были результаты в отношении утренней скованности. Такие параметры, как боль, связанная с утренней скованностью, ночная боль и утренняя скованность >30 мин, имели высокую чувствительность (66,7; 64,4 и 60,0% соответственно) и специфичность (52,0; 48,0 и 52,0% соответственно; табл. 4).

Прогностическую ценность различных критериев ВБС в отношении ОКМ в позвоночнике или КПС демонстрируют данные табл. 5. Самой высокой специфичностью обладали критерии ASAS, что позволяет подтвердить их пользу в первую очередь для минимизации диагностической ошибки. В то же время Берлинские критерии, состоящие из 4 признаков, имели наилучшую чувствительность в отношении остеита любой локализации – в позвоночнике (66,7%) или КПС (75,8%) – при сопоставимой специфичности (см. табл. 5).

Обсуждение. Диагностика псориатического спондилита, помимо визуализации аксиальных структур (рентгенография или МРТ), требует тщательной оценки клинической симптоматики. Из-за характерного для ПсА разнообразия проявлений и возможности бессимптомного поражения существующие методы его диагностики не могут быть применены в полной мере [14]. М. Naqoo и соавт. [15] было показано, что ВБС при аксПсА соответствует критериям ASAS только при высокой активности заболевания (боль по числовой рейтинговой шкале ≥ 4 , BASDAI ≥ 4), несмотря на применение НПВП. Наличие ВБС, соответствующей критериям ASAS, не является надежным признаком вовлечения осевого скелета

Таблица 4. Прогностическое значение отдельных признаков, характеризующих ВБС
Table 4. Prognostic value of the individual signs characterizing IBP

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %
Боль в спине >3 мес	77,8	24,5
Возраст начала заболевания <40 лет	71,1	23,5
Боль, связанная с утренней скованностью	66,7	52,0
Ночная боль	64,4	48,0
Утренняя скованность >30 мин	60,0	52,0
Боль, уменьшающаяся после выполнения упражнений	55,6	51,0
Возраст начала заболевания <30 лет	55,6	30,6
Боль, уменьшающаяся после физических упражнений, но сохраняющаяся в покое	53,3	50,0
Боль в покое	53,3	46,9
Боль, иррадиирующая в ягодицы	51,1	51,0
Бессимптомное начало заболевания	48,9	45,9

при ПсА, его чувствительность при аксПсА существенно ниже, чем при АС [10].

По данным нашего исследования, Берлинские критерии, состоящие из 4 признаков, обладали наивысшей чувствительностью в отношении остеита любой локализации – в позвоночнике (66,7%) или КПС (75,8%) – при сопоставимой специфичности. При этом наибольшую прогностическую значимость для выявления ОКМ в позвоночнике или КПС, помимо вполне ожидаемых (возраст начала заболевания <40 лет и продолжительность симптомов >3 мес), имели следующие признаки: боль, связанная с утренней скованностью, ночная боль и утренняя скованность >30 мин.

Подтверждением тезиса о необходимости разработки самостоятельных диагностических критериев для аксПсА было значительное количество пациентов (23,2–33,8%) с оВИ в позвоночнике или КПС, не соответствовавших ни одним из критериев ВБС. Наши результаты согласуются с данными других работ, в том числе исследования РЕМАРКА [9, 16].

Определенный диагностический интерес представляют пациенты с изолированным поражением позвоночника, недооценка этих изменений, бесспорно, оказывает отри-

Таблица 5. Прогностическое значение различных критериев ВБС, %
Table 5. Prognostic value of the various criteria for IBP, %

Локализация остеита	Критерии А. Calin и соавт.	Берлинские критерии из 4 признаков	Берлинские критерии из 3 признаков	Критерии ASAS
КПС и позвоночник:				
чувствительность	48,9	71,1	48,9	42,2
специфичность	66,3	43,9	45,9	68,4
КПС:				
чувствительность	57,6	75,8	54,5	51,5
специфичность	67,3	43,6	48,2	70,0
Позвоночник:				
чувствительность	47,6	66,7	47,6	28,6
специфичность	63,1	40,2	46,7	63,9

цательное влияние на результаты их лечения. Имеются сведения о высокой распространенности характерной для ПсА локализации поражения в шейном отделе позвоночника. По данным рентгенографии она достигает 70–75% и значительно превышает частоту развития сакроилиита [17]. Однако в нашем исследовании случаев изолированного остеита в шейном отделе позвоночника не было, имелись единичные наблюдения оВИ и хронических воспалительных изменений в шейном отделе наряду с вовлечением других отделов позвоночника.

Ряд авторов отмечает, что поражение аксиального скелета при ПсА ассоциировано с мужским полом, молодым возрастом и носительством HLA-B27 [18–20]. Псориазическими доменами, связанными с аксПсА, являются поражение ногтей пластин и тяжесть поражения кожи [19, 20]. По другим дан-

ным, тяжесть кожного процесса при ПсА не коррелирует с паттернами и активностью поражения опорно-двигательного аппарата [21]. В нашей работе наличие остеита в позвоночнике или КПС ассоциировалось с ладонно-подошвенной формой псориаза и псориазической ониходистрофией, тяжестью псориаза по PASI, пациенты с ОКМ имели более выраженные боль и повышение острофазовых показателей.

Заключение. В настоящем исследовании с позиции реальной клинической практики предпринята попытка оценить пациента в ситуации, когда у врача есть веские основания предполагать аксиальное поражение, но клиническая картина и результаты МРТ не укладываются в рамки рекомендованной диагностической тактики. Отмечена необходимость разработки четкой дефиниции аксПсА и дальнейшего поиска диагностических подходов при этом заболевании.

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

- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64(2):14–17. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
- Логинава ЕЮ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ и др. Клинический статус и трудоспособность пациентов, включенных в Общероссийский регистр пациентов с псориазическим артритом. Современная ревматология. 2020;14(3):19–26. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Korsakova YuL, et al. The clinical status and working capacity in patients included in the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(3):19–26. (In Russ.).] doi: 10/14412/1996-7012-2020-3-19-26.
- Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ. Поражение позвоночника при псориазическом артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(6):546–60. [Gubar EE, Korotaeva TV. Axial involvement in psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2022;60(6):546–60. (In Russ.).]
- Hart F, Robinson K, Allchin F, et al. Ankylosing spondylitis. *Quart J Med.* 1949;18:217–34.
- Calin A, Porta J, Fries JF, et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977 Jun 13;237(24):2613–4.
- Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006 Feb;54(2):569–78. doi: 10.1002/art.21619
- Sieper J, van der Heijde DM, Landewe RBM, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise of the Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):784–8. doi: 10.1136/ard.2008.101501.
- Клинические рекомендации «Псориаз артропатический. Псориазический артрит», 2021 г. [Clinical recommendations "Psoriasis arthropathic. Psoriatic arthritis", 2021]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/562_2?yclid=ll9ayly1zm11831220
- Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Apr;76(4):701–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853.
- Aydin SZ, Kilic L, Kucuksahin O, et al. Performances of inflammatory back pain criteria in axial psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Nov;56(11):2031–32. doi: 10.1093/rheumatology/kex307.
- Gubar E, Korotaeva T, Korsakova Y, et al. Clinical and radiographic phenotype of axial psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):1592. doi: 10.1136/annrheumdis2022-eular.1564
- Feld J, Ye JY, Chandran V, et al. Axial disease in psoriatic arthritis: The presence and progression of unilateral grade 2 sacroiliitis in a psoriatic arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Apr;51(2):464–468. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.03.007. Epub 2021 Mar 20.
- Эрдес Ш, Смирнов АВ. Технология диагностики воспалительных изменений скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):678–84. [Erdes Sh, Smirnov AV. Diagnostic technology for inflammatory changes in the skeleton with ankylosing spondylitis according to magnetic resonance imaging. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2019;57(6): 678–84. (In Russ.).]
- Губарь ЕЕ, Логинава ЕЮ, Корсакова ЮЛ и др. Возможности скрининга высокого риска поражения осевого скелета при псориазическом артрите. Современная ревматология. 2020;14(3):34–8. [Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, et al. Possibilities of screening for a high-risk axial skeletal lesion in psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(3):34–8. (In Russ.).] doi:10/14412/1996-7012-2020-3-34-38.
- Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Inflammatory back pain criteria perform well in subset of patients with active axial psoriatic arthritis but not among patients with established axial disease. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jul;78(7):1003–04. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214583.
- Губарь ЕЕ, Логинава ЕЮ, Смирнов АВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориазическом артрите. (Данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):34–40. [Gubar EE, Loginova EYu, Smirnov AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (data of a REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(1): 34–40. (In Russ.).]
- Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis.* 1992 Jan;51(1):73–7. doi: 10.1136/ard.51.1.73.
- Губарь ЕЕ, Логинава ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Сравнительная характеристика раннего псориазического артрита с поражением и без поражения осевого скелета (субанализ общероссийского регистра пациентов с псориазическим артритом). Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):636–41. [Gubar EE, Loginova EYu, Korotaeva TV, et al. Comparative characteristics of early psoriatic arthritis with and without axial skeleton injury (a subanalysis of the all-Russian registry of patients with psoriatic arthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(6): 636–641. (In Russ.).]
- Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Sep–Oct;33(5 Suppl 93):

S31-5. Epub 2015 Oct 15.

20. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: Analysis from the CORRONA Psoriatic Arthritis/Spondylo-

arthritis Registry. *J Rheumatol.* 2018 Oct; 45(10):1389-1396. doi: 10.3899/jrheum.171094. Epub 2018 Jul 1.

21. Goldenstein-Schainberg C, Sampaio Fevarato MN, Ranza R. Current and relevant

concepts in psoriatic arthritis. *Rev Bras Rheumatol.* 2012;52(1):98-106. doi:10.1590/S0482-50042012000100010

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.09.2023/07.11.2023/10.11.2023

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.

Васильева А.О. <http://orcid.org/0000-0002-7017-2268>

Филипенко Д.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3097-1073>

Капустина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-9528-2781>

Попов Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-6262-575X>

Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Долгосрочное влияние неакимаба на качество жизни, боль в спине и работоспособность пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA

Дубинина Т.В.¹, Дёмина А.Б.¹, Агафонова Е.М.¹, Эрдес Ш.Ф.¹, Мазуров В.И.², Гайдукова И.З.^{2,3}, Пристром А.М.⁴, Кундер Е.В.⁴, Сорока Н.Ф.⁵, Кастанаян А.А.⁶, Поварова Т.В.⁷, Жугрова Е.С.^{2,8}, Плаксина Т.В.⁹, Шестерня П.А.¹⁰, Кропотина Т.В.¹¹, Антипова О.В.¹², Смолярчук Е.А.¹³, Цюпа Ю.А.¹⁴, Абдулганиева Д.И.¹⁵, Лапшина С.А.¹⁵, Кречикова Д.Г.¹⁶, Гордеев И.Г.¹⁷, Несмеянова О.Б.¹⁸, Тыренко В.В.¹⁹, Иливанова Е.П.²⁰, Стрелкова А.В.²¹

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург; ⁴Учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница», Минск; ⁵УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск; ⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ⁷ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов», Саратов; ⁸Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника №38», Санкт-Петербург; ⁹ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; ¹⁰ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ¹¹БУЗ ОО «Областная клиническая больница», Омск; ¹²ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск; ¹³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ¹⁴КГБУЗ «Городская больница №4, г. Барнаул», Барнаул; ¹⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ¹⁶ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Смоленск», Смоленск; ¹⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ¹⁸ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; ¹⁹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ²⁰ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; ²¹ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30; ⁴Республика Беларусь, 220013, Минск, проспект Независимости, 64; ⁵Республика Беларусь, 220083, Минск, ул. Дзержинского, 83; ⁶Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; ⁷Россия, 410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7; ⁸Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кавалергардская, 26А; ⁹Россия, 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ¹⁰Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ¹¹Россия, 644111, Омск, ул. Березовая, 3; ¹²Россия, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; ¹³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ¹⁴Россия, 656050, Барнаул, ул. имени А. Юрина, 166А; ¹⁵Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ¹⁶Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15; ¹⁷Россия, 111539, Москва,

ул. Вешняковская, 23; ¹⁸Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; ¹⁹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²⁰Россия, 194291, Санкт-Петербург, проспект Луначарского, 45–49; ²¹Россия, 163001, Архангельск, ул. Суворова, 1

В статье приведены данные, полученные в ходе 156 нед наблюдения за пациентами с анкилозирующим спондилитом (АС) в исследовании III фазы ASTERA.

Цель исследования — оценить влияние нетакимаба (НТК) на качество жизни (КЖ), боль в спине и работоспособность пациентов с активным АС.

Материал и методы. В исследование включено 228 больных активным АС, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК 120 мг или группу плацебо. На неделе 52 пациенты группы 1 (НТК), достигшие ASAS20, продолжили получать терапию (НТК в дозе 120 мг 1 раз в 2 нед) до недели 156. Пациенты группы 2 (плацебо/НТК), начиная с недели 20, использовали исследуемый препарат в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 2 нед до недели 68, после которой у них была определена эффективность терапии (по достижению ответа ASAS20). Пациенты, достигшие ASAS20, получали лечение (НТК в дозе 120 мг 1 раз в 2 нед) до недели 172.

Результаты и обсуждение. На фоне лечения НТК наблюдалось значимое улучшение КЖ при оценке физического и психологического компонентов опросника SF-36, которое сохранялось на протяжении 3 лет терапии: повышение показателя на 12,68±9,92; 13,27±10,14; 12,92±10,03; 14,10±10,35; 14,76±9,77 и 6,10±11,59; 5,50±11,82; 6,32±11,01; 5,87±11,45; 5,25±11,98 балла на неделях 52, 76, 104, 128, 156 соответственно. В течение продленного периода терапии было выявлено снижение доли рабочего времени, пропущенного по состоянию здоровья, улучшение работоспособности и эффективности труда, а также повышение повседневной активности. Боль в спине (вопрос 2 BASDAI) и ночная боль в спине стойко уменьшались на протяжении всего периода наблюдения по сравнению с их показателями на момент скрининга.

Заключение. НТК является эффективным методом терапии активного АС. Под действием НТК улучшаются показатели КЖ, в том числе значимо снижается интенсивность боли и улучшается производительность труда.

Ключевые слова: нетакимаб; анкилозирующий спондилит; качество жизни; трудоспособность; боль в спине.

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; tatiana-dubinina@mail.ru

Для ссылки: Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Агафонова ЕМ, Эрдес ШФ, Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, Сорока НФ, Кастанаян АА, Поварова ТВ, Жугрова ЕС, Плаксина ТВ, Шестерня ПА, Кропотина ТВ, Антипова ОБ, Смолярчук ЕА, Цюпа ЮА, Абдулганиева ДИ, Лапшина СА, Кречикова ДГ, Гордеев ИГ, Несмеянова ОБ, Тыренко ВВ, Илванова ЕП, Стрелкова АВ. Долгосрочное влияние нетакимаба на качество жизни, боль в спине и работоспособность пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Современная ревматология. 2023;17(6):52–58. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-52-58

Long-term effects of netakimab on health-related quality of life, back pain and work productivity in patients with ankylosing spondylitis: results of the international, multicentre, randomized double-blind phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA

Dubinina T.V.¹, Demina A.B.¹, Agafonova E.M.¹, Erdes Sh.F.¹, Mazurov V.I.², Gaydukova I.Z.^{2,3}, Pristrom A.M.⁴, Kunder E.V.⁴, Soroka N.F.⁵, Kastanayan A.A.⁶, Povarova T.V.⁷, Zhugrova E.S.^{2,8}, Plaksina T.V.⁹, Shesternya P.A.¹⁰, Kropotina T.V.¹¹, Antipova O.V.¹², Smolyarchuk E.A.¹³, Tsyupa O.A.¹⁴, Abdulganieva D.I.¹⁵, Lapshina S.A.¹⁵, Krechikova D.G.¹⁶, Gordeev I.G.¹⁷, Nesmeyanova O.B.¹⁸, Tyrenko V.V.¹⁹, Ilvanova E.P.²⁰, Strelkova A.V.²¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ³Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg; ⁴First City Clinical Hospital, Minsk; ⁵Belarusian State Medical University, Minsk; ⁶Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ⁷RhD-Meditsina Clinical Hospital of the City of Saratov, Saratov; ⁸City Polyclinic Thirty-Eight, Saint Petersburg; ⁹N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod; ¹⁰Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ¹¹Regional Clinical Hospital, Omsk; ¹²Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk; ¹³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ¹⁴City Hospital Four of the City of Barnaul, Barnaul; ¹⁵Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁶RhD-Meditsina Clinical Hospital of the City of Smolensk, Smolensk; ¹⁷O.M. Filatov City Clinical Hospital Fifteen, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹⁸Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; ¹⁹Military medical academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg; ²⁰Leningrad Regional Clinical Hospital,

Saint Petersburg; ²¹E.E. Volosevich First City Clinical Hospital, Arkhangelsk

^{134A}, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²⁴¹, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; ³³⁰, Bolshaya Pod'yacheskaya Street, Saint Petersburg 190068, Russia; ⁴⁶⁴, Independence Prospect, Minsk 220013, Republic of Belarus; ⁵⁸³, Dzerzhinsky Street, Minsk 220083, Republic of Belarus; ⁶²⁹, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; ⁷⁷, First Stantsionnyi Passage, Saratov 410004, Russia; ^{826A}, Kavalergardskaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; ⁹¹⁹⁰, Rodionov Street, Nizhny Novgorod 603126, Russia; ¹⁰¹, Partisan Zheleznik Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; ¹¹³, Berezovaya Street, Omsk 644111, Russia; ¹²¹¹⁸, Baikalskaya Street, Irkutsk 664046, Russia; ¹³⁸, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ^{14166A}, A. Yurin Street, Barnaul 656050, Russia; ¹⁵⁴⁹, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ¹⁶¹⁵, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025, Russia; ¹⁷²³, Veshnyakovskaya Street, Moscow 111539, Russia; ¹⁸⁷⁰, Vorovsky Street, Chelyabinsk 454048, Russia; ¹⁹⁶, Akademiya Lebedeva Street, Saint Petersburg 194044, Russia; ^{2045–49}, Lunacharsky Prospect, Saint Petersburg 194291, Russia; ²¹¹, Suvorov Street, Arkhangelsk 163001, Russia

The article contains the data obtained during the 156-week follow-up of patients with ankylosing spondylitis (AS) in the ASTERA phase III study.

Objective: to evaluate the effect impact of netakimab (NTK) on quality of life (QoL), back pain and work capacity in patients with active AS.

Material and methods. The study enrolled 228 patients with active AS who were randomized 1:1 to receive NTK 120 mg or placebo. At week 52, patients in Group 1 (NTK) who achieved ASAS20 continued therapy (NTK at a dose of 120 mg once every 2 weeks) until week 156. Patients in Group 2 (placebo/NTK) received the study drug at a dose of 120 mg subcutaneously every 2 weeks from week 20 until week 68, after which the efficacy of therapy was determined (by achieving an ASAS20 response). Patients who achieved ASAS20 received treatment (NTK at a dose of 120 mg once every 2 weeks) until week 172.

Results and discussion. Under NTK therapy, a significant improvement in QoL was observed in the assessment of the physical and psychological components of the SF-36 questionnaire, which was maintained during the three years of therapy: increase in indicator by 12.68±9.92; 13.27±10.14; 12.92±10.03; 14.10±10.35; 14.76±9.77 and 6.10±11.59; 5.50±11.82; 6.32±11.01; 5.87±11.45; 5.25±11.98 points at week 52, 76, 104, 128 and 156, respectively. During the extended therapy period, a reduction in the proportion of working hours missed for health reasons, an improvement in work capacity and work efficiency and an increase in daily activity were observed. Back pain (BASDAI question 2) and nocturnal back pain decreased steadily during the entire follow-up period compared to the screening values.

Conclusion. NTK is an effective therapy for active AS that improves QoL scores, significantly reduces pain intensity and improves work productivity.

Keywords: netakimab; ankylosing spondylitis; quality of life; work productivity; back pain.

Contact: Tatyana Vasilyevna Dubinina; tatiana-dubinina@mail.ru

For reference: Dubinina TV, Demina AB, Agafonova EM, Erdes ShF, Mazurov VI, Gaydukova IZ, Pristrom AM, Kunder EV, Soroka NF, Kastanayan AA, Povarova TV, Zhugrova ES, Plaksina TV, Shesternya PA, Kropotina TV, Antipova OV, Smolyarchuk EA, Tsyupa OA, Abdulganieva DI, Lapshina SA, Krechikova DG, Gordeev IG, Nesmeyanova OB, Tyrenko VV, Ilivanova EP, Strelkova AV. Long-term effects of netakimab on health-related quality of life, back pain and work productivity in patients with ankylosing spondylitis: results of the international, multicentre, randomized double-blind phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):52–58. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-52-58

Изменение исходов заболевания является одной из основных целей при поиске новых методов лечения, способных влиять не только на увеличение продолжительности жизни, но и на улучшение функциональных возможностей и связанного со здоровьем качества жизни (КЖ) пациентов. Согласно определению ВОЗ, КЖ включает в себя «восприятие индивидом» своей жизненной позиции «в контексте культуры и системы ценностей, в которых он живет, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами» [1]. Исхода из этого, КЖ — интегральное понятие, на которое сложным образом оказывают действие физическое здоровье человека, его психологическое состояние, уровень независимости, социальные отношения, личные убеждения и их взаимоотношения с особенностями окружающей среды [2]. В последние десятилетия наблюдается все более активное привлечение больных к оценке методов лечения. С этой целью Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) разработало руководство по оценке исходов, сообщаемых пациентами (Patient reported outcomes, PRO), что стало суще-

ственным стимулом для совершенствования методологий, инструментов PRO и внедрения этого показателя в клинические исследования (КИ) [3].

Накоплено достаточно свидетельств того, что при отсутствии адекватного лечения у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) отмечается низкое КЖ, связанное со здоровьем. В настоящее время КЖ является важным аспектом КИ, изучение которого может внести вклад в улучшение медицинской помощи, прогнозирования активности заболевания, анализа безопасности и определения целей терапии [4].

Хроническая боль — одно из основных клинических проявлений АС, она оказывает существенное отрицательное влияние на функциональные возможности, КЖ и продуктивность труда [5]. В свою очередь, снижение продуктивности труда негативно воздействует на КЖ, ухудшая финансовое положение больного и нанося экономический ущерб обществу в целом [6, 7].

Ранее в исследованиях III фазы была подтверждена долгосрочная эффективность и безопасность применения оригинального моноклонального антитела к интерлейкину (ИЛ) 17А,

разработанного российской биотехнологической компанией ЗАО «БИО-КАД», нетакимаба (НТК) в дозе 120 мг у пациентов с активным АС [8]. В данной работе представлены результаты долговременной оценки влияния НТК на КЖ, боль в спине и работоспособность пациентов с активным АС.

Пациенты и методы. BCD-085-5/ ASTERA – международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы у пациентов с активным АС (ClinicalTrials.gov NCT03447704). Подробное описание критериев включения и дизайна исследования было представлено в ранее опубликованной работе [9]. В исследование включали взрослых пациентов (18–65 лет), удовлетворявших модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984), имевших высокую активность АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI $\geq 4,0$) и боль в спине ($\geq 4,0$ по числовой рейтинговой шкале), добровольно подписавших информированное согласие на участие в КИ. Разрешалось применение не более двух ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) в анамнезе при условии развития их неэффективности или появления признаков непереносимости/противопоказаний.

Исходно было рандомизировано 228 пациентов в соотношении 1:1 в группу исследуемого препарата или плацебо. Распределение пациентов по группам и результаты исследования на протяжении 52 нед использования НТК у пациентов с активным АС обсуждены в статье В.И. Мазурова и соавт. [8]. На неделе 52 у пациентов группы 1 (НТК) была определена эффективность терапии по достижению ответа по ASAS20 (Assessment of SpondyloArthritis International Society) [10]. Пациенты, у которых зарегистрирован ответ по ASAS20, продолжили получать терапию (НТК в дозе 120 мг 1 раз в 2 нед) до недели 156. Только 1 пациент не достиг ASAS20 на неделе 52 и завершил участие в исследовании после прохождения визита безопасности. Пациенты группы 2 (плацебо/НТК), начиная с недели 20, использовали исследуемый препарат в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 2 нед до недели 68, после которой у них была определена эффективность терапии. Пациенты, достигшие ASAS20, получали лечение (НТК в дозе 120 мг 1 раз в 2 нед) до недели 172. В группе 2 только 1 пациент не достиг ASAS20 на неделе 68, он также завершил участие в исследовании после прохождения визита безопасности.

Помимо ранее описанных параметров эффективности [8], изучались следующие показатели:

- изменение балла физического компонента SF-36 [11] относительно исходного уровня на неделях 76, 104, 128 и 156 применения НТК;
- изменение значения WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) [12] относительно исходного уровня на неделях 76, 104, 128 и 156 применения НТК;
- изменение значения боли в спине (вопрос 2 BASDAI) и ночной боли в спине относительно исходного уровня на

Таблица 1. Изменение значения физического компонента SF-36 относительно исходного уровня на неделях 52, 76, 104, 128 и 156 применения НТК (популяция ИТТ, n=226)
Table 1. Change in the physical component SF-36 score compared to baseline at week 52, 76, 104, 128 and 156 of NTK administration (intention-to-treat (ITT) population, n=226)

Визит	НТК (n=113)	Плацебо/НТК (n=113)	Всего (n=226)
Неделя 52:			
n	107	96	203
M \pm SD, баллы	13,10 \pm 8,00	11,66 \pm 10,83	12,68 \pm 9,92
Неделя 76:			
n	104	92	196
M \pm SD, баллы	14,12 \pm 9,44	12,31 \pm 10,84	13,27 \pm 10,14
Неделя 104:			
n	100	89	189
M \pm SD, баллы	13,81 \pm 10,00	11,92 \pm 10,03	12,92 \pm 10,03
Неделя 128:			
n	99	86	185
M \pm SD, баллы	14,79 \pm 10,26	13,30 \pm 10,46	14,10 \pm 10,35
Неделя 156:			
n	97	84	181
M \pm SD, баллы	14,56 \pm 9,41	14,99 \pm 10,23	14,76 \pm 9,77

неделях 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140, 156 применения НТК.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием среды статистических вычислений R и программного пакета для статистического анализа SAS 9.4 (SAS Institute Inc.). Анализ эффективности и безопасности проведен в популяции ИТТ (intention-to-treat), включавшей всех рандомизированных в исследование пациентов (по 114 в каждой группе). Данные представлены с использованием методов описательной статистики, рассчитаны средние значения и стандартные отклонения изменения показателей по сравнению с исходными. Для отсутствующих данных применялся метод last observation carried forward (анализ эффективности).

Результаты. На фоне лечения НТК наблюдалось значимое улучшение КЖ при оценке физического компонента опросника SF-36, которое сохранялось на протяжении 3 лет терапии (табл. 1): повышение показателя на 12,68 \pm 9,92; 13,27 \pm 10,14; 12,92 \pm 10,03; 14,10 \pm 10,35 и 14,76 \pm 9,77 балла на неделях 52, 76, 104, 128, 156 соответственно.

Сходные данные были получены и при оценке психологического компонента опросника SF-36 (табл. 2): повышение показателя на 6,10 \pm 11,59; 5,50 \pm 11,82; 6,32 \pm 11,01; 5,87 \pm 11,45 и 5,25 \pm 11,98 балла на неделях 52, 76, 104, 128 и 156 соответственно.

При оценке влияния АС на работоспособность и повседневную жизнь пациентов по опроснику WPAI на протяжении продленного периода терапии на неделях 52, 104, 156 были выявлены снижение доли рабочего времени, пропущенного по состоянию здоровья (-9,62 \pm 27,82, -9,73 \pm 28,19, -9,87 \pm 27,41 соответственно), улучшение работоспособности (-17,50 \pm 32,15, -21,30 \pm 32,08, -21,80 \pm 32,99 соответственно) и эффективности труда (-19,84 \pm 34,51, -23,24 \pm 34,18, -23,68 \pm 35,97 соответственно), а также повышение повседневной активности (-35,50 \pm 24,80, -38,60 \pm 24,80, -40,60 \pm 25,74 балла соответственно).

Боль в спине (вопрос 2 BASDAI) стойко уменьшалась по сравнению с ее показателем на момент скрининга (рис. 1) в течение всего периода продленной терапии на неделях 52, 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140 и 156: в груп-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Изменение значения психологического компонента SF-36 относительно исходного уровня на неделях 52, 76, 104, 128 и 156 применения НТК (популяция ИТТ, n=228)
Table 2. Change in the psychological component SF-36 score compared to baseline at week 52, 76, 104, 128 and 156 of NTK administration (ITT population, n=228)

Визит	НТК (n=113)	Плацебо/НТК (n=113)	Всего (n=226)
Неделя 52:			
n	107	96	203
M±SD, баллы	5,25±11,26	7,06±11,93	6,10±11,59
Неделя 76:			
n	104	92	196
M±SD, баллы	3,84±11,14	7,38±12,33	5,50±11,82
Неделя 104:			
n	100	89	189
M±SD, баллы	4,90±9,33	7,92±12,50	6,32±11,01
Неделя 128:			
n	99	86	185
M±SD, баллы	4,58±10,05	7,36±12,76	5,87±11,45
Неделя 156:			
n	97	84	181
M±SD, баллы	4,69±10,06	5,90±13,91	5,25±11,98

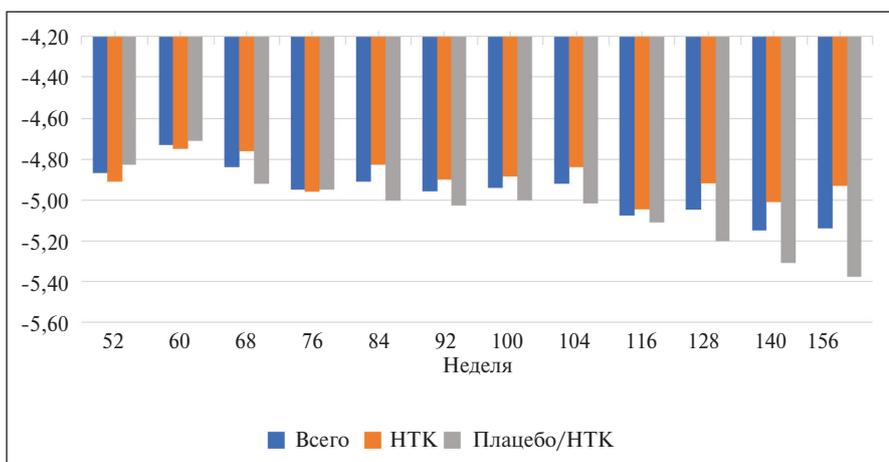


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в спине относительно исходного уровня на неделях 52, 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140 и 156 применения НТК (популяция ИТТ)

Fig. 1. Dynamics of back pain compared to baseline at week 52, 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140 and 156 of NTK treatment (ITT population)

пе 1 (-4,91±1,92, -4,75±2,01, -4,76±1,99, -4,96±2,01, -4,83±1,78, -4,90±1,96, -4,89±2,06, -4,84±2,20, -5,05±2,16, -4,92±2,18, -5,01±2,03, -4,93±2,18 соответственно), в группе 2 (-4,83±1,91, -4,71±2,14, -4,92±1,94, -4,95±1,97, -5,01±2,00, -5,03±1,77, -5,01±2,15, -5,02±2,11, -5,11±1,85, -5,02±1,84, -5,31±1,77, -5,38±2,02 соответственно) и в обеих группах в целом (-4,87±1,91, -4,73±2,07, -4,84±1,97, -4,95±1,98, -4,91±1,89, -4,96±1,87, -4,94±2,10, -4,92±2,15, -5,08±2,02, -5,05±2,03, -5,15±1,91, -5,14±2,11 соответственно).

Положительная динамика регистрировалась и в отношении стойкого уменьшения выраженности ночной боли в спине по сравнению с ее значением на момент скрининга (рис. 2) в течение всего периода продленной терапии на неделях 52, 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140 и 156: в группе 1 (-5,0±2,27, -4,9±2,27, -4,9±2,24, -5,1±2,29, -5,0±2,03, -5,0±2,17, -5,0±2,24, -5,0±2,5, -5,02±2,31, -5,0±2,35, -5,2±2,16,

-5,1±2,34 соответственно), в группе 2 (-5,0±2,05, -5,0±2,29, -5,2±2,25, -5,2±2,08, -5,3±2,23, -5,3±1,99, -5,2±2,4, -5,2±2,21, -5,3±2,02, -5,4±2,06, -5,5±1,99, -5,6±2,15 соответственно) и в обеих группах в целом (-5,0±2,16, -4,9±2,28, -5,0±2,25, -5,1±2,19, -5,1±2,12, -5,1±2,09, -5,1±2,31, -5,1±2,36, -5,3±2,18, -5,2±2,22, -5,3±2,08, -5,3±2,26 соответственно).

Обсуждение. Согласно рекомендациям ASAS/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), лечение АС должно быть направлено на максимальное улучшение КЖ, связанного со здоровьем, посредством контроля воспаления и симптомов (боль и усталость), на торможение структурных изменений, а также на поддержание или нормализацию функций и социальной активности [13].

Достижения в области медицины привели к разработке инновационных терапевтических средств, таких как генно-инженерные биологические (ГИБП) и таргетные синтетические (тсБПВП) препараты, высокая эффективность которых доказана при лечении различных ревматических заболеваний, в том числе АС [13]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что все виды терапии благоприятно воздействуют на КЖ при АС, в первую очередь благодаря контролю симптомов и воспаления [14]. Еще в самых ранних работах было отмечено значительное улучшение большинства показателей КЖ у пациентов, получавших иФНОα. При этом устойчивый положительный эффект сохранялся в течение нескольких лет [2], что подтверждено и в более поздних исследованиях. Так, на фоне внутривенного введения голимумаба у пациентов с активным АС клинически значимое улучшение показателей, характеризующих КЖ и производительность труда, зафиксировано уже на 8-й неделе по сравнению с исходным уровнем. Данная тенденция сохранялась на всем протяжении наблюдения [7].

Сходные сведения были получены у больных АС, которым назначали ингибиторы ИЛ17. Результаты 52-недельного исследования MEASURE 1 продемонстрировали существенное и устойчивое улучшение симптомов АС при применении секукинумаба, в том числе в отношении многих аспектов физического функционирования и КЖ по сравнению с плацебо [15]. Следует отметить, что по некоторым параметрам, включая физический компонент SF-36, положительный ответ удерживался в течение 4 лет терапии [16]. Аналогичное улучшение PRO было выявлено в MEASURE 2-4, а также в рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы COAST-V и COAST-W при использовании иксекизумаба [6].

Расширение подходов к лечению АС после внедрения ингибиторов Янускиназы (иЯК) способствовало проведению ряда работ, в которых получены дополнительные доказательства эффективности этой группы препаратов в отношении широкого спектра исходов, сообщаемых пациентами. Было показано, что на фоне приема тофацитиниба (ТОФА) 5 мг 2 раза в день позитивный ответ возникал уже на 2-й неделе и нарастал до 48-й недели. Интересно, что уже на 16-й неделе процент пациентов, отметивших улучшение по показателям физического функционирования опросника SF-36, был выше в группе ТОФА, чем в группе плацебо [6]. Эти данные косвенно свидетельствуют о том, что при высокой активности воспалительного процесса боль является одним из ведущих факторов, влияющих на показатели PRO. Улучшение показателей PRO было зарегистрировано и у больных с АС, получавших другие иЯК. В исследовании II/III фазы SELECT-AXIS-1 использование упадацитиниба 15 мг 1 раз в день ассоциировалось с улучшением функциональных показателей и КЖ [6].

Анализ дополнительных конечных точек (изменение интенсивности боли в спине, КЖ и трудоспособности) для оценки эффективности продленной терапии НТК у больных АС показал, что длительное применение НТК приводит не только к стойкому снижению активности заболевания, но и к улучшению всех изученных параметров с сохранением положительной динамики до 3 лет терапии. На фоне лечения НТК наблюдалось существенное улучшение физического и психологического компонентов опросника SF-36, уменьшение показателей абсентеизма (временная утрата трудоспособности, связанная с отсутствием на рабочем месте по состоянию

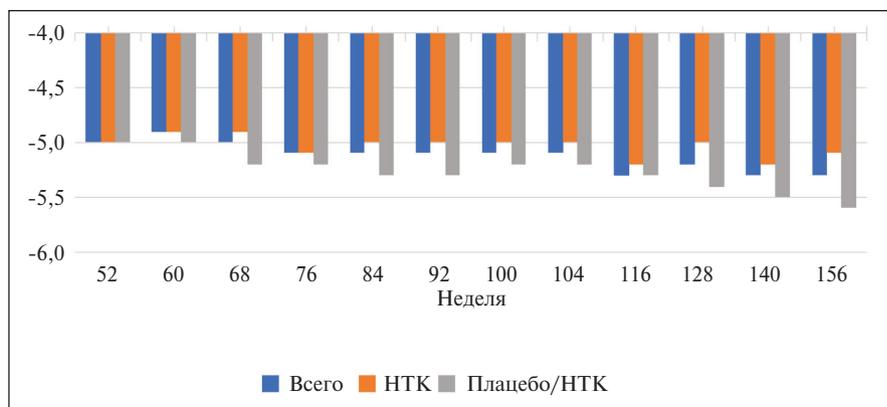


Рис. 2. Динамика ночной боли в спине относительно исходного уровня на неделях 52, 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140 и 156 применения НТК (популяция ИТТ)

Fig. 2. Dynamics of nocturnal back pain compared to baseline at week 52, 60, 68, 76, 84, 92, 100, 104, 116, 128, 140 and 156 of NTK treatment (ITT population)

здоровья), презентеизма (сниженная производительность труда), увеличение повседневной активности. Преимущество лечения НТК определялось позитивным влиянием на боль в спине, в том числе ночную боль в спине, которая считается одним из признаков, характеризующих воспаление при АС. Следует отметить, что эффект был сопоставим в обеих группах, а тенденция к улучшению сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами исследований других ГИБП и тсБВП [6, 7, 15, 16].

Заключение. НТК является эффективным методом терапии активного АС. Под влиянием НТК улучшаются показатели КЖ, в том числе значительно снижается интенсивность боли и улучшается производительность труда. Необходимы дальнейшие исследования всех аспектов КЖ у больных АС для оптимизации подходов к лечению и оценки эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA; WHOQOL Group. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res.* 2004 Mar;13(2):299-310. doi: 10.1023/B:QURE.0000018486.91360.00
2. Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA, et al. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Dec;14(6):857-72. doi: 10.1586/14737167.2014.957679. Epub 2014 Sep 5.
3. Леонова МВ. Оценка исходов пациентами в клинических исследованиях. *Качественная Клиническая Практика.* 2016;(2):38-45. [Leonova MV. Evaluation of patient outcomes in clinical trials. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2016;(2):38-45].
4. He Q, Luo J, Chen J, et al. The validity and reliability of quality of life questionnaires in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2022 Jul 30;20(1):116. doi: 10.1186/s12955-022-02026-5
5. Пирогова ОА, Раскина ТА, Летаева МВ. Боль — основной компонент качества жизни больных анкилозирующим спондилитом и возможности ее купирования. *Современная ревматология.* 2013;7(3):53-7. [Pirogova OA, Raskina TA, Letaeva MV. Pain is a major component of quality of life in patients with ankylosing spondylitis and the possibilities of its relief. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013; 7(3):53-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-273
6. Navarro-Compan V, Wei JC, van den Bosch F, et al. Effect of tofacitinib on pain, fatigue, health-related quality of life and work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *RMD Open.* 2022 Jun;8(2):e002253. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002253
7. Reveille JD, Hwang MC, Danve A, et al. The effect of intravenous golimumab on health-related quality of life and work productivity in adult patients with active ankylosing spondylitis: results of the phase 3 GO-ALIVE trial. *Clin Rheumatol.* 2021 Apr;40(4):1331-1341. doi: 10.1007/s10067-020-05342-7. Epub 2020 Sep 14.
8. Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология.* 2020;14(4):39-49 [Mazurov VI, Erdes ShF, Gaydukova IZ, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/

- ASTERA. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):3949. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
9. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрдес Ш и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17А, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):376-86. [Mazurov VI, Gaidukova IZ, Erdes Sh, et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):376-86. (In Russ.)].
10. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;44(8):1876-86. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1876::AID-ART326>3.0.CO;2-F.
11. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992 Jul 18;305(6846):160-4. doi: 10.1136/bmj.305.6846.160
12. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993 Nov;4(5):353-65. doi: 10.2165/00019053-199304050-00006
13. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21.
14. Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Apr;18(4):205-216. doi: 10.1038/s41584-022-00761-z. Epub 2022 Mar 10.
15. Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, et al. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). *Arthritis Rheumatol*. 2016 Dec;68(12):2901-2910. doi: 10.1002/art.39805.
16. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 May 1;58(5):859-868. doi: 10.1093/rheumatology/key375

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.10.2023/20.11.2023/23.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «БИОКАД». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by BIOCAD. The conflict of 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.

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

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

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

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

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

Гайдукова И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Пристром А.М. <https://orcid.org/0000-0002-5782-8832>

Кундер Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6391-7703>

Сорока Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>

Кастанаян А.А. <https://orcid.org/0000-0002-1170-8691>

Поварова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>

Жугрова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-8622-5205>

Плаксина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>

Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Кропотина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>

Антипова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>

Смолярчук Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2615-7167>

Цюпа О.А. <https://orcid.org/0000-0002-6297-4279>

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

Лапшина С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>

Кречикова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>

Гордеев И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3233-4369>

Несмеянова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>

Тыренко В.В. <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>

Иливанова Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>

Стрелкова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9077-889X>

Применение гепсидина в качестве маркера для диагностики характера анемии у больных с высокой активностью ревматоидного артрита

Семашко А.С.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Галушко Е.А.¹, Гордеев А.В.¹, Зоткин Е.Г.¹

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

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

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

Анемия остается одним из наиболее распространенных видов сопутствующей патологии, которая влияет на прогноз основного заболевания и качество жизни пациентов.

Цель исследования — оценка информативности определения уровня сывороточного гепсидина для дифференциальной диагностики анемии хронического воспаления (АХВ) у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включено 47 больных РА с анемией, последовательно поступивших на стационарное лечение в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Критерием анемии, согласно рекомендациям ВОЗ, считали снижение уровня гемоглобина <120 г/л для женщин и <130 г/л для мужчин. Контрольная группа состояла из 29 больных без анемии. У всех пациентов определяли индекс DAS28, исследовали клинические и биохимические показатели крови: сывороточное железо, общую железосвязывающую способность сыворотки, гепсидин, цитокины, включая интерлейкин (ИЛ) 6 и фактор некроза опухоли α (ФНО α).

Результаты и обсуждение. Из 47 пациентов с активным РА и анемией только у 13 (28%) была диагностирована изолированная АХВ. Железодефицитная анемия (ЖДА) была выявлена в 17 (36%) случаях, у остальных 17 больных отмечался смешанный генез анемии (АХВ + ЖДА). Больные с изолированной АХВ имели статистически значимо более высокий уровень гепсидина ($120,3 \pm 56,1$ пг/мл) по сравнению с лицами контрольной группы ($90,3 \pm 37,9$ пг/мл) и пациентами с РА + ЖДА. При изолированной АХВ уровни ИЛ6, ФНО α , ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду были в 2 раза выше ($p < 0,05$), чем при РА с дефицитом железа (как при ЖДА, так и при смешанном генезе анемии). Только в случаях изолированной АХВ уровень гепсидина коррелировал с концентрацией ИЛ6 ($r=0,8$), у пациентов с ЖДА и анемией смешанного генеза, а также у больных без анемии такой взаимосвязи не выявлено. Корреляции с уровнем ФНО α ни в одной подгруппе не обнаружено.

Заключение. Уровень гепсидина является информативным показателем для дифференциальной диагностики характера анемии при активном воспалении. У больных РА с АХВ определялась максимальная концентрация гепсидина в сыворотке крови, а при ЖДА она оказалась ниже референсных значений. Продемонстрированы важность оси гепсидин — ИЛ6, а также отсутствие влияния провоспалительного цитокина ФНО α на метаболизм железа.

Ключевые слова: гепсидин; анемия; труднолечимый пациент; ревматоидный артрит.

Контакты: Елена Андреевна Галушко; egalushko@mail.ru

Для ссылки: Семашко АС, Ли́ла АМ, Галушко ЕА, Гордеев АВ, Зоткин ЕГ. Применение гепсидина в качестве маркера для диагностики характера анемии у больных с высокой активностью ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2023;17(6):59–64.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-59-64

The use of hepcidin as a marker for diagnosing the type of anemia in patients with high activity of rheumatoid arthritis

Semashko A.S.¹, Lila A.M.^{1,2}, Galushko E.A.¹, Gordeev A.V.¹, Zotkin E.G.¹

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

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

Anemia is still one of the most common comorbidities that affects the prognosis of the underlying disease and the quality of life of patients.

Objective: to evaluate the value of serum hepcidin level determination for the differential diagnosis of anemia of chronic disease/inflammation (ACD) in patients with active rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The study included 47 patients with RA with anemia consecutively admitted to V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology for inpatient treatment. According to WHO recommendations, the criterion for anemia was a decrease in hemoglobin level <120 g/l in women and <130 g/l in men. The control group consisted of 29 patients without anemia. In all patients, the DAS28 index was determined, and clinical and biochemical blood parameters were examined: serum iron, total iron-binding capacity of serum, hepcidin, cytokines, including interleukin (IL) 6 and tumor necrosis factor α (TNF α).

Results and discussion. Of 47 patients with active RA and anemia, only 13 (28%) were diagnosed with isolated ACD. Iron deficiency anemia (IDA) was found in 17 (36%), the remaining 17 patients had a mixed genesis of anemia (ACD + IDA). Patients with isolated ACD had a statistically significant higher level of hepcidin (120.3±56.1 pg/ml) compared to the control group (90.3±37.9 pg/ml) and to patients with RA + IDA. In isolated ACD, the levels of IL6, TNF α , rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide were 2 times higher ($p < 0.05$) than in RA with iron deficiency (both in IDA and in mixed genesis of anemia). Only in isolated ACD did the hepcidin level correlate with the IL6 concentrations ($r = 0.8$); no such correlation was found in patients with IDA and anemia of mixed origin or in patients without anemia. No correlation with TNF α levels was found in any subgroup.

Conclusion. Hpcidin levels are an informative indicator for the differential diagnosis of the type of anemia during active inflammation. In RA patients with ACD, the maximum hepcidin concentration in blood serum was determined, and in IDA it was found to be lower than the reference values. The importance of the hepcidin – IL6 axis and the lack of influence of the proinflammatory cytokine TNF α on iron metabolism were demonstrated.

Keywords: hepcidin; anemia; difficult-to-treat patient; rheumatoid arthritis.

Contact: Elena Andreevna Galushko; egalushko@mail.ru

For reference: Semashko AS, Lila AM, Galushko EA, Gordeev AV, Zotkin EG. The use of hepcidin as a marker for diagnosing the type of anemia in patients with high activity of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):59–64.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-59-64

В последние десятилетия сопутствующие заболевания при ревматоидном артрите (РА) стали объектом пристального внимания как в клинической практике, так и в научных исследованиях [1, 2]. Это смещение фокуса связано с тем, что, несмотря на совершенствование современных методов лечения РА с использованием генно-инженерных биологических препаратов и/или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, у части больных стойкой ремиссии или низкой активности заболевания достичь не удается [3]. Поэтому научным ревматологическим сообществом была предложена концепция труднолечимого большого (Difficult-to-Treat, D2T) [4]. К этой категории относятся пациенты не только с рефрактерным течением РА и неэффективностью лекарственной терапии в анамнезе, но и с другими факторами: плохой переносимостью терапии, риском развития неблагоприятных реакций, наличием сопутствующих состояний и т. д. [5].

В ряде когортных исследований показано, что сопутствующие заболевания влияют на такие исходы РА, как качество жизни и физическое функционирование, независимо от активности воспалительного процесса [6, 7]. Кроме того, пациенты с сопутствующими заболеваниями в реальной клинической практике не всегда получают адекватную терапию из-за риска возникновения неблагоприятных реакций [5, 7]. Эти опасения лечащих врачей понятны, однако отказ от назначения эффективной терапии может быть контрпродуктивным, учитывая сложное взаимодействие патологических изменений, связанных с РА и сопутствующими состояниями.

Одним из ярких примеров такого мультифакторного взаимодействия является развитие анемии, которая встречается у 30–70% пациентов с РА и почти в 25% случаев выявляется уже на первом году заболевания [8–10]. Наиболее часто она расценивается как анемия хронического воспаления (АХВ), сочетающаяся в себе как признаки функционального дефицита железа, так и перегрузку железом тканей, и ее возникновение связывают с активностью воспалительного процесса при РА [10, 11]. Несмотря на наличие изменений метаболизма железа и эритропоэза, вызванных воспалением, у части больных РА анемический синдром может быть обусловлен и другими причинами – хронической кровопотерей с развитием железодефицитной анемии (ЖДА), гемолизом, аплазией кроветворения на фоне проведения цитостатической терапии или дефицитом витаминов [8].

Двумя наиболее частыми видами анемии при РА являются классическая ЖДА (наиболее распространенный тип анемии) и АХВ, которая сама по себе может утяжелять течение основного заболевания вследствие перегрузки железом тканей и дополнительной активации воспаления [11–13]. Другие формы анемии (гемолитическая, мегалобластная, апластическая) встречаются гораздо реже – примерно в 3% случаев [8, 10].

Клинической практикой доказано, что у больных РА с высокой воспалительной активностью часто бывает недостаточно стандартного набора биохимических тестов для объективной оценки степени нарушения обмена железа и выявления ЖДА, являющейся сопутствующим заболеванием [8–10, 14]. В связи с этим проблема диагностики характера анемии у больных РА остается актуальной. Ошибочная диагностика ЖДА может повлечь за собой назначение препаратов железа с развитием вторичного гемосидероза и, соответственно, ухудшение течения основного заболевания. Вместе с тем длительная анемия с дефицитом железа даже легкой степени вызывает гипоксию тканей, что также ведет к ухудшению прогноза, особенно у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска (ишемическая болезнь сердца, заболевание легких, хроническое заболевание почек и др.) [15–17]. Кроме того, у пациентов с анемией, у которых на фоне лечения было зарегистрировано увеличение уровня гемоглобина >1 г/л, отмечались статистически значимое улучшение качества жизни и повышение работоспособности, в отличие от пациентов с сохранявшимся низким содержанием гемоглобина [16, 17].

Для больных с иммуновоспалительными заболеваниями, в том числе с РА, было предложено несколько диагностических стратегий, позволяющих дифференцировать истинную ЖДА от АХВ, но на сегодняшний день их эффективность ограничена [11, 14, 18].

В последнее время благодаря широкому применению метода иммуноферментного анализа был проведен ряд исследований уровня гепсидина, ключевого регулятора метаболизма железа [9–11, 19], при различных заболеваниях [14, 20]. Установлено, что при лимфопролиферативных и инфекционных заболеваниях, в том числе при коронавирусной инфекции COVID-19, уровень гепсидина в сыворотке крови значительно повышен, вместе с тем у ряда больных наблюдается резкое его снижение, что трактуется как проявление ЖДА [21, 22].

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Показатель	Основная группа (РА с анемией, n=47)	Контрольная группа (РА без анемии, n=29)	p
Возраст, годы, M±σ	45,5±14,3	48,9±14,3	0,3
Пол, n: мужчины/женщины	5/42	6/23	0,2
Длительность болезни, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [36; 96]	60 [17; 84]	0,8
Клиническая стадия, n (%):			
очень ранняя	2 (4)	2 (7)	0,68
ранняя	4 (8)	4 (10)	
развернутая	8 (17)	8 (24)	
поздняя	33 (71)	33 (59)	
Позитивность по РФ/АЦЦП, n	39/33	25/23	0,7/0,4
Активность заболевания по DAS28, n (%):			
ремиссия (DAS28 <2,6)	0	0	0,65
низкая (2,6≤DAS28<3,2)	0	0	
умеренная (3,2≤DAS28≤5,1)	10 (21)	8 (28)	
высокая (DAS28 >5,1)	37 (79)	21 (72)	
DAS28, баллы, M±σ	6,4±1,7	5,9±1,0	0,2
Системные проявления, n (%)	14 (29)	7 (24)	0,6
Рентгенологическая стадия, n (%):			
I	1 (2)	0	0,76
II	10 (21)	8 (28)	
III	22 (47)	14 (48)	
IV	14 (30)	7 (24)	

Цель исследования – оценка информативности определения сывороточного уровня гепсидина для дифференциальной диагностики анемии при активном РА.

Материал и методы. В исследование включено 76 больных РА, последовательно поступивших на стационарное лечение в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). Среди них было 65 (86%) женщин, отношение мужчины/женщины составило 1:6.

Критерии включения: наличие диагноза РА, соответствующего критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.; возраст 18 лет и старше.

Критерии не включения: наличие острой кровопотери, мегалобластной или гемолитической анемии на момент включения в исследование, а также тяжелых сопутствующих заболеваний, в том числе онкологической патологии, туберкулеза, хронических неспецифических заболеваний легких, нарушения функции почек (острая и хроническая почечная недостаточность, гломерулонефрит) и печени (хронический активный гепатит), тяжелого ДВС-синдрома.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Больные были разделены на две группы. В основную группу вошли 47 больных с анемией. Критерием наличия анемии, согласно рекомендации ВОЗ, считали снижение уровня гемоглобина <120 г/л для женщин и <130 г/л для мужчин. Контрольную группу составили 29 больных РА без анемии. Больные в этих группах были сопоставимы (p>0,05) по возрасту (средний возраст – 45,5±14,3 и 49,8±14,3 года

соответственно) и длительности заболевания, которая варьировалась от 2 мес до 20 лет (в среднем – около 5 лет; табл. 1). В обеих группах отмечалось преобладание пациентов с развернутой и поздней стадиями РА. Большинство больных были позитивны по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – в основной группе соответственно 83% и 70%, а в контрольной 86% и 79%. У подавляющего большинства пациентов (у 79% в основной и 72% в контрольной группе), находившихся на стационарном лечении, диагностирована высокая воспалительная активность РА. Системные проявления РА выявлены у 29% больных основной и у 24% контрольной группы. При рентгенологическом исследовании чаще встречалась III стадия РА.

Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование с определением показателей обмена железа: сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), насыщения трансферрина железом (НТЖ) и ферритина сыворотки крови (ФС). Концентрацию гепсидина определяли методом прямого иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора Quantikine Human Immunoassay ELISA, интерлейкина (ИЛ) 6 – методом ИФА с использованием набора RayBio Human IL-6 ELISA.

Для статистической обработки применяли программу Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для описания качественных данных использовали показатели абсолютной и относительной частот (выраженной в процентах), для описания количественных данных – среднее (M) со стандартным отклонением (σ) или медиану с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]) в случае параметров, распределение

Таблица 2. Показатели периферической крови и обмена железа у больных РА (M±σ)
Table 2. Indicators of peripheral blood and iron metabolism in patients with RA (M±σ)

Показатель	Больные РА с анемией (n=47)	Больные РА без анемии (n=29)	Норма
Гемоглобин, г/л	100,2±11,2*	129,5±6,7	120–130
Гематокрит, %	33,1±4,1*	37,0±2,3	36–42
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	6,8±2,0	6,8±1,6	4,0–9,0
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л	191,9±27,9	225±48,1	180–320
Ретикулоциты, ‰	3,0±2,4	4,0±2,4	2–10
MCV, фл	89,5±10,1*	93,2±7,7	81–99
МСНС, г/дл	30,3±3,6*	35,0±2,0	33–37
СЖ, мкм/л	15,1±6,4*	18,5±7,7	18,4±0,6
ОЖСС, мкм/л	73,7±11,9	71,3±10,1	60,8±3,9
НТЖ, %	20,5±9,1*	26,0±10,0	30,2±1,1
ФС, мкг/л	234,9±385,3	87,7±118,2	62,5±6,4
Трансферрин, г/л	2,54±0,1*	2,7±0,1	2,5–2,65
Гепсидин, нг/мл	86,6±67,1	90,3±37,9	64,9±21,6

Примечание. * – p<0,05. MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцитов; МСНС (mean corpuscular hemoglobin concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах.

которых отличалось от нормального. Сравнение групп осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. Было установлено, что содержание гепсидина у больных РА с анемией и с нормальным уровнем гемоглобина существенно не различалось и составляло в среднем 86,6±67,1 и 90,3±37,9 пг/мл соответственно. Однако при анализе биохимических и общеклинических показателей крови в группе больных с анемией была выявлена разнонаправленность изменений, характеризующих метаболизм железа. Как видно из табл. 2, у пациентов с анемией уровни СЖ и НТЖ находились на нижней границе нормы, в то время как при сравнении с контрольной группой отмечено их значимое снижение.

Для диагностики ЖДА у больных РА был использован двухступенчатый алгоритм с комплексной оценкой всех показателей метаболизма железа, разработанный в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [9]. В соответствии с данным алгоритмом все больные были разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа – 13 больных с изолированной АХВ (28% всех больных с анемией); 2-я – 17 пациентов с анемией смешанного генеза (сочетание АХВ + ЖДА); 3-я – 20 (36%) пациентов с ЖДА.

Больные с изолированной АХВ имели статистически значимо более высокое содержание гепсидина (в среднем 120,3±56,1 пг/мл) по сравнению с больными без анемии (90,3±37,9 пг/мл) и больными РА с истинным дефицитом железа (как с изолированной ЖДА, так и с анемией смешанного генеза; табл. 3). Анализ клинико-лабораторных показателей РА в зависимости от характера анемии выявил, что при изолированной АХВ отмечалась более высокая воспалительная активность с наиболее высокими значениями DAS28, уровня СРБ и ФС.

Исходя из патогенеза АХВ, при которой основную роль играют провоспалительные цитокины, мы проанализировали концентрацию ИЛ6 и ФНОα, а также уровень РФ и АЦЦП в зависимости от характера анемии (см. табл. 3). При изолированной АХВ уровень ИЛ6, ФНОα, РФ и АЦЦП был в 2 раза выше (p<0,05), чем в подгруппах больных РА с дефицитом железа (как при ЖДА, так и при смешанном генезе анемии). В то же время, несмотря на различия в уровне гепсидина у больных РА без анемии и с АХВ, концентрация РФ, АЦЦП и провоспалительных цитокинов у них оказалась сопоставима. В связи с этим был проведен корреляционный анализ, который показал, что только при изолированной АХВ уровень гепсидина коррелировал с концентрацией ИЛ6 (r=0,8), а при ЖДА (r=0,3), анемии смешанного генеза (r=-0,18) и у больных без анемии (контрольная группа) такой взаимосвязи не выявлено. Корреляции с содержанием ФНОα ни в одной подгруппе не наблюдалось.

Как видно из табл. 3, основные различия в метаболизме железа отмечались у пациентов с АХВ: анемия у них сопровождалась нормальными уровнями СЖ, НТЖ, ОЖСС, трансферрина, в то же время концентрация ФС была выше (p<0,05), чем в подгруппе больных со смешанным генезом анемии (ЖДА + АХВ). При сравнении с контрольной группой различий в метаболизме железа не выявлено, кроме высокого уровня ФС. У больных РА с изолированной ЖДА наблюдались повышение ОЖСС при сниженном НТЖ, а также низкий уровень ФС, т. е. изменения показателей обмена железа соответствовали общепринятым представлениям о классической ЖДА. При смешанном генезе анемии обнаружены такие же изменения показателей метаболизма железа, за исключением высокого уровня ФС, характеризующего активность макрофагальной системы и нивелирующего истинные запасы железа в организме. Наряду с этим 1-я и 3-я подгруппы практически не различались по уровню СЖ, и в обоих случаях он был в пределах нормы.

Обсуждение. Известно, что дефицит железа может быть истинным, характеризующимся снижением запасов железа в организме, и функциональным, при котором наблюдаются нормальные либо повышенные общие запасы железа в организме при неадекватном его поступлении в костный мозг. Как известно, железо необходимо для производства энергии и эффективного функционирования всех систем организма [13, 22]. Поэтому у пациентов с хроническими воспалительными изменениями его дефицит может усугублять течение основного заболевания [15, 16, 23].

Ведение пациентов с активным РА и анемией, которая в половине случаев имеет смешанный характер (АХВ + ЖДА), является сложной задачей для практикующих врачей.

По данным ряда исследований, истинный дефицит железа при хронической сердечной недостаточности диагностируется у 37–61% больных, при хронической болезни

Таблица 3. Клинико-иммунологическая характеристика и показатели метаболизма железа у больных РА в зависимости от характера анемии
Table 3. Clinical and immunological characteristics and indicators of iron metabolism in patients with RA, depending on the type of anemia

Показатель	1-я подгруппа (РА + АХВ, n=13), 1	2-я подгруппа (РА + ЖДА + АХВ, n=17), 2	3-я подгруппа (РА + ЖДА, n=17), 3	Контрольная группа (РА без анемии, n=29), 4
Гемоглобин, г/л, M±σ	108,2±10,5	107,2±9,0	102,8±9,2	127,9±7,7***
Гепсидин, пг/мл, M±σ	120,3±56,1	84,6±37,2*	66,9±34,5**	90,3±37,9***
DAS28, баллы, M±σ	6,6±1,1	6,2±1,0	5,8±0,9**	5,9±1,0***
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	44,5 [20,3; 110,2]	46,7 [31,3; 88,8]	40,8 [22,6; 56,6]	19,9 [12,7; 47,2]***
РФ, Ме/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	171,4 [9,5; 621,1]	78,3 [9,5; 399,2]*	85,6 [9,5; 324,7]**	123 [47,2; 377,4]
АЦЦП, нг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	189,3 [7,0; 431,3]	104,6 [13,1; 295,7]	41,4 [0,4; 372,9]**	238,7 [33,8; 500]
ИЛ6, нг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	146,4 [19,5; 268,6]	20,6 [4,3; 97,7]*	19,3 [1,4; 33,3]**	60,6 [6,9; 324,3]
СЖ, мкм/л, M±σ	17,5±6,2	11,3±3,4**	14,0±6,7	20,6±7,4
ОЖСС, мкм/л, M±σ	68,0±8,8***	79,7±8,3**	78,3±13,9	69,6±10,1
НТЖ, %, M±σ	25,7±9,0***	14,1±3,6**	17,9±7,8	29,4±8,8
ФС, мкг/л, M±σ	440,9±485,1***	119,2±75,6**	16,3±11,1*	119,1±334,9
Трансферрин, г/л, M±σ	2,5±0,1	2,6±0,1**	2,5±0,1*	2,6±0,1
ФНОα, нг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	14,2 [9,3; 16,9]	10,5 [0,6; 17,9]	0,08 [0,02; 12,6]**	13,1 [6,9; 16,7]

Примечание. * $p_{1-2}<0,05$; ** $p_{1-3}<0,05$; *** $p_{1-4}<0,05$.

почек – у 24–85%, при воспалительных заболеваниях кишечника – у 13–90% [12, 15, 24, 25]. В нашем исследовании у больных РА с анемией при наличии высокой воспалительной активности и неэффективности предшествующей терапии в 36% случаев диагностирована изолированная ЖДА, требующая назначения препаратов железа, что согласуется с данными других авторов [8–10]

Анализ показателей метаболизма железа у больных РА выявил разнонаправленность изменений. Так, в общей группе больных РА с анемией уровни СЖ и НТЖ соответствовали нижней границе нормы, в то же время при сравнении с контрольной группой (без анемии) они были значимо снижены. Также определялось статистически значимое повышение ОЖСС и уменьшение НТЖ, что указывает на имеющийся истинный дефицит железа. Можно предположить, что выявленная биохимическая гетерогенность показателей метаболизма железа у больных РА, в том числе гепсидина, была обусловлена не только АХВ, но и наличием у части больных ЖДА. Это подтверждает сложность диагностики ЖДА у пациентов с РА и высокой воспалительной активностью. Частично такая ситуация связана с нечеткими лабораторными диагностическими пороговыми, что также было продемонстрировано в нашем исследовании. Обращает на себя внимание, что уровень СЖ, на который часто ориентируются для верификации диагноза ЖДА, находился в пределах нормальных значений как в подгруппе больных с изолированной ЖДА, так и в подгруппе пациентов с истинной АХВ.

Согласно результатам проведенного исследования, при высокой активности РА верифицировать у пациентов со-

путствующую патологию – ЖДА – позволяет оценка уровня сывороточного гепсидина. Только при изолированной АХВ отмечалось значительное повышение уровня гепсидина, сочетавшееся с высокой концентрацией СРБ, ФС, а также провоспалительных цитокинов (ИЛ6 и ФНОα), что согласуется с данными других исследований [10, 19, 22, 24, 26]. При РА, помимо диагностики ЖДА, гепсидин может иметь клиническую ценность для прогнозирования отсутствия ответа на пероральное введение препаратов железа при смешанном генезе анемии, сочетающей в себе признаки истинной ЖДА и АХВ. При ряде хронических заболеваний исследование уровня гепсидина было предложено в качестве альтернативы оценке показателей обмена железа, прежде всего ФС [19, 20, 22]. Кроме того, у пациентов с ЖДА в популяции невосприимчивость к пероральному приему железа предсказывают по исходному уровню гепсидина, который имеет лучшую прогностическую ценность, чем концентрация СЖ или ФС [14, 22].

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования показывают, что у пациентов с активным РА определение уровня гепсидина, ключевого регулятора метаболизма железа, может использоваться для выявления истинного дефицита железа и проведения дифференциальной диагностики ЖДА и АХВ. У больных РА с изолированной АХВ выявляется максимально высокий уровень гепсидина в сыворотке крови, а при ЖДА он ниже референсных значений. Также было продемонстрировано, что при РА основным молекулярным путем, определяющим поступление железа в плазму, является ось гепсидин – ИЛ6. Влияния ФНОα на показатели метаболизма железа у больных РА не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Busby AD, Wason J, Pratt AG, et al. The role of comorbidities alongside patient and disease characteristics on long-term disease activity in RA using UK inception cohort data. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 2;61(11):4297-4304. doi: 10.1093/rheumatology/keac139.
2. Zaccardelli A, Friedlander HM, Ford JA, Sparks JA. Potential of lifestyle changes for reducing the risk of developing rheumatoid arthritis: is an ounce of prevention worth a pound of cure? *Clin Ther*. 2019 Jul;41(7):1323-1345. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.021. Epub 2019 Jun 10.
3. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263-71. (In Russ.)].
4. Nagy G, Roodenrijs NM, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344. Epub 2020 Oct 1.
5. Галушко ЕА, Гордеев АВ, Матянова ЕВ и др. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. Терапевтический архив. 2022;94(5):660-665. [Galushko EA, Gordeev AV, Mat'yanova EV, et al. Intractable rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Predvaritel'nye rezul'taty. Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):660-665. (In Russ.)].
6. Radner H. How to improve care for patients with RA and comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Nov;16(11):607-608. doi: 10.1038/s41584-020-00504-y.
7. Yoshida K, Lin TC, Wei MY, et al. The roles of post-diagnosis accumulation of morbidities and lifestyle changes on excess total and cause-specific mortality risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Feb;73(2):188-198. doi: 10.1002/acr.24120.
8. Мазуров ВИ, Лиля АМ. Особенности анемического синдрома у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Медицинский академический журнал. 2001;(1):58-65. [Mazurov VI, Lila AM. Features of anemic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Meditinskii akademicheskii zhurnal*. 2001;(1):58-65. (In Russ.)].
9. Галушко ЕА, Бельский ДА. Современные аспекты диагностики и лечения анемии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):98-105. [Galushko EA, Belen'kii DA. Modern aspects of diagnosis and treatment of anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(5):98-105. (In Russ.)].
10. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.
11. Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and Emerging Concepts to Treat Imbalances of Iron Homeostasis in Inflammatory Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Dec 11;11(4):135. doi: 10.3390/ph11040135.
12. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1832-43. doi: 10.1056/NEJMa1401038.
13. Лиля АМ, Галушко ЕА, Семашко АС. Патофизиология метаболизма железа и гепсидин: перспективы изучения в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2022;60(5):519-525. [Lila AM, Galushko EA, Semashko AS. Pathophysiology of iron and hepcidin metabolism: prospects for study in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(5):519-525. (In Russ.)].
14. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017 Oct;92(10):1068-1078. doi: 10.1002/ajh.24820.
15. Tim Goodnough L, Comin-Colet J, Leal-Naval S, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):88-93. doi: 10.1002/ajh.24595. Epub 2016 Dec 7.
16. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*. 2018 Feb 1;131(5):505-514. doi: 10.1182/blood-2017-07-746446. Epub 2017 Nov 15.
17. Repping-Wuts H, van Riel P, van Achterberg T. Fatigue in patients with rheumatoid arthritis: what is known and what is needed. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Mar;48(3):207-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken399. Epub 2008 Oct 16.
18. Gutschow P, Han H, Olbina G, et al. Clinical Immunoassay for Human Hepsidin Predicts Iron Deficiency in First-Time Blood Donors. *J Appl Lab Med*. 2020 Sep 1;5(5):943-953. doi: 10.1093/jalm/jfaa038.
19. Armitage AE, Drakesmith H. The diagnostic potential of the iron-regulatory hormone hepcidin. *Hemasphere*. 2019 Jun 30;3(Suppl):100-103. doi: 10.1097/HS9.0000000000000236. eCollection 2019 Jun.
20. Lasocki S, Lefebvre T, Mayeur C, et al; FROG-ICU study group. Iron deficiency diagnosed using hepcidin on critical care discharge is an independent risk factor for death and poor quality of life at one year: an observational prospective study on 1161 patients. *Crit Care*. 2018 Nov 21;22(1):314. doi: 10.1186/s13054-018-2253-0.
21. Cavezzi A, Menicagli R, Troiani E, Corrao S. COVID-19, Cation Dysmetabolism, Sialic Acid, CD147, ACE2, Viroporins, Hepsidin and Ferroptosis: A Possible Unifying Hypothesis. *F1000Res*. 2022 Jan 27;11:102. doi: 10.12688/f1000research.108667.2. eCollection 2022.
22. Rauf A, Shariati MA, Khalil AA, et al. Hepsidin, an overview of biochemical and clinical properties. *Steroids*. 2020 Aug; 160:108661. doi: 10.1016/j.steroids.2020.108661.
23. Wunderer F, Traeger L, Sigurslid HH, et al. The role of hepcidin and iron homeostasis in atherosclerosis. *Pharmacol Res*. 2020 Mar; 153:104664. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104664.
24. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*. 2017 Jan 26;168(3):344-361. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.034.
25. Yuan J, Zou XR, Han SP, et al; C-STRIDE study group. Prevalence and risk factors for cardiovascular disease among chronic kidney disease patients: results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE). *BMC Nephrol*. 2017 Jan 14; 18(1):23. doi: 10.1186/s12882-017-0441-9.
26. Marti-Carvajal AJ, Agreda-Perez LH, Sola I. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2013(2):CD000332. doi: 10.1002/14651858.CD000332.pub3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.09.2023/15.11.2023/19.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме №1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was carried out as a part of government task, within the framework of the scientific topic №1021051503137-7. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Семашко А.С. <https://orcid.org/0000-0002-2692-7942>

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

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

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

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

Как российские пациенты с ревматоидным артритом оценивают свое состояние: первые данные пилотного исследования ОПТИМА (Оценка Пациентами Тяжести, Исходов и Медицинской помощи при Артрите)

Каратеев А.Е.¹, Полищук Е.Ю.¹, Махмудов Х.Р.², Булгакова Н.А.³,
Филатова Е.С.¹, Потапова А.С.¹, Амирджанова В.Н.¹, Лиля А.М.^{1,4}

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

²Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибн Сино, Душанбе; ³Общероссийская общественная организация инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда», Москва;

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

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Республика Таджикистан, 734003, Душанбе, проспект Рудаки, 139; ³Россия, 115516, Москва, ул. Промышленная, 11, стр. 3; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1

Динамический контроль состояния пациента является принципиальным элементом современной стратегии терапии ревматоидного артрита (РА), направленной на достижение ремиссии или низкой воспалительной активности заболевания. Простым и информативным показателем, позволяющим оценивать результаты лечения с точки зрения пациента, является состояние симптомов, приемлемое для пациента (ССПП).

Цель исследования – определить выраженность параметров, оцениваемых самим пациентом (ПОСП), и их взаимосвязь с показателем ССПП у больных РА в реальной клинической практике.

Материал и методы. С января по июнь 2023 г. проведено одномоментное анкетирование 945 пациентов с РА в бумажном и электронном формате. Опрос включал определение ПОСП (боль, усталость, тревога, депрессия, повседневная активность, общая оценка состояния здоровья – ООСЗ, – общая оценка активности заболевания – ООАЗ) и ССПП. Большинство пациентов составляли женщины – 87,8%, средний возраст – 46,3±13,2 года, медиана длительности заболевания – 6 [3; 14] лет. 80,4% больных получали синтетические базисные противовоспалительные препараты, 23,9% – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы Янус-киназ (иJAK), 36,5% – глюкокортикоиды (ГК), 82,8% – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Результаты и обсуждение. Согласно опросу, выраженность боли в суставах (по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ 0–10) составила в среднем 5,3±2,6, усталости – 6,2±2,6, ООСЗ – 5,4±2,4, ООАЗ – 5,4±2,7, медиана тревоги – 5 [3; 8], депрессии – 5 [2; 7], снижения повседневной активности – 5 [3; 7]. Удовлетворенность своим состоянием (ССПП+) отметили 54,8% пациентов, неудовлетворенность (ССПП-) была связана с наличием умеренной/выраженной боли (ЧРШ ≥4; отношение шансов, ОШ 2,665; 95% доверительный интервал, ДИ 2,072–3,429; p<0,001), усталости (ОШ 2,497; 95% ДИ 1,818–3,430; p<0,001), тревоги (ОШ 1,683; 95% ДИ 1,395–2,029; p<0,001) и депрессии (ОШ 1,537; 95% ДИ 1,308–1,805; p<0,001). ССПП- статистически значимо чаще отмечалось у пациентов, принимавших НПВП и ГК, и значимо реже – у получавших ГИБП и иJAK.

Заключение. ССПП взаимосвязано с основными ПОСП (боль, усталость, тревога и депрессия) и может применяться как один из показателей для оценки эффективности лечения РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; состояние симптомов, приемлемое для пациента; параметры, оцениваемые самим пациентом; боль; усталость; депрессия; тревога.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Махмудов ХР, Булгакова НА, Филатова ЕС, Потапова АС, Амирджанова ВН, Лиля А.М. Как российские пациенты с ревматоидным артритом оценивают свое состояние: первые данные пилотного исследования ОПТИМА (Оценка Пациентами Тяжести, Исходов и Медицинской помощи при Артрите). Современная ревматология. 2023;17(6):65–71. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-65-71

How Russian patients with rheumatoid arthritis assess their condition: initial data from the OPTIMA (Patient Assessment of Severity, Outcomes and Medical Care in Arthritis) pilot study

**Karateev A.E.¹, Polishchuk E.Yu.¹, Makhmudov H.R.², Bulgakova N.A.³,
Filatova E.S.¹, Potapova A.S.¹, Amirdzhanova V.N.¹, Lila A.M.^{1,4}**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe; ³All-Russian Non-profit Organization of disabled people "Russian Rheumatological Association "Nadezhda", Moscow; ⁴Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²139, Rudaki Prospect, Dushanbe 734003, Republic of Tajikistan;

³11, Promyshlennaya Street, Build. 3, Moscow 115516, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Dynamic monitoring of the patient's condition is a fundamental element of the modern strategy for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), which aims to achieve remission or low inflammatory activity of the disease. A simple and informative indicator that can be used to assess treatment outcomes from a patient's perspective is the Patient Acceptable State Status (PASS).

Objective: to determine the severity of patient-reported outcomes (PROs) and their relationship to the PASS indicator in patients with RA in real-life clinical practice.

Material and methods. A one-time survey of 945 patients with RA was conducted in paper and electronic form from January to June 2023. The survey included the determination of PROs (pain, fatigue, anxiety, depression, activities of daily living, global assessment of health – GAH, – global assessment of disease activity – GADA) and PASS. The majority of patients were women – 87.8%, mean age – 46.3±13.2 years, median disease duration – 6 [3; 14] years. 80.4% of patients received synthetic disease modifying antirheumatic drugs, 23.9% – biologic disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and Janus kinase inhibitors (JAKi), 36.5% – glucocorticoids (GC), 82.8% – nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Results and discussion. According to the survey, the severity of joint pain (according to a numerical rating scale, NRS 0–10) was on average 5.3±2.6, fatigue – 6.2±2.6, GAH – 5.4±2.4, GADA – 5.4±2.7, median anxiety – 5 [3; 8], depression – 5 [2; 7], limitation of daily activity – 5 [3; 7]. Satisfaction with their health condition (PASS+) reported 54.8% of patients, dissatisfaction (PASS-) was associated with the presence of moderate/severe pain (NRS ≥4; odds ratio, OR 2.665; 95% confidence interval, CI 2.072–3.429; p<0.001), fatigue (OR 2.497; 95% CI 1.818–3.430; p<0.001), anxiety (OR 1.683; 95% CI 1.395–2.029; p<0.001) and depression (OR 1.537; 95% CI 1.308–1.805; p<0.001). PASS- was statistically significant more common in patients taking NSAIDs and GCs and significantly less common in patients receiving bDMARDs and JAKi.

Conclusion. PASS is associated with the main PROs (pain, fatigue, anxiety and depression) and can be used as one of the indicators for evaluating the effectiveness of RA treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis; Patient Acceptable State Status; patient-reported outcomes; pain; fatigue; depression; anxiety.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Polishchuk EYu, Makhmudov HR, Bulgakova NA, Filatova ES, Potapova AS, Amirdzhanova VN, Lila AM. How Russian patients with rheumatoid arthritis assess their condition: initial data from the OPTIMA (Patient Assessment of Severity, Outcomes and Medical Care in Arthritis) pilot study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):65–71. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-65-71

Современная стратегия терапии ревматоидного артрита (РА) направлена на максимально полное подавление активности и предотвращение прогрессирования болезни, устранение основных, наиболее тягостных симптомов, а также достижение приемлемого качества жизни пациентов. С этой целью используются комплекс препаратов, оказывающих патогенетическое и симптоматическое действие, различные немедикаментозные подходы, система физической и социальной реабилитации [1].

Одним из центральных элементов ведения пациентов с РА является регулярный контроль их состояния, позволяющий своевременно фиксировать обострения, недостаточный эффект назначенных препаратов, нежелательные реакции и, соответственно, подбирать индивидуальную, наиболее действенную и безопасную схему лечения [2, 3].

Но при этом могут возникать серьезные проблемы. Основным методом оценки состояния пациентов с РА является врачебный осмотр с определением объективных и лабораторных показателей и расчетом стандартных индексов ак-

тивности, таких как DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index) [2, 3]. К сожалению, регулярные (не реже 1 раза в 3 мес) осмотры специалистом не всегда возможны. Кроме того, существенные изменения в течении болезни могут возникать в любое время, когда пациент находится вне поля зрения врача. При этом, по современным представлениям, анализ динамики состояния пациента должен включать не только показатели активности и стандартные индексы, но и параметры, оцениваемые самим пациентом, – ПОСП (Patient-Reported Outcomes, PROs), отражающие наиболее неприятные проявления болезни – боль, усталость (утомляемость), нарушение функции, общее плохое самочувствие и др. [4–6].

Возможности контроля состояния пациента в процессе лечения существенно увеличиваются при использовании телемедицинских технологий (телефонные интервью, интернет-опросники), которые позволяют определять динамику ряда ключевых проявлений болезни и самочувствия. Дистанционный контроль снижает нагрузку на медицинские

учреждения и выявляет ситуации, когда визит к врачу имеет принципиальное значение. Однако для дистанционных методов контроля нужно выбирать наиболее клинически важные параметры, которые четко коррелируют со стандартными индексами активности, рассчитываемыми по данным объективного обследования пациента врачом [7–9].

Многие ведущие мировые эксперты предлагают использовать в качестве такого параметра состояние симптомов, приемлемое для пациента, – ССПП (Patient Acceptable State Status, PASS). Этот показатель представляет собой наиболее простой способ оценки эффективности проводимой терапии с точки зрения пациента. При этом ряд крупных исследований при РА подтверждает корреляцию между ССПП и состоянием ремиссии/низкой воспалительной активности (НВА), определяемым с помощью стандартных индексов [10–12].

В нашей стране проводилось небольшое число исследований, в которых оценивалось мнение пациента о тяжести заболевания, выраженности основных симптомов и эффективности терапии в реальной клинической практике. В то же время данная работа представляет большой интерес, поскольку позволяет выделить наиболее ценные параметры для контроля состояния пациентов при дистанционном наблюдении.

Цель исследования – определить выраженность основных ПОСП и их взаимосвязь с показателем ССПП у больных РА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. С января по июнь 2023 г. проведено одномоментное анкетирование пациентов с РА с использованием двух разных методов: опроса, включавшего оценку ПОСП и ССПП, представленного в виде бумажной формы (набор пациентов проводился с участием Общероссийской общественной организации инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда»), и онлайн-опроса на сайте ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой, <https://rheumatolog.su/>).

В опросе участвовали 945 пациентов. Клиническая характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1. Преобладали женщины (87,8%), средний возраст – 46,3±13,2 года, медиана длительности заболевания – 6 [3; 14] лет. Большинство из них (80,4%) получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), 23,9% – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы Янус-киназа (иЯК), 36,5% – глюкокортикоиды (ГК). 82,8% опрошенных регулярно или периодически принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

В ходе опроса пациентам предлагалось определить ПОСП: выраженность боли в суставах, усталости, тревоги, депрессии, ограничение повседневной активности, общую оценку состояния здоровья (ООСЗ) и общую оценку активности заболевания (ОААЗ) за последние 2 нед с помощью числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ) от 0 до 10, где 0 – отсутствие проблемы, а 10 – настолько плохо, насколько только можно себе представить.

Удовлетворенность пациентов своим состоянием оценивалась с помощью показателя ССПП. Для этого пациент отвечал «да» или «нет» на вопрос, считает ли он приемлемым свое состояние, учитывая боль, нарушение функции и другие симптомы, связанные с поражением суставов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc.,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=945)
Table 1. Clinical characteristics of patients (n=945)

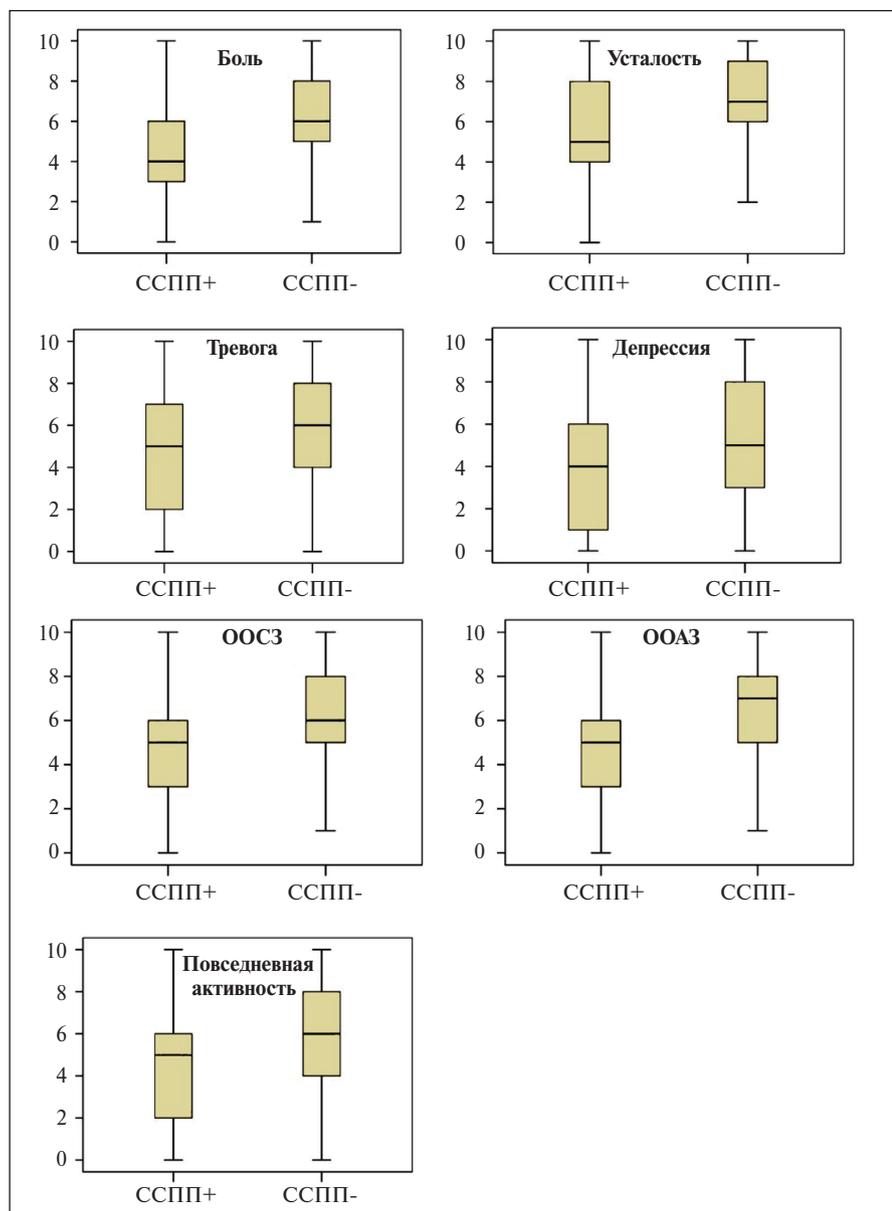
Показатель	Значение
Пол: женщины/мужчины, n (%)	830 (87,8)/115 (12,2)
Возраст, годы, М±σ	46,3±13,2
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 14]
сБПВП, n (%), в том числе:	760 (80,4)
метотрексат	452 (47,8)
лефлуномид	135 (14,3)
сульфасалазин	85 (9,0)
гидрохлорохин	29 (3,1)
комбинации с БПВП	59 (6,2)
ГИБП, в том числе:	226 (23,9)
иФНОα	78 (8,2)
иИЛ6	49 (5,2)
ритуксимаб	60 (6,3)
абатацепт	10 (1,1)
иЯК	29 (3,1)
ГК	345 (36,5)
НПВП	782 (82,8)

Примечание. иФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ6 – ингибиторы интерлейкина 6.

США). Количественные показатели при нормальном распределении признака представлены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения (М±σ), при несоответствии нормальному закону распределения – в виде медианы

Таблица 2. ПОСП (по ЧРШ) у пациентов с РА (n=945)
Table 2. PROs (according to NRS) in patients with RA (n=945)

Показатель	Значение
Боль в суставах: М±σ ≥4 баллов по ЧРШ, n (%)	5,3±2,6 690 (73,0)
Усталость: М±σ ≥4 баллов по ЧРШ, n (%)	6,2±2,6 786 (83,2)
Тревога: Ме [25-й; 75-й перцентили] ≥4 баллов по ЧРШ, n (%)	5 [3; 8] 652 (69,0)
Депрессия: Ме [25-й; 75-й перцентили] ≥4 баллов по ЧРШ, n (%)	5 [2; 7] 570 (60,3)
Ограничение повседневной активности: Ме [25-й; 75-й перцентили] ≥4 баллов по ЧРШ, n (%)	5 [3; 7] 661 (69,9)
ООСЗ: М±σ ≥4 баллов по ЧРШ, n (%)	5,4±2,4 745 (78,8)
ОААЗ: М±σ ≥4 баллов по ЧРШ, n (%)	5,4±2,7 685 (72,5)



Результаты. Согласно данным опроса, у большинства пациентов отмечались умеренно выраженные и выраженные (≥ 4 по ЧРШ) значения ПОСП: боли в суставах, усталости, тревоги, депрессии и ограничения повседневной активности, ООСЗ и ООАЗ (табл. 2). Среднее значение (медиана) этих показателей превышало 5, что указывает на их относительно высокую интенсивность. Более половины пациентов (58,1%) отметили, что испытывают боль в суставах «часто или постоянно», 38,1% – «иногда», и у 3,8% в течение последних 2 нед боль отсутствовала. Но при этом только 38,2% респондентов сообщили о необходимости регулярного использования НПВП (≥ 3 раз в неделю), 44,6% принимали эти препараты периодически (< 3 раз в неделю) и 17,2% их не принимали.

На удовлетворенность своим состоянием (ССПП+) указали 54,8% опрошенных. Пациенты, удовлетворенные (ССПП+) и не удовлетворенные (ССПП-) своим состоянием, были сопоставимы по возрасту (в среднем $46,9 \pm 12,7$ и $45,6 \pm 13,6$ года соответственно; $p=0,08$) и длительности заболевания (медиана 6 [3; 14] и 6 [2; 13] лет соответственно; $p=0,29$), однако значительно различались по полу и всем исследуемым ПОСП. Так, в группе ССПП+ было больше женщин, чем в группе ССПП- (90,0% и 85,2% соответственно; $p=0,03$), они имели статистически значимо более низкий уровень боли, усталости, тревоги, депрессии, были менее ограничены в повседневной деятельности и в целом оценивали состояние своего здоровья и активности заболевания как гораздо более благоприятные (см. рисунок).

Проведенный сравнительный анализ позволил выделить ряд факторов, ассоциированных с неудовлетворен-

ностью больных РА своим состоянием (табл. 3). Наиболее значимыми факторами, связанными с ССПП-, оказались мужской пол, умеренная/выраженная (≥ 4 баллов по ЧРШ) боль, усталость, тревога и депрессия. Прием ГК и НПВП также ассоциировался с ССПП-. Напротив, при использовании ГИБП и иЖАК с большей частотой отмечалось ССПП+.

Обсуждение. Согласно полученным данным, около половины пациентов с РА были удовлетворены своим состоянием. Эта оценка примерно соответствует результатам более ранних российских и зарубежных исследований, посвященных изучению ССПП в различных популяциях пациентов с РА. Так, в российском исследовании, в котором оценивались результаты первичного назначения ГИБП и иЖАК у 245 больных РА в период пандемии COVID-19, число лиц с ССПП+ составило 64,9% [13]. Т. Heiberg и соавт. [14], проанализиро-

ПОСП у пациентов с РА, удовлетворенных (ССПП+) и не удовлетворенных (ССПП-) своим состоянием

PROs in patients with RA, satisfied (PASS+) and dissatisfied (PASS-) with their condition

и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). При анализе количественных показателей использовался критерий Стьюдента. В случае несоответствия нормальному закону распределения количественные показатели анализировались с помощью U-критерия Манна–Уитни. Статистическая значимость различий качественных показателей определялась по χ^2 -критерию Пирсона. Для оценки влияния различных факторов на результат терапии рассчитывали отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Все пациенты дали согласие на участие в телефонном опросе. Проведение настоящего исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Наensoвой (протокол №17 от 30.09.2021).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

вавшие результаты обследования 1496 пациентов с РА, зарегистрировали ССПП+ у 63,1% из них. Британские ученые J.M. Gwinnett и соавт. [15], наблюдавшие когорту из 1227 больных РА, выявили ССПП+ в 50,8% случаев. С. Duarte и соавт. [16] в международном исследовании при анкетировании 548 больных РА у 65,7% из них зафиксировали наличие ССПП+.

Важно, что ССПП+ в основном отмечается у пациентов, достигших в ходе лечения ремиссии или НВА РА по стандартным индексам активности. Так, в упомянутой работе Т. Heiberg и соавт. [14] среди больных РА с ССПП+ 64,8% имели НВА или ремиссию, а 40,3% — ремиссию по DAS28. При этом никто из больных группы ССПП- не достиг НВА/ремиссии РА. С. Duarte и соавт. [16] отмечают, что среди пациентов с ССПП+ в состоянии ремиссии или НВА по DAS28 находились 56,7%, в то время как среди пациентов с ССПП- — лишь 20,2%. Взаимосвязь между ССПП и стандартными индексами активности позволяет рассматривать первый показатель как маркер хорошего ответа на лечение и как минимум удовлетворительного общего состояния пациента.

ССПП отражает субъективное мнение больного, поэтому определяется совокупной оценкой выраженности наиболее частых и тягостных проявлений болезни, относящихся к ПОСП: хронической боли, усталости (утомляемости), общего плохого самочувствия и психоэмоциональных расстройств. Взаимосвязь ССПП с этими симптомами была показана и в нашем исследовании. Так, умеренно выраженные/выраженные (≥ 4 баллов по ЧРШ) боль, усталость, депрессия и тревога четко коррелировали с ССПП-. Этот факт имеет большое значение, поскольку определение динамики ПОСП в последнее время относится к числу важнейших элементов наблюдения за пациентами с РА, а ССПП в данной ситуации может рассматриваться как простой и удобный интегральный показатель, отражающий все основные ПОСП.

Конечно, следует учитывать, что неудовлетворенность пациентов своим состоянием может быть связана не только с наличием выраженной боли и других субъективных симптомов РА, но и с рядом биологических и социальных факторов: инвалидизацией в результате необратимых повреждений суставов, коморбидной патологией, низким доходом, пожилым возрастом и др. [16–18].

В нашем исследовании ССПП- чаще определялось у пациентов, которые получали ГК и НПВП — препараты, оказывающие при РА в основном симптоматическое действие, применение которых как раз отражает сохранение высоких значений ПОСП, несмотря на лечение БПВП. И наоборот,

Таблица 3. Факторы, связанные с ССПП-, у пациентов с РА
Table 3. Factors associated with PASS- in patients with RA

Фактор	ССПП-, %	ОШ (95% ДИ)	p
Пол:			
женский	43,9	0,801 (0,667–0,961)	0,027
мужской	54,7		
Возраст, годы:			
≥ 65	49,3	1,098 (0,852–1,415)	0,488
<65	44,9		
Длительность заболевания, годы:			
≥ 10	44,9	0,989 (0,856–1,143)	0,883
<10	45,4		
сБПВП:			
да	46,1	1,106 (0,918–1,334)	0,277
нет	41,6		
ГИБП/иЯК:			
да	37,2	0,779 (0,647–0,938)	0,005
нет	47,7		
ГК:			
да	50,1	1,185 (1,029–1,363)	0,020
нет	42,3		
НПВП:			
да	48,7	1,305 (1,103–1,544)	0,001
нет	37,3		
Боль, ЧРШ:			
≥ 4	54,3	2,665 (2,072–3,429)	0,001
<4	20,4		
Усталость, ЧРШ:			
≥ 4	50,3	2,497 (1,818–3,430)	0,001
<4	20,1		
Тревога, ЧРШ:			
≥ 4	51,7	1,683 (1,395–2,029)	0,001
<4	30,7		
Депрессия, ЧРШ:			
≥ 4	52,5	1,537 (1,308–1,805)	0,001
<4	34,1		

активная патогенетическая терапия, включающая ГИБП и иЯК, ассоциировалась с более благоприятной оценкой пациентами своего состояния (ССПП+).

При анализе полученных результатов неожиданным оказалось то, что достаточно много пациентов, которые были в целом удовлетворены своим состоянием, избыточно высоко оценивали интенсивность боли и других симптомов РА. Это видно при сопоставлении средних значений выраженности ПОСП (ЧРШ), представленных на рисунке. Так, медиана боли у пациентов с ССПП+ составила 4, что соответствует умеренной интенсивности данного симптома. Однако едва ли пациент, испытывающий умеренно выраженную боль, может считать, что он удовлетворен своим состоянием. По-видимому, этот парадокс можно объяснить недостаточным опытом пациентов в работе со стандартными опросниками. Ведь в нашем исследовании пациенты проходили опрос самостоятельно (используя либо электронную форму, либо бумажный вариант, предоставленный Общероссийской общественной организацией инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда»), без контроля и участия

лечащих врачей. Можно предположить, что пациенты в определенной степени завышали оценку своих симптомов. Кстати, на возможность серьезного расхождения в оценке выраженности симптомов и активности болезни (в сторону завышения) между пациентами и врачами указано и в ряде зарубежных исследований [19–21].

Заключение. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о необходимости активной образовательной работы с пациентами с целью выработки у них навыков более корректной самооценки своего состояния, что не-

обходимо для дальнейшего развития системы телемедицинского контроля при РА.

Наше исследование носило пилотный характер, поэтому имеет определенные ограничения. Так, для более точного определения возможности применения показателя ССПП в российской клинической практике и научных исследованиях требуется сопоставление его со стандартными индексами активности (DAS, SDAI, CDAI) и оценкой в динамике. Эти данные планируется получить в дальнейших работах.

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

- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3): 263–271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(3):263–271. (In Russ.)].
- Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685–699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. Epub 2020 Jan 22.
- Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Treatment strategies are more important than drugs in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Apr;39(4): 1363–1368. doi: 10.1007/s10067-020-05001-x. Epub 2020 Feb 22.
- Horta-Baas G. Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis: A Key Consideration for Evaluating Biosimilar Uptake? *Patient Relat Outcome Meas*. 2022 Mar 30;13:79–95. doi: 10.2147/PROM.S256715.
- Zuidema RM, van Gaal BG, van Dulmen S, et al. An Online Tailored Self-Management Program for Patients With Rheumatoid Arthritis: A Developmental Study. *JMIR Res Protoc*. 2015 Dec 25;4(4):e140. doi: 10.2196/resprot.4571.
- Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, et al. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev*. 2023 Aug 25;103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423. Epub ahead of print.
- Barlas N, Barlas SB, Basnyat S, Adalier E. Telemedicine in Rheumatoid Arthritis: A Review of the PubMed Literature. *Mediterr J Rheumatol*. 2023 Mar 31;34(1):16–23. doi: 10.31138/mjr.34.1.16.
- Arumalla N, Chan CKD, Gibson M, et al. The clinical impact of electronic patient-reported outcome measures in the remote monitoring of inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2023 May 19. doi: 10.1002/art.42559. Epub ahead of print.
- Jackson LE, Edgil TA, Hill B, et al. Telemedicine in rheumatology care: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Oct; 56:152045. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152045. Epub 2022 Jun 15.
- Van Tuyl LH, Michaud K. Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 May;42(2): 219–37. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.010. Epub 2016 Mar 17.
- Kvien TK, Heiberg T, Hagen KB. Minimal clinically important improvement/difference (MCII/MCID) and patient acceptable symptom state (PASS): what do these concepts mean? *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66 Suppl 3 (Suppl 3):iii40–1. doi: 10.1136/ard.2007.079798.
- Salaffi F, Carotti M, Gutierrez M, et al. Patient Acceptable Symptom State in Self-Report Questionnaires and Composite Clinical Disease Index for Assessing Rheumatoid Arthritis Activity: Identification of Cut-Off Points for Routine Care. *Biomed Res Int*. 2015;2015:930756. doi: 10.1155/2015/930756. Epub 2015 Jun 18.
- Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Поталова АС и др. Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназы при ревматоидном артрите в период пандемии коронавирусной болезни COVID-19: данные телефонного опроса 254 пациентов. Научно-практическая ревматология. 2022;60(2): 149–156. [Karateev AE, Polishchuk EYu, Potapova AS, et al. The use of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis during the COVID-19 coronavirus disease pandemic: data from a telephone survey of 254 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022; 60(2):149–156. (In Russ.)].
- Heiberg T, Kvien TK, Mowinckel P, et al. Identification of disease activity and health status cut-off points for the symptom state acceptable to patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):967–71. doi: 10.1136/ard.2007.077503. Epub 2007 Oct 26.
- Gwinnutt JM, Hyrich KL, Lunt M, et al; RAMS Co-Investigators. Long-term outcomes of patients who rate symptoms of rheumatoid arthritis as 'satisfactory'. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Aug 1;59(8):1853–1861. doi: 10.1093/rheumatology/kez497.
- Duarte C, Santos E, Kvien TK, et al. Attainment of the Patient-acceptable Symptom State in 548 patients with rheumatoid arthritis: Influence of demographic factors. *Joint Bone Spine*. 2021 Jan;88(1):105071. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.09.003.
- Katchamart W, Narongroeknawin P, Suppa-Udom B, et al. Factors associated with and cutoff points for Patient Acceptable Symptom State (PASS) in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Mar;39(3):779–786. doi: 10.1007/s10067-019-04860-3. Epub 2019 Dec 10.
- Hathaway EC, Lee J, Wojeck RK. Socioeconomic Disparities Associated With Healthcare Utilization Among Adults With Rheumatoid Arthritis. *Nurs Res*. 2023 May-Jun 01; 72(3):167–174. doi: 10.1097/NNR.0000000000000638. Epub 2022 Dec 9.
- Yamamoto Y, Sawada T, Nishiyama S, et al. Clinical variables, including novel joint index, associated with future patient-physician discordance in global assessment of rheumatoid arthritis (RA) disease activity based on a large RA database in Japan. *Int J Rheum Dis*. 2022 Sep;25(9):1020–1028. doi: 10.1111/1756-185X.14374. Epub 2022 Jun 27.
- Guimarras MFBR, Pinto MRDC, Resende GG, et al. Discordance between the patient's and physician's global assessment in rheumatoid arthritis: Data from the REAL study-Brazil. *PLoS One*. 2020 Mar 13;15(3): e0230317. doi: 10.1371/journal.pone.0230317.
- Desthieux C, Hermet A, Granger B, et al. Patient-Physician Discordance in Global Assessment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review With Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Dec;68(12): 1767–1773. doi: 10.1002/acr.22902. Epub 2016 Oct 28.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.10.2023/19.11.2023/23.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-008 (№ 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 the basic scientific topic FURS-2022-008 (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.

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

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

Махмудов Х.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3583-9442>

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Потапова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

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

Эффективность и безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные проспективного наблюдения

Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С., Гриднева Г.И., Аронова Е.С.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) в проспективном исследовании.

Материал и методы. В исследование включено 42 пациента с ИВРЗ и 57 лиц без ИВРЗ (контрольная группа), получивших как минимум один компонент Гам-КОВИД-Вак. Иммунизация первым компонентом вакцины проводилась с 25 марта по 1 августа 2022 г., вторым — через 3 нед после введения первой дозы. В 1-й, на 3-й и 7-й день после введения первого и второго компонентов информацию о нежелательных явлениях (НЯ) участники исследования сообщали по телефону. Через 1, 3 и 6 мес после полной вакцинации все они были осмотрены ревматологом. Период наблюдения после иммунизации второй дозой составил 6 мес.

Результаты и обсуждение. Первый компонент вакцины получили 42 пациента, два компонента — 39. В контрольной группе 57 испытуемых иммунизированы двумя компонентами вакцины. Через 30–180 дней после вакцинации двумя компонентами Гам-КОВИД-Вак инфекция SARS-CoV-2, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции, диагностирована у 3 (7,7%) больных. При этом во всех случаях отмечено легкое течение COVID-19 без признаков пневмонии. В контрольной группе случаев COVID-19 не было. После иммунизации первым компонентом сочетание как минимум 1 местного и 1 системного НЯ (СНЯ) документировано у 28,6% пациентов с ИВРЗ и 33,3% лиц контрольной группы ($p > 0,05$). НЯ не зарегистрированы соответственно в 42,9% и 36,8% случаев ($p > 0,05$). После вакцинации вторым компонентом сочетание 1 местного НЯ и СНЯ зафиксировано у 15,4% больных с ИВРЗ и 22,8% лиц контрольной группы ($p > 0,05$). НЯ отсутствовали в 71,8% и 56,1% случаев соответственно ($p > 0,05$). У 10,3% пациентов с ИВРЗ и 12,3% лиц без ИВРЗ ($p > 0,05$) сочетание местных и системных НЯ зарегистрировано после введения как первого, так и второго компонента. Не отмечено НЯ в 35,9% и 28,1% случаев соответственно ($p > 0,05$). Общая частота обострений ИВРЗ составила 4,8%.

Заключение. Согласно полученным данным, вакцинация против COVID-19 у больных с ИВРЗ представляется эффективной и достаточно безопасной.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; вакцинация; COVID-19; Гам-КОВИД-Вак; эффективность; безопасность; нежелательные явления.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС, Гриднева ГИ, Аронова ЕС. Эффективность и безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные проспективного наблюдения. Современная ревматология. 2023;17(6):72–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-72-78

Efficacy and safety of the Gam-COVID-Vac in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: preliminary data of prospective study

Kulikov A.N., Muravyeva N.V., Belov B.S., Gridneva G.I., Aronova E.S.

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

Objective: to study the efficacy and safety of the Gam-COVID-Vac vaccine in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (IRD) in a prospective study.

Material and methods. The study included 42 patients with IRD and 57 individuals without IRD (control group) who received at least one component of Gam-COVID-Vac. Immunization with the first component of the vaccine was carried out from March 25th to August 1st, 2022, the second — 3 weeks after the first dose. On days 1, 3 and 7 after administration of the first and second components, the study participants provided information on adverse events (AEs) by telephone. All subjects were examined by a rheumatologist 1, 3 and 6 months after complete immunization. The observation period after immunization with the second dose was 6 months.

Results and discussion. 42 patients received the first component of the vaccine, and 39 patients received two components. In the control group, 57 subjects were immunized with two components of the vaccine. 30–180 days after vaccination with two components of Gam-COVID-Vac, 3 (7.7%) patients were diagnosed with SARS-CoV-2 infection, which was confirmed by polymerase chain reaction. In all cases, a mild course of

COVID-19 without signs of pneumonia was observed. There were no cases of COVID-19 in the control group. After immunization with the first component, a combination of at least one local and one systemic AE (SAE) was documented in 28.6% of patients with IRD and 33.3% of individuals in the control group ($p>0.05$). No AEs were recorded in 42.9% and 36.8% of cases respectively ($p>0.05$). After vaccination with the second component, a combination of ≥ 1 local AE and SAE was recorded in 15.4% of patients with IRD and 22.8% of individuals in the control group ($p>0.05$). No AEs occurred in 71.8% and 56.1% of cases respectively ($p>0.05$). In 10.3% of patients with IRD and 12.3% of those without IRD ($p>0.05$), a combination of local and systemic AEs was recorded after the introduction of both first and second components. No AEs were observed in 35.9% and 28.1% of cases, respectively ($p>0.05$). The overall rate of IRD exacerbations was 4.8%.

Conclusion. Based on the available data, vaccination against COVID-19 appears to be effective and quite safe in patients with IRD.

Keywords: immunoinflammatory rheumatic diseases; vaccination; COVID-19; Gam-COVID-Vac; efficacy; safety; adverse events.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS, Gridneva GI, Aronova ES. Efficacy and safety of the Gam-COVID-Vac in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: preliminary data of prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):72–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-72-78

В настоящее время инфекционные заболевания являются одной из лидирующих причин смертности во многих странах и остаются значимой общемедицинской и социальной проблемой [1]. Всю серьезность и угрозу коморбидных инфекций наглядно показала пандемия «коронавирусной болезни» (Coronavirus disease, COVID-19). По-прежнему продолжают регистрироваться новые случаи инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Согласно данным ВОЗ, на начало апреля 2023 г. в мире зафиксировано более 760 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 6,8 млн летальных исходов, из них в России – более 22,6 млн и 397 тыс соответственно [2].

Особую опасность COVID-19 представляет для пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) в связи с аутоиммунными нарушениями на фоне основной нозологии и негативным воздействием проводимой иммуносупрессивной терапии [3]. Это положение подтверждается данными метаанализа S. Akiyama и соавт. [4]. Авторы отмечают, что для больных с ИВРЗ характерен нарастающий риск госпитализации и смерти от коронавирусной инфекции. В исследовании OpenSAFELY, включавшем 24 млн человек (около 40% от всей английской популяции), продемонстрирована более высокая частота летального исхода у пациентов с ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ) и псориазом по сравнению с лицами без ИВРЗ [5]. Еще одной проблемой является влияние SARS-CoV-2 на активность ИВРЗ. Так, согласно материалам Российской базы данных НИИР/APP-COVID-19, у 40% пациентов, перенесших COVID-19, отмечено ухудшение течения ИВРЗ [6].

Ключевую роль в профилактике COVID-19 и его тяжелого течения играет вакцинация, что отражено в действующих рекомендациях Ассоциации ревматологов России, EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и ACR (American College of Rheumatology) [7–9]. В то же время внедрение вакцин против COVID-19 в клиническую практику осуществлено на основании разрешения на их экстренное использование, при этом пациенты с ИВРЗ или лица, получающие иммуносупрессивную терапию, не были включены в протоколы клинических исследований [10–12]. Помимо безопасности, одной из основных характеристик любой вакцины является ее эффективность. Однако в настоящее время отсутствуют данные проспективных исследований, касающихся эффективности применения Гам-КОВИД-Вак у больных с ИВРЗ в российской популяции. Поэтому изучение эффективности и безопасности Гам-КОВИД-Вак остается крайне актуальной проблемой отечественной ревматологии.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у больных с ИВРЗ в ходе проспективного исследования.

Материал и методы. В исследование включено 42 пациента с ИВРЗ (31 женщина, 11 мужчин, средний возраст – $50,1 \pm 15,3$ года), в том числе 22 с РА, 8 с анкилозирующим спондилитом, по 3 с псориатическим артритом, подагрой и болезнью Шегрена (БШ), 2 с СКВ и 1 с болезнью Стилла взрослых. Средняя длительность заболевания составила $12,5 \pm 10$ лет. 17 больных получали метотрексат (МТ), 5 – гидроксихлорохин, по 3 – лефлуномид (ЛЕФ) и сульфасалазин, 2 – микофенолата мофетил (ММФ), 1 – циклофосфамид (ЦФ). Глюкокортикоиды (ГК) принимали 12 пациентов. Генно-инженерные биологические препараты или таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тБПВП) использовали 13 больных: ритуксимаб (РТМ) – 5, ингибиторы фактора некроза опухоли α – 3, ингибиторы интерлейкина 17А – 3, ингибиторы Янус-киназа – 2. Монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) проводилась 3 больным, 1 пациент не получал медикаментозного лечения.

Контрольную группу составили 57 лиц без ИВРЗ (37 женщин и 20 мужчин, средний возраст – $43,3 \pm 14,4$ года).

Среди коморбидной патологии в группах пациентов с ИВРЗ и контроля чаще встречались гипертоническая болезнь (в 31% и 17,5% соответственно) и ожирение (в 14,3% и 3,5%). У больных с ИВРЗ также были документированы другие заболевания: сахарный диабет – у 3, по 2 случая туберкулеза легких и онкологической патологии в анамнезе, по 1 случаю фибрилляции предсердий, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, аутоиммунного гепатита в анамнезе.

19 больных ИВРЗ и 50 участников контрольной группы были вакцинированы против COVID-19 за ≥ 6 мес до включения в настоящее исследование (табл. 1).

Коронавирусная инфекция, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), была зарегистрирована у 14 (33,3%) пациентов с ИВРЗ и у 10 (17,5%) лиц контрольной группы за ≥ 6 мес до включения в настоящее исследование ($p>0,05$).

Иммунизация первым компонентом вакцины Гам-КОВИД-Вак проводилась с 25 марта по 1 августа 2023 г., вторым – через 3 нед после введения первой дозы. Все пациенты продолжали получать терапию в прежнем объеме, временная отмена препаратов не осуществлялась. В 1-й, на

Таблица 1. Предшествующая вакцинация у пациентов с ИВРЗ и у лиц контрольной группы, n (%)
Table 1. Previous vaccination in patients with IRD and in the control group, n (%)

Вакцина	Пациенты с ИВРЗ	Контрольная группа	p
Гам-КОВИД-Вак	17 (40,5)	38 (66,7)	>0,05
Спутник Лайт	1 (2,4)	6 (10,5)	0,014
КовиВак	0	5 (8,8)	>0,05
ЭпиВакКорона	1 (2,4)	1 (1,8)	>0,05
Не вакцинированы	23 (54,8)	7 (12,3)	<0,001

3-й и 7-й день после введения первого и второго компонентов врач-исследователь связывался с пациентом по телефону для получения информации о нежелательных явлениях (НЯ). Через 1, 3 и 6 мес после полной вакцинации каждый участник исследования был осмотрен ревматологом. Вся информация заносилась в унифицированную анкету. Период наблюдения после иммунизации вторым компонентом вакцины составил 6 мес.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

Статистическая обработка данных проведена с применением прикладного пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия расценивали как значимые при $p < 0,05$.

Результаты. Двумя компонентами Гам-КОВИД-Вак вакцинировано 39 больных, второй компонент вакцины не получили 3 (у 1 больной развилось обострение БШ, 2 пациентки отказались от продолжения участия в исследовании). Все испытуемые без ИВРЗ получили обе дозы вакцины.

Через 30–180 дней после вакцинации двумя компонентами Гам-КОВИД-Вак подтвержденная методом ПЦР инфекция SARS-CoV-2 диагностирована у 3 (7,7%) больных с ИВРЗ. Во всех случаях отмечалось легкое течение COVID-19 без признаков пневмонии. Характеристика пациентов, перенесших COVID-19, представлена в табл. 2. Среди испытуемых контрольной группы случаев COVID-19 не было.

В целом как местные, так и системные НЯ зарегистрированы в основной и контрольной группах после введения первого (в 57,1% и 63,2% соответственно; $p > 0,05$) и второго (в 28,2% и 43,9%; $p > 0,05$) компонентов вакцины. Интересно, что у больных с ИВРЗ после введения второго компонента частота развития как минимум 1 НЯ была значимо меньше, чем после вакцинации первым компонентом: 57,1% и 28,2%

соответственно ($p = 0,009$). Сходные данные получены и в контрольной группе – 63,2% и 43,9% соответственно ($p = 0,039$).

Данные о НЯ после введения первого и второго компонентов вакцины Гам-КОВИД-Вак суммированы в табл. 3.

После вакцинации первым компонентом в обеих группах наиболее часто встречались боль, отек или гиперемия в месте инъекции, слабость, головная боль, повышение температуры тела, озноб, боль в мышцах или суставах и сонливость. Несмотря на отмеченную

тенденцию к более частому возникновению указанных НЯ в контрольной группе, различия между двумя группами были незначимыми. Схожая закономерность прослеживается в отношении числа испытуемых с ≥ 3 СНЯ. После иммунизации первым компонентом сочетание как минимум 1 местного НЯ и СНЯ зарегистрировано в основной и контрольной группах в 28,6% и 33,3% случаев ($p > 0,05$), НЯ не выявлены в 42,9% и 36,8% соответственно ($p > 0,05$). Медиана продолжительности НЯ после введения первой дозы вакцины в основной группе составила 3 [3; 7] дня, в контрольной – 2 [1; 3] дня ($p = 0,014$).

У ранее неиммунизированной пациентки 54 лет с БШ и трансплантацией роговицы в анамнезе, получавшей метилпреднизолон (МП) 4 мг/сут и ЦФ 100 мг/сут, через неделю после введения первого компонента вакцины появились боль и резь в глазах. Больная была госпитализирована в офтальмологический стационар. При обследовании диагностирована сформировавшаяся перфорация трансплантата роговицы, осуществлена повторная кератопластика, ЦФ отменен, проведена инфузия РТМ 1000 мг внутривенно. В связи с этим второй компонент Гам-КОВИД-Вак не вводили.

После иммунизации вторым компонентом в обеих группах также наиболее часто встречались боль, отек или гиперемия в месте инъекции, слабость, повышение температуры тела, головная боль, боль в мышцах или суставах, озноб и сонливость. Значимых различий в частоте возникновения указанных НЯ не выявлено. После вакцинации вторым компонентом сочетание ≥ 1 местного НЯ и СНЯ зафиксировано в основной и контрольной группах (15,4% и 22,8%; $p > 0,05$). НЯ отсутствовали в 71,8% и 56,1% случаев соответственно ($p > 0,05$). Медиана продолжительности НЯ после введения второй дозы вакцины в основной группе составила 3 [1; 7] дня, в контрольной – 1 [1; 3] день ($p > 0,05$).

Таблица 2. Характеристика пациентов, перенесших COVID-19 после полной вакцинации Гам-КОВИД-Вак
Table 2. Characteristics of patients who recovered from COVID-19 after full vaccination with Gam-COVID-Vac

Пол, возраст	ИВРЗ	Коморбидная патология	COVID-19/ вакцинация против COVID-19 в анамнезе	Проводимая терапия	Время до развития COVID-19 после полной вакцинации, дни
Женщина, 33 года	РА	Нет	Нет/нет	МТ 15 мг/нед	104
Женщина, 51 год	РА	Аутоиммунный гепатит (в анамнезе)	Да/да	ГК 4 мг/сут, МТ 10 мг/нед, РТМ 1000 мг	35
Женщина, 66 лет	РА	Гипертоническая болезнь, ожирение	Нет/нет	ЛЕФ 20 мг/сут	103

Таблица 3. НЯ после введения первого и второго компонентов Гам-КОВИД-Вак, n (%)
Table 3. AEs after administration of the first and second components of Gam-COVID-Vac, n (%)

НЯ	Первый компонент		Второй компонент	
	больные с ИВРЗ (n=42)	контрольная группа (n=57)	больные с ИВРЗ (n=39)	контрольная группа (n=57)
Местные НЯ				
Боль б/о движения	17 (40,5)	25 (43,9)	7 (17,9)	17 (29,8)
Боль с/о движения	1 (2,4)	2 (3,5)	1 (2,6)	0
Отек или гиперемия	8 (19)	8 (14)	2 (5,1)	6 (10,5)
СНЯ				
Слабость	10 (23,8)	14 (24,6)	4 (10,3)	10 (17,5)
Головная боль	5 (11,9)	7 (12,3)	2 (5,1)	8 (14)
Озноб	5 (11,9)	7 (12,3)	2 (5,1)	4 (7)
Температура >37,0 °С	4 (9,5)	12 (21,1)	6 (15,4)	10 (17,5)
Боль в мышцах или суставах	4 (9,5)	8 (14)	3 (7,7)	5 (8,8)
Сонливость	4 (9,5)	5 (8,8)	1 (2,6)	6 (10,5)
Сыпь	0	1 (1,8)	0	0
Тошнота или рвота	0	0	1 (2,6)	1 (1,8)
Диарея	0	0	1 (2,6)	0
Головокружение	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)
Тахикардия	0	0	0	1 (1,8)
Испытуемые с СНЯ				
1 СНЯ	9 (21,4)	7 (12,3)	2 (5,1)	4 (7)
2 СНЯ	3 (7,1)	6 (10,5)	1 (2,6)	7 (12,3)
≥3 СНЯ	4 (9,5)	9 (15,8)	4 (10,3)	6 (10,5)

Примечание. С/о – с ограничением; б/о – без ограничения; СНЯ – системные нежелательные явления. При сравнении групп больных с ИВРЗ и контроля после иммунизации первым компонентом вакцины и иммунизации вторым компонентом вакцины $p > 0,05$ для всех рассмотренных случаев НЯ и СНЯ.

Медикаментозная терапия по поводу НЯ (прием НПВП или антигистаминных препаратов) потребовалась соответственно в 14,3% и 12,3% случаев ($p > 0,05$).

У 35,9% больных с ИВРЗ и 28,1% лиц контрольной группы после введения как первого, так и второго компонента вакцины НЯ не возникали ($p > 0,05$). У 10,3% пациентов с ИВРЗ и 12,3% лиц без ИВРЗ ($p > 0,05$) сочетание местных и системных НЯ документировано после введения как первого, так и второго компонента вакцины.

У пациентки 31 года с серонегативным РА, которая ранее не была вакцинирована и в течение 2 лет находилась в состоянии клинико-лабораторной ремиссии на фоне лечения барicitинибом 4 мг/сут, МТ 20 мг/нед, МП 2 мг/сут, через 2 нед после иммунизации вторым компонентом вакцины констатировано обострение ИВРЗ (утренняя скованность до 2 ч, полиартрит, увеличение СОЭ до 36 мм/ч, уровня СРБ до 28 мг/л), не купировавшееся приемом НПВП и внутрисуставным введением ГК и потребовавшее замены тБПВП.

Обсуждение. Согласно полученным данным, частота прорывной инфекции (ПИ) через 30 до 180 дней после полной иммунизации вакциной Гам-КОВИД-Вак составила 7,7%, причем у всех пациентов отмечено легкое течение COVID-19, что согласуется с данными других авторов. Так, в исследовании Н.М. Буланова и соавт. [13] о развитии COVID-19 сообщили 6 (4,5%) из 131 пациента с ИВРЗ, получившего два компонента Гам-КОВИД-Вак, у большинства из них наблюдалось легкое течение заболевания. Согласно аргентинскому национальному мультицентровому регистру, у 1234 больных с ИВРЗ, иммунизированных против COVID-19 (большинству из них вводили Гам-КОВИД-Вак или рекомбинантную аденовирусную вакцину ChAdOx1-S/nCoV-19),

было зарегистрировано 63 (5,1%) случая инфицирования SARS-CoV-2. В большинстве наблюдений (85,9%) имело место бессимптомное или легкое течение COVID-19 [14]. По данным Санкт-Петербургского регистра, включавшего 2134 больных с ИВРЗ, после вакцинации Гам-КОВИД-Вак продемонстрировано снижение заболеваемости новой коронавирусной инфекцией с 26,2 до 0,25% в отсутствие летальных исходов среди иммунизированных лиц (смертность среди неиммунизированных составила 2,8%; $p < 0,0001$) [15].

Следует отметить, что в литературе представлены данные об эффективности у больных ревматологического профиля других вакцин, разработанных преимущественно на платформе матричной РНК. В частности, С. Соок и соавт. [16] сообщили о 16 (4,7%) случаях COVID-19 среди 340 вакцинированных пациентов с ИВРЗ, что также согласуется с нашими данными. До введения первой дозы вакцины 5 пациентов получали РТМ, 4 – ММФ, 3 – МТ. Медиана интервала между введением второго компонента и зарегистрированным COVID-19 составила 54 дня. 6 пациентам потребовалась госпитализация, 5 – кислородная поддержка, 2 случая закончились летально (оба пациента получали РТМ, имели интерстициальное заболевание легких). J. Liew и соавт. [17], проанализировав данные реестра Глобального ревматологического альянса, выявили 87 больных с ИВРЗ с зарегистрированной коронавирусной инфекцией, прошедших полную вакцинацию. Медиана интервала между введением второго компонента и развитием ПИ составила 59 дней (14–180 дней). 22 пациента госпитализированы (9 из них получали анти-В-клеточную терапию, 3 – ММФ; у 8 было заболевание легких) и 5 умерли (3 из них находились на анти-В-клеточной терапии). В то же время в мультицентровом ретроспективном

когортном исследовании, включавшем 11 468 больных с ИВРЗ, через 14 дней после вакцинации зарегистрирована меньшая частота ПИ (2,2%). 11% пациентов были госпитализированы, 3% умерли в течение 30 дней. По сравнению с монотерапией противомаларийными средствами некоторые иммуносупрессивные препараты несут более высокий риск развития ПИ [18]. Низкая частота ПИ (1,9%) наблюдалась в другом мультицентровом исследовании, в котором с помощью многофакторного регрессионного анализа было показано, что иммуносупрессивная терапия ассоциируется с более высоким риском развития ПИ (отношение шансов, ОШ 1,6; 95% доверительный интервал, ДИ 1,1–2,7), в то время как возраст 30–60 лет – с менее высоким (ОШ 0,7; 95% ДИ 0,5–1,0) [19].

Таким образом, для пациентов с ИВРЗ (в том числе в нашем исследовании) характерна низкая частота ПИ, что свидетельствует в пользу высокой профилактической эффективности вакцинации против COVID-19. В редких случаях наблюдается тяжелое течение COVID-19 с развитием летального исхода, что, по-видимому, может быть связано с предшествующей анти-В-клеточной терапией, в частности РТМ, а также с заболеванием легких.

Основной задачей вакцинации является не только снижение частоты инфицирования SARS-CoV-2, но и предотвращение тяжелого течения COVID-19 и летального исхода. Указанное обстоятельство продемонстрировано на нашей когорте больных, у которых после иммунизации не зафиксировано ни одного случая тяжелого течения коронавирусной инфекции. Это положение также подтверждается С. Paragoga и соавт. [20], показавшими, что непривитым больным с ИВРЗ кислородная поддержка требовалась чаще, чем полностью привитым (в 27,9% и 10,3% случаев соответственно). Кроме того, никто из иммунизированных пациентов не нуждался в инвазивной вентиляции легких, в то время как ее проведение было необходимо 2,7% непривитых больных, у которых также была отмечена более высокая частота госпитализаций по сравнению с полностью вакцинированными (соответственно 29,3% и 10,3%; $p=0,038$). Среди пациентов, не получивших ни одного компонента вакцины, документировано 6 (4,1%) летальных исходов в сравнении с отсутствием таковых в группе полностью или частично вакцинированных.

По нашим данным, применение Гам-КОВИД-Вак у больных с ИВРЗ характеризуется низкой частотой развития НЯ и обострения ИВРЗ (4,8% после полной иммунизации), о чем также свидетельствуют результаты других работ. Так, в исследовании В.Н. Сорочкой и соавт. [21] у 6 (16,2%) из 37 пациентов с РА, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, отмечена болезненность в месте инъекции и еще у 6 (16,2%) – кратковременный гриппоподобный синдром. Случаев обострения РА, потребовавших усиления терапии, не зарегистрировано. Как показывают материалы Санкт-Петербургского регистра, в 12% случаев наблюдались незначительная пирогенная реакция, артралгии и миалгии. Об обострении

ИВРЗ после вакцинации сообщили 12% пациентов, однако лишь в 1,57% случаев диагностировано истинное обострение основного заболевания, остальные сообщения были расценены как поствакцинальные реакции, которые разрешились в течение 1–2 нед [15]. С.А. Isnardi и соавт. [14] после введения первой дозы Гам-КОВИД-Вак ($n=631$) зарегистрировали гриппоподобный синдром у 11% пациентов, местные НЯ у 8%, после второй ($n=193$) – у 5% и 3% соответственно. В дальнейшем с увеличением выборки было продемонстрировано, что частота упомянутых НЯ после вакцинации первым компонентом была значимо выше, чем после введения второго компонента (13% и 7%; 9% и 5% соответственно; $p<0,001$ для всех вакцин, включая Гам-КОВИД-Вак) [22]. Эти данные сопоставимы с полученными нами результатами. Несколько большую частоту НЯ и обострений ИВРЗ (16,5%) наблюдали Н.М. Буланов и соавт. [13]. Однако авторы признают, что эти данные получены путем анонимной анкетирования, в отсутствие медицинской документации, поэтому не позволяют сделать объективный вывод об истинной частоте обострений.

Разная частота НЯ и обострений ИВРЗ в представленных исследованиях может объясняться как типом исследования (проспективное или ретроспективное), так и методом получения информации (онлайн/анонимное анкетирование, заполнение анкеты врачом-исследователем), а также размером выборки и подходом к трактовке обострения. В целом о низкой частоте обострений ИВРЗ после вакцинации против COVID-19 свидетельствуют данные обзора литературы, выполненного отечественными авторами (5–7%), а также систематического обзора, проведенного зарубежными исследователями (6,9%) [23, 24]. При дифференциальной диагностике обострения ИВРЗ после иммунизации и поствакцинальной реакции необходимо учитывать динамику клинико-лабораторных показателей, в том числе маркеров воспаления, продолжительность симптомов, их купирование на фоне приема НПВП или антигистаминных препаратов, а также необходимость коррекции иммуносупрессивной терапии.

Заключение. Согласно полученным данным, применение Гам-КОВИД-Вак у больных с ИВРЗ является достаточно эффективным и безопасным. Несмотря на потенциальную опасность обострения ИВРЗ, подавляющее большинство пациентов должны быть привиты против коронавирусной инфекции, поскольку риск тяжелого течения COVID-19 и летального исхода существенно превосходит вероятность возникновения серьезных НЯ и обострения болезни. На сегодняшний день эта позиция полностью соответствует мнению ведущих экспертов международных и национальных ревматологических сообществ, что отражено в действующих рекомендациях [7–9]. Для более точной оценки влияния конкретного ИВРЗ и проводимой антиревматической терапии на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцинации Гам-КОВИД-Вак необходимы дальнейшие исследования, желательны многоцентровые.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белов БС. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):401-404.
[Belov BS. Vaccination in rheumatic diseases: an ally or an enemy? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(4):401-404 (In Russ.)].
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/>.
3. Белов БС, Муравьева НВ, Тарасова ГМ. COVID-19 и ревматология: так далеко, так близко. Медицинский совет. 2020; (8):145-143.
[Belov BS, Muravyeva NV, Tarasova GM. COVID-19 and Rheumatology: so far, so close. *Meditsinskiy sovet*. 2020;(8):135-143. (In Russ.)].
4. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):384-391. 2021 Mar;80(3):384-391. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946. Epub 2020 Oct 13.
5. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID 19 related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8.
6. Насонов ЕЛ, Белов БС, Лиля АМ и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2021;59(6):666-675.
[Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(6):666-675 (In Russ.)].
7. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):239-54.
[Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(3):239-54. (In Russ.)].
8. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Jan;75(1):E1-E16. doi: 10.1002/art.42372. Epub 2022 Nov 8.
9. Landewe RBM, Kroon FPB, Alunno A, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec;81(12):1628-1639. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006. Epub 2022 Feb 23.
10. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub 2020 Dec 30.
11. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. Epub 2020 Dec 8.
12. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8. Epub 2021 Feb 2.
13. Буланов НМ, Новиков ПИ, Гуляев СВ и др. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Клиническая фармакология и терапия. 2021;30(4):23-28.
[Bulanov NM, Novikov PI, Gulyaev SV, et al. Tolerability and safety of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2021;30(4):23-28. (In Russ.)].
14. Isnardi CA, Schneeberger EE, Kreimer JL, et al. An Argentinean cohort of patients with rheumatic and immune-mediated diseases vaccinated for SARS-CoV-2: the SAR-CoVAC Registry-protocol and preliminary data. *Clin Rheumatol*. 2022 Oct;41(10):3199-3209. doi: 10.1007/s10067-022-06253-5. Epub 2022 Jun 28.
15. Gaydukova I, Mazurov V, Inamova O, et al. COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases – results of 2,134 cases analysis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:968. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4250.
16. Cook C, Patel NJ, D'Silva KM, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 breakthrough infections among vaccinated patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb;81(2):289-291. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221326. Epub 2021 Sep 6.
17. Liew J, Gianfrancesco M, Harrison C, et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections among vaccinated individuals with rheumatic disease: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registry. *RMD Open*. 2022 Apr;8(1):e002187. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002187.
18. Patel NJ, Wang X, Fu X, et al. Factors associated with COVID-19 breakthrough infection among vaccinated patients with rheumatic diseases: A cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2023 Feb;58:152108. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152108. Epub 2022 Oct 26.
19. Hoff LS, Ravichandran N, Shinjo SK, et al. COVID-19 severity and vaccine breakthrough infections in idiopathic inflammatory myopathies, other systemic autoimmune and inflammatory diseases, and healthy controls: a multicenter cross-sectional study from the COVID-19 Vaccination in Autoimmune Diseases (COVAD) survey. *Rheumatol Int*. 2023 Jan;43(1):47-58. doi: 10.1007/s00296-022-05229-7. Epub 2022 Oct 22.
20. Papagoras C, Fragoulis GE, Zioga N, et al. Better outcomes of COVID-19 in vaccinated compared to unvaccinated patients with systemic rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul;81(7):1013-1016. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221539. Epub 2021 Nov 10.
21. Сороцкая ВН, Плахова АО, Халмурдова ББ и др. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2022;60(2):157-161.
[Sorotskaya VN, Plakhova AO, Halmuradova BB, et al. Effect of COVID-19 coronavirus infection on the course of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2022;60(2):157-161. (In Russ.)].
22. Cosatti M, D' Angelo ME, Petkovic IE, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines in patients with rheumatic diseases: data from the national registry SARS-CoVAC from Argentina. *Ann Rheum Dis* 2022;81:929. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.796.
23. Белов БС, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. Научно-практическая ревматология. 2022;60(1):21-31.
[Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022;60(1):21-31. (In Russ.)].
24. Sood A, Tran M, Murthy V, et al. Immunogenicity and Safety of SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2022 Dec 1;28(8):381-389. doi: 10.1097/RHU.0000000000001871. Epub 2022 Jun 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.05.2023/18.07.2023/23.07.2023

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 as a part of government task within a framework of the research topic №1021051503137-7.

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

Куликов А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1040-313X>

Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Тенденции в эндопротезировании крупных суставов у пациентов с ревматическими заболеваниями: опыт специализированного травматолого-ортопедического отделения

Кушнарева И.Г., Макаров М.А., Каратеев А.Е., Горелова А.И.

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

Тотальное эндопротезирование (ТЭ) коленного сустава (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов широко используется при их тяжелых структурных изменениях у больных остеоартритом (ОА) и ревматоидным артритом (РА).

Цель исследования — оценить динамику числа ТЭ КС и ТБС у пациентов с ОА и РА, находившихся на стационарном лечении в травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

Материал и методы. Проведен анализ хирургической активности травматолого-ортопедического отделения НИИР им. В.А. Насоновой за 11 лет (2012–2022 гг.).

Результаты и обсуждение. За указанный период было выполнено 2955 ТЭ КС и ТБС у 1590 — больных ОА и 1365 — РА. С 2012 г. по 2018 г. число операций, проведенных пациентам с ОА и РА, было примерно одинаковым, однако с 2019 г. отмечается значительный рост числа ТЭ при ОА. Медиана дельты (Δ) числа выполнявшихся ежегодно ТЭ КС и ТБС за 11 лет у больных ОА составила 13,5 [–17,5; 75,7], у больных РА — 2,5 [–10,25; 25,0], $p=0,032$.

Заключение. За последние 11 лет не отмечено существенной динамики числа ТЭ КС и ТБС у больных РА. В то же время число ТЭ у больных ОА статистически значимо увеличивается, что соответствует общемировой тенденции.

Ключевые слова: тотальное эндопротезирование; коленный сустав; тазобедренный сустав; остеоартрит; ревматоидный артрит; тенденции.

Контакты: Ирина Геннадьевна Кушнарева; dr.kushnareva@yandex.ru

Для ссылки: Кушнарева ИГ, Макаров МА, Каратеев АЕ, Горелова АИ. Тенденции в эндопротезировании крупных суставов у пациентов с ревматическими заболеваниями: опыт специализированного травматолого-ортопедического отделения. Современная ревматология. 2023;17(6):79–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-79-83

Trends in large joint total arthroplasty in patients with rheumatic diseases: an experience of a specialized department of traumatology and orthopedics

Kushnareva I.G., Makarov M.A., Karateev A.E., Gorelova A.I.

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

Total knee and hip arthroplasty (TKA and THA respectively) is frequently used in severe structural changes in patients with osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to evaluate the dynamics of the number of TKA of THA in patients with OA and RA treated in the Department of Traumatology and Orthopedics of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Material and methods. The analysis of 11-year period (from 2012 to 2022) of surgical activity of the Department of Traumatology and Orthopedics of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Results and discussion. Within the mentioned period, 2955 TKA and THA were performed in 1590 patients with OA and 1365 with RA. From 2012 to 2018, the number of surgeries in patients with OA and RA was approximately the same, but since 2019 there has been a significant increase in the number of total arthroplasties (TA) in OA. The median delta (Δ) of the number of TKA and THA performed annually over 11 years was 13.5 [–17.5; 75.7] in patients with OA and 2.5 [–10.25; 25.0] in patients with RA ($p=0.032$).

Conclusion. In the last 11 years there was no significant dynamics in the number of TKA and THA in patients with RA. At the same time, there is a statistically significant increase in the number of TA in patients with OA, which is in line with the global trend.

Keywords: total arthroplasty; knee; hip; osteoarthritis; rheumatoid arthritis; trends.

Contact: Irina Gennadievna Kushnareva; dr.kushnareva@yandex.ru

For reference: Kushnareva IG, Makarov MA, Karateev AE, Gorelova AI. Trends in large joint total arthroplasty in patients with rheumatic diseases: an experience of a specialized department of traumatology and orthopedic. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6): 79–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-79-83

Тотальное эндопротезирование (ТЭ) сустава – хирургическое вмешательство, позволяющее в значительной степени уменьшить боль и функциональные нарушения у пациентов с необратимыми структурными изменениями суставов. ТЭ широко применяется в терминальных стадиях остеоартрита (ОА) коленных (КС) и тазобедренных (ТБС) суставов, а также при системных ревматических заболеваниях (РЗ), таких как ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты (СпА), системная красная волчанка (СКВ) и др., при которых часто отмечается быстро прогрессирующее воспалительное или ишемическое (в том числе аваскулярный некроз) поражение крупных суставов [1–4].

В настоящее время техника ТЭ детально разработана, травматологи-ортопеды специализированных отделений имеют большой опыт подобных операций, что позволяет рассматривать данный вид хирургического лечения как рутинный метод и необходимый компонент ведения больных с РЗ. В 2019 г. (до начала пандемии COVID-19) в России было проведено 147 061 первичных операций ТЭ КС и ТБС [1].

Отношение к ТЭ при различных нозологических формах существенно различается. ОА – прогрессирующее заболевание, для которого пока не разработана эффективная патогенетическая терапия. Поэтому ТЭ рассматривается как рациональный метод лечения ОА, который следует использовать у всех пациентов с недостаточным результатом консервативной терапии и поздней рентгенологической стадией болезни. Увеличение числа качественно выполненных ТЭ КС и ТБС у больных ОА в возрасте старше 60 лет следует считать достижением системы здравоохранения [3, 4].

Иная ситуация наблюдается при РА, СпА и СКВ, для которых имеется четкая система патогенетической терапии, позволяющая добиться ремиссии или низкой воспалительной активности в соответствии с современной концепцией «Лечение до достижения цели» (Treat to Target). При системных РЗ развитие тяжелого, необратимого повреждения суставов следует рассматривать как неблагоприятный исход, связанный с плохим контролем воспалительной активности. Поэтому высокая частота ТЭ при системных РЗ – скорее, маркер недостатков в организации лечебного процесса [5, 6].

Следует также учесть, что ТЭ при ОА в целом более безопасна, чем при РА, СпА и СКВ. Хотя пациенты с ОА старше и имеют более выраженный коморбидный фон, у них реже отмечаются инфекционные и тромботические осложнения, а также необходимость в ревизионных вмешательствах [5, 6].

В серии популяционных исследований подтверждено, что в развитых странах прослеживается четкая тенденция к повышению частоты ТЭ при ОА и к ее снижению при системных РЗ, особенно при РА. У пациентов с РА эта тенденция стала особенно заметна после внедрения в практику такого эффективного средства патогенетической терапии, как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [6–8].

Цель исследования – оценка динамики числа ТЭ КС и ТБС, по данным специализированного центра.

Материал и методы. Проведен анализ работы травматолого-ортопедического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) за 11 лет – с 2012 по 2022 г. Оценивалось ежегодное число ТЭ КС и ТБС, выполненных пациентам с ОА и РА. Показаниями для проведения данного вида хирургического вмешательства являлись интенсивная боль, стойкие функциональные нарушения и выраженные структурные изменения суставов при неэффективности консервативной терапии.

Материал для настоящего исследования был получен в ходе ретроспективного анализа данных, внесенных в систему учета госпитализаций НИИР им. В.А. Насоновой. Информация о характере операции содержалась в выписках из истории болезни и протоколах хирургического вмешательства.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице. Общее число пациентов, перенесших ТЭ КС или ТБС, составило 2955. Число операций, проведенных пациентам с ОА и РА, оказалось примерно сопоставимым: 1590 и 1365 соответственно. Пациенты с ОА были старше, чем больные РА ($p < 0,001$). Преобладали пациенты женского пола, однако соотношение женщин и мужчин среди перенесших ТЭ при РА было существенно выше ($p < 0,001$).

Ретроспективная оценка общей частоты ТЭ КС или ТБС не требовала раскрытия и анализа личных данных пациентов.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы SPSS 23.0. Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. Количественные параметры с нормальным распределением представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), при отсутствии нормального распределения – в виде медианы с интерквартильным интервалом ($Me [25\text{-й}; 75\text{-й перцентили}]$). Качественные показатели выражали в абсолютных цифрах и их частоты – в процентах. При оценке полученных результатов использовали критерий χ^2 Пирсона (анализ таблиц сопряженности) и непарный t -критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Суммарное число ТЭ КС и ТБС в разные годы колебалось от 161 до 342. В целом отмечалась тенденция к увеличению числа данного вида хирургических вмешательств, проводимых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Так, если в 2012 г. было выполнено 239 ТЭ, то в 2022 г. – уже 340.

Соотношение числа операций у больных ОА и РА в среднем составляло 1,15:1. С 2013 по 2018 г. частота ТЭ у больных ОА и РА было примерно сопоставимой, однако с 2019 г. отмечается четкая тенденция к ее увеличению при ОА. Так, в 2021 и 2022 гг. соотношение числа ТЭ у больных ОА и РА равнялось 1,7:1 и 1,93:1 (рис. 1). Медиана дельты (Δ) числа ТЭ КС и ТБС, которые ежегодно выполнялись у

Характеристика пациентов Characteristics of patients

Диагноз	Число больных, n	Женщины : мужчины, %	Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	ТЭ КС, %	ТЭ ТБС, %
ОА	1590	65,3:34,7	61,4 \pm 9,5	64,4	60,3
РА	1365	83,8:16,2	53,4 \pm 13,5	35,6	39,7

больных ОА, достигала 13,5 [-17,5; 75,7], у больных РА – 2,5 [-10,25; 25,0], $p=0,032$.

До 2019 г. число ТЭ КС было выше у пациентов с РА (соотношение 1,5–2,3:1), однако с 2020 г. этот показатель у пациентов с РА и ОА практически сравнялся (рис. 2). У больных ОА прослеживалась также отчетливая тенденция к нарастанию числа ТЭ ТБС, что стало особенно заметно в последние годы: в 2022 г. соотношение числа ТЭ ТБС у пациентов с ОА и РА достигло 2,1:1 (рис. 3).

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о нарастании частоты ТЭ КС и ТБС у пациентов с ОА, что говорит о явном повышении хирургической активности при этом заболевании. Суммарное число операций у больных РА за последние 11 лет в нашем институте значимо не изменилось. Необходимо учесть, что травматолого-ортопедическое отделение НИИР им. В.А. Насоновой специализируется на проведении ортопедических вмешательств у пациентов с системными РЗ. Многие больные РА направляются в нашу клинику специально для проведения ТЭ КС или ТБС, поэтому динамика числа этих операций может не отражать истинного изменения частоты ТЭ при РА в России.

Согласно данным серии исследований, проведенных в разных странах мира, отмечается четкая тенденция к снижению числа ТЭ КС и ТБС у больных РА, что определяется совершенствованием лечения этого заболевания. Напротив, частота использования ортопедических операций у пациентов с ОА значимо нарастает. Так, отчетливую тенденцию к снижению числа ТЭ КС и ТБС у больных РА, связанную с внедрением в практику более эффективных методов патогенетической терапии, демонстрирует масштабная работа канадских ученых V.Y. Zhou и соавт. [9]. Авторы представили анализ числа операций, проведенных 60 227 больным РА и 288 260 больным ОА в 1995–2001 гг. и 2003–2007 гг. Между этими периодами у пациентов с РА отмечалось статистически значимое снижение частоты ТЭ КС и ТБС (на 12,6% и 26,9% соответственно; $p<0,05$), в то время как у больных ОА прослеживался отчетливый рост числа этих операций (на 16,6% и 11,7% соответственно; $p<0,05$).

Еще более значимую тенденцию наблюдали К.К. Tung и соавт. [10], оценившие динамику числа ортопедических операций на Тайване с 2000 по 2013 г. (всего 168 457 ТЭ КС и 64 543 ТЭ ТБС). Было показано, что за 14 лет число ТЭ КС и ТЭ ТБС у пациентов с РА снизилось на 49,0% и 41,5%, а в общей популяции – увеличилось на 131,0% и 25,0% соответственно.

Японские авторы S. Asai и соавт. [11] проследили динамику числа ТЭ КС и ТБС у больных ОА и РА за 15 лет (с 2004 по 2018 г.). За этот период было проведено 1406 ТЭ КС и 1362 ТЭ ТБС. Было показано, что число таких операций статистически значимо снижалось у больных РА и повышалось у больных ОА ($p=0,001$ и $p=0,012$ соответственно для ТЭ КС и ТЭ ТБС при РА и $p<0,001$ для обеих локализаций при ОА). Снижение числа операций у больных РА четко соотносилось с более активной тактикой лечения этого заболевания, в частности с внедрением в практику ГИБП.

Весьма показательна работа датских ученых R.L. Cordtz и соавт. [12], которые сравнили частоту ТЭ КС и ТЭ ТБС у 34 404 больных РА и 297 916 пациентов без этого заболевания за 1996–2001 гг. (до «эры ГИБП») и 2003–2007 гг. (начало активного применения ГИБП). В 1996 г. число ТЭ КС и ТЭ

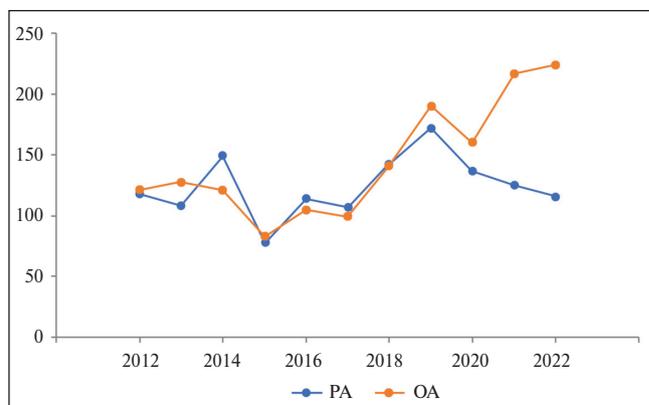


Рис. 1. Динамика числа ТЭ КС и ТБС у пациентов с ОА и РА за 11 лет (2012–2022 гг.)

Fig. 1. Dynamics of the number of TKA and THA in patients with OA and RA over 11-year period (2012–2022)

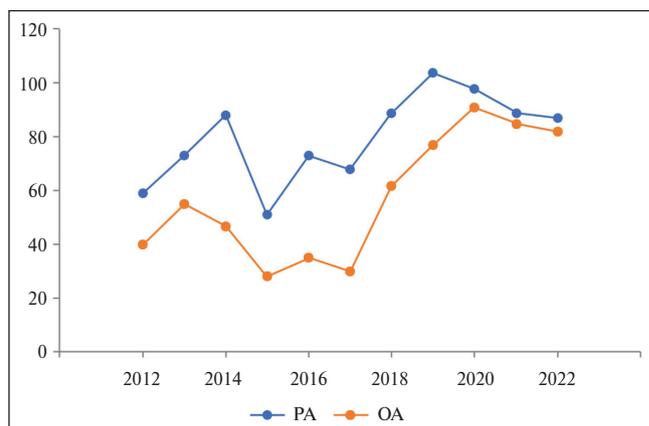


Рис. 2. Динамика числа ТЭ КС у пациентов с ОА и РА за 11 лет (2012–2022 гг.)

Fig. 2. Dynamics of the number of TKA in patients with OA and RA over 11-year period (2012–2022)

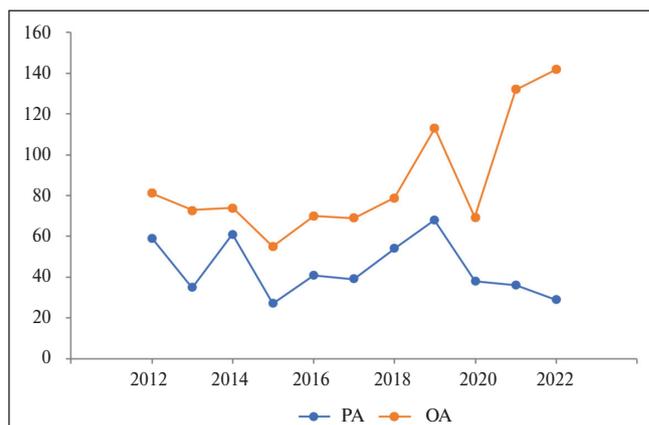


Рис. 3. Динамика числа ТЭ ТБС у пациентов с ОА и РА за 11 лет (2012–2022 гг.)

Fig. 3. Dynamics of the number of THA in patients with OA and RA over 11-year period (2012–2022)

ТБС у больных РА составляло 5,87 и 8,72 на 1000 пациентов/лет, в контроле — 0,42 и 2,89 на 1000 пациентов/лет соответственно. С 2003 г. у больных РА число ТЭ КС в среднем снижалось на 0,2 в год, число ТЭ ТБС — на 0,36, а в группе контроля — повышалось на 0,08 и 0,02 в год соответственно.

Американские исследователи J.A. Singh и D.G. Lewallen [13], изучив динамику числа ТЭ КС (n=7229) в 1993–1995 гг. и 2002–2005 гг., показали статистически значимое снижение частоты этих операций у пациентов с РА и другими воспалительными артритами — с 6,4 до 1,5% (p<0,001).

Ученые из Испании М. Рена и соавт. [14] оценили изменение числа ТЭ КС и ТЭ ТБС соответственно у 8709 и 9006 больных РА с 1999 по 2015 г. В среднем отмечалась тенденция к росту числа операций: если в 1999 г. их было проведено 372 и 382, то в 2015 г. — уже 654 и 559 соответственно. Однако эта тенденция была связана с изменением возраста пациентов:

за время наблюдения произошло явное снижение числа операций у пациентов моложе 60 лет и его повышение у больных старше 60 лет.

При этом имеется явная тенденция к общему увеличению числа ТЭ КС и ТЭ ТБС в развитых странах [3, 4]. Так, F.H. Nham и соавт. [15], оценившие динамику числа ТЭ КС в США (всего 5 901 057 операций), пришли к выводу, что с 2006 по 2014 г. оно возросло на 41,9%. Аналогично, по данным анализа I. Patel и соавт. [16], обобщивших сведения о 2 838 742 ТЭ ТБС, проведенных в США, с 2006 по 2014 г. число этих операций возросло на 69,5%.

Заключение. Таким образом, увеличение числа ТЭ КС и ТЭ ТБС в нашем институте является отражением общемировой тенденции. Сохранение высокой хирургической активности при РА следует считать особенностью нашего медицинского центра, в котором сконцентрированы наиболее тяжелые пациенты с этим заболеванием.

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

1. Серeda AP, Kochish AA, Cherny AA и др. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(3):84-93. [Sereda AP, Kochish AA, Cherny AA, et al. Epidemiology of Hip And Knee Arthroplasty and Periprosthetic Joint Infection in Russian Federation. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2021;27(3):84-93. (In Russ.)].
2. Шубняков ИИ, Риahi A, Денисов АО, и др. Основные тренды в эндопротезировании тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена с 2007 по 2020 г. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(3):119-142. [Shubnyakov II, Riahi A, Denisov AO, et al. The Main Trends in Hip Arthroplasty Based on the Data in the Vreden's Arthroplasty Register from 2007 to 2020. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2021;27(3):119-142. (In Russ.)].
3. Price AJ, Alvand A, Troelsen A, et al. Knee replacement. *Lancet*. 2018 Nov 3; 392(10158):1672-1682. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32344-4.
4. Ferguson RJ, Palmer AJ, Taylor A, et al. Hip replacement. *Lancet*. 2018 Nov 3; 392(10158):1662-1671. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31777-X.
5. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Sep;74(9):1399-1408. doi: 10.1002/acr.24893. Epub 2022 Jun 19.
6. Chang YS, Chen JH, Lin TM, et al. Effects of biologics on reducing the risks of total knee replacement and total hip replacement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5;61(5):1849-1856. doi: 10.1093/rheumatology/keab671.
7. Kurdi AJ, Voss BA, Tzeng TH, et al. Rheumatoid Arthritis vs Osteoarthritis: Comparison of Demographics and Trends of Joint Replacement Data from the Nationwide Inpatient Sample. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2018 Jul;47(7). doi: 10.12788/ajo.2018.0050.
8. Young BL, Watson SL, Perez JL, et al. Trends in Joint Replacement Surgery in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2018 Feb;45(2):158-164. doi: 10.3899/jrheum.170001. Epub 2017 Dec 1.
9. Zhou VY, Lacaille D, Lu N, et al. Has the incidence of total joint arthroplasty in rheumatoid arthritis decreased in the era of biologics use? A population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5;61(5):1819-1830. doi: 10.1093/rheumatology/keab643.
10. Tung KK, Lee YH, Lin CC, et al. Opposing Trends in Total Knee and Hip Arthroplasties for Patients With Rheumatoid Arthritis vs. the General Population-A 14-Year Retrospective Study in Taiwan. *Front Med (Lansanne)*. 2021 Apr 20;8:640275. doi: 10.3389/fmed.2021.640275.
11. Asai S, Takemoto T, Takahashi N, et al. Fifteen-year trends in the number and age of patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee and hip arthroplasty: A comparison study with osteoarthritis. *Mod Rheumatol*. 2021 May;31(3):768-771. doi: 10.1080/14397595.2020.1812794. Epub 2020 Sep 7.
12. Cordtz RL, Hawley S, Prieto-Alhambra D, et al. Incidence of hip and knee replacement in patients with rheumatoid arthritis following the introduction of biological DMARDs: an interrupted time-series analysis using nationwide Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):684-689. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212424. Epub 2017 Dec 15.
13. Singh JA, Lewallen DG. Time trends in the characteristics of patients undergoing primary total knee arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jun;66(6):897-906. doi: 10.1002/acr.22233.
14. Pena M, Quiros-Donate J, Perez Fernandez E, et al. Orthopedic Surgery in Rheumatoid Arthritis: Results from the Spanish National Registry of Hospitalized Patients over 17 Years. *J Rheumatol*. 2020 Mar;47(3):341-348. doi: 10.3899/jrheum.190182. Epub 2019 Jun 15.
15. Nham FH, Patel I, Zalikha AK, El-Othmani MM. Epidemiology of primary and revision total knee arthroplasty: analysis of demographics, comorbidities and outcomes from the national inpatient sample. *Arthroplasty*. 2023 Apr 2;5(1):18. doi: 10.1186/s42836-023-00175-6.
16. Patel I, Nham F, Zalikha AK, El-Othmani MM. Epidemiology of total hip arthroplasty: demographics, comorbidities and outcomes. *Arthroplasty*. 2023 Jan 3;5(1):2. doi: 10.1186/s42836-022-00156-1.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.06.2023/02.09.2023/13.09.2023

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.

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

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-56267404>

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

Горелова А.И. <https://orcid.org/0009-0009-5068-3536>

Оценка влияния курса терапии инъекционной формой хондроитина сульфата на длительность ремиссии и качество жизни у пациентов с остеоартритом

Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Алексеева О.Г., Шахраманова Е.Л.,
Потапова А.С., Глухова С.И., Зоткин Е.Г.

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

Обеспечение пролонгированного эффекта терапии и ее безопасности – важные задачи ведения пациентов с остеоартритом (ОА). Парентеральные формы хондроитина сульфата (ХС), используемые для базисной терапии ОА, характеризуются доказанной эффективностью и безопасностью и по сравнению с пероральными формами обладают большей биодоступностью, более быстрым наступлением симптом-модифицирующего эффекта и сохранением более стойкой ремиссии, что может значительно улучшить качество жизни пациентов.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность двухмесячного курса терапии инъекционным ХС, а также продолжительность сохранения положительной динамики после окончания лечения у пациентов с ОА коленных суставов (КС).

Материал и методы. В открытое проспективное наблюдательное исследование включено 35 больных (преимущественно женщины) 50–75 лет с ОА КС II–III стадии. Всем пациентам был назначен курс терапии раствором ХС (Мукосат® раствор) внутримышечно, первые 3 инъекции по 1 мл, далее по 2 мл через день (всего 25 инъекций). С помощью стандартных индексов и опросников оценивались основные клинические показатели исходно и в динамике (через 14, 30, 60 дней, 5 и 8 мес после начала лечения), а также результаты УЗИ КС исходно и при завершении терапии.

Результаты и обсуждение. Статистически значимое уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) отмечено через 14 дней после начала терапии, а через 2 мес у 94% пациентов значимо уменьшились боль в КС по ВАШ, индекс Лекена, индекс WOMAC (общий счет и компоненты). Отмечено значимое улучшение параметров KOOS и качества жизни по EQ-5D-3L. Отсутствие или слабая выраженность боли (ВАШ ≤40 мм) зарегистрированы в 54% случаев. Количество пациентов, нуждавшихся в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сократилось в 3 раза, в эпизодическом их приеме – в 5 раз. Статистически значимо уменьшились толщина синовиальной оболочки КС, а также число пациентов с признаками синовита. Через 3 и 6 мес после окончания терапии у большинства пациентов (60%) сохранялись незначительная выраженность боли (≤40 мм по ВАШ) и существенно меньшая по сравнению с исходной потребностью в НПВП. Переносимость инъекционного препарата ХС была хорошей, нежелательных лекарственных реакций не выявлено.

Заключение. Показаны не только безопасность и эффективность инъекционного ХС при ОА, но и длительное сохранение клинического эффекта (6 мес после окончания терапии) у большинства пациентов на фоне низкой потребности в НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; боль; индекс Лекена; индекс WOMAC; индекс KOOS; инъекционный хондроитин сульфат (Мукосат® раствор).

Контакты: Полина Сергеевна Коваленко; polina_dydykina@mail.ru

Для ссылки: Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Алексеева ОГ, Шахраманова ЕЛ, Потапова АС, Глухова СИ, Зоткин ЕГ. Оценка влияния курса терапии инъекционной формой хондроитина сульфата на длительность ремиссии и качество жизни у пациентов с остеоартритом. Современная ревматология. 2023;17(6):84–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-84-91

Evaluation of the impact of a course of therapy with an injectable form of chondroitin sulfate on the duration of remission and quality of life in patients with osteoarthritis ***Kovalenko P.S., Dydykina I.S., Alekseeva O.G., Shakhramanova E.L., Potapova A.S., Glukhova S.I., Zotkin E.G.***

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

Ensuring a long-lasting effect of the therapy and its safety are important tasks in the treatment of patients with osteoarthritis (OA). Parenteral forms of chondroitin sulfate (CS) used for the background therapy of OA are characterized by proven efficacy and safety and, compared to oral forms, have greater bioavailability, faster onset of symptom-modifying effect and maintenance of more stable remission, which can significantly improve patients' quality of life.

Objective: to evaluate the clinical efficacy and safety of two-month therapy with injectable CS and the duration of positive dynamics after the end of treatment in patients with knee OA (KOA).

Material and methods. The open prospective observational study involved 35 patients (mainly women) aged 50–75 years with stage II–III KOA. All patients were prescribed intramuscular therapy with a CS solution (Mucosat® solution), with the first three injections of 1 ml, followed by 2 ml every second day (25 injections in total). Standard indices and questionnaires were used to assess the main clinical indicators at baseline and over time (14, 30, 60 days, 5 and 8 months after the start of treatment), as well as the results of ultrasound examination of the knee at baseline and at the end of treatment.

Results and discussion. 14 days after the start of therapy, a statistically significant decrease in pain was observed applying the visual analogue scale (VAS), and after 2 months, 94% of patients had a significant decrease in knee pain according to VAS, Lequesne index and WOMAC index (total score and components). The KOOS parameters and quality of life according to EQ-5D-3L improved significantly. There was no pain or only minor pain (VAS ≤40 mm) in 54% of patients. The number of patients who had to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) constantly fell threefold, while occasional use fell fivefold. The thickness of the synovial membrane of the knee joint and the number of patients with signs of synovitis decreased significantly. At 3 and 6 months after the end of therapy, most patients (60%) still had minor pain (≤40 mm according to VAS) and a significantly lower need for NSAIDs compared to baseline. The injectable CS was well tolerated and no adverse drug events were noted.

Conclusion. We demonstrated both safety and efficacy and long-term maintenance of the clinical effect (6 months after the end of therapy) of injectable CS in the majority of OA patients, against the background of a low need for NSAIDs.

Keywords: osteoarthritis of the knee joints; pain; Lequesne index; WOMAC index; KOOS index; injectable chondroitin sulfate (Mucosat® solution).

Contact: Polina Sergeevna Kovalenko; polina_dydykina@mail.ru

For reference: Kovalenko PS, Dydykina IS, Alekseeva OG, Shakhramanova EL, Potapova AS, Glukhova SI, Zotkin EG. Evaluation of the impact of a course of therapy with an injectable form of chondroitin sulfate on the duration of remission and quality of life in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):84–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-84-91

Остеоартритом (ОА) страдает около 7% населения планеты (более 500 млн), преимущественно женщины [1]. С 1990 по 2019 г. число пациентов с ОА увеличилось на 48%. По данным на 2019 г., ОА занимает 15-е место среди основных хронических неинфекционных заболеваний человека, определяющих высокое бремя болезни, рассчитанное по количеству лет, прожитых с нарушением трудоспособности. Этот показатель неуклонно растет, причем не только в странах с высоким социально-демографическим индексом [1]. В Российской Федерации, согласно официальной статистике, около 4 млн больных ОА, что составляет примерно 2,9% взрослого населения. Однако, как показывают эпидемиологические исследования, число таких больных значительно выше – до 15 млн человек [2].

Комплексный подход к лечению ОА включает применение широкого круга нефармакологических методов и медикаментозных средств, среди которых особое место занимают препараты хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС). Используются также препараты для локальной инъекционной терапии ОА (внутриуставные инъекции глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты, многокомпонентных биорегуляционных препаратов), антидепрессанты, на поздних стадиях широко применяются хирургические методы лечения [3, 4].

ХС – один из наиболее изученных препаратов для терапии ОА, который обладает симптом- и структурно-модифицирующими свойствами, способствует активации синтеза протеогликанов, уменьшению выраженности воспаления в синовиальной оболочке (СО) за счет снижения активности простагландинов и ферментов, уменьшает боль [5]. Воспаление СО является частым, а в некоторых случаях – единственным клиническим проявлением ОА, а его выраженность коррелирует с тяжестью симптомов ОА [6].

Противовоспалительные свойства ХС реализуются через мембранные рецепторы хондроцитов CD44, TOLL-подобные рецепторы (TLR4) и молекулы межклеточной адгезии типа 1 (ICAM1). Связываясь с рецептором CD44, ХС может моду-

лировать воспалительные реакции, блокируя провоспалительные сигнальные пути NF-κB и активность таргетных генов ADAMTS, матриксных металлопротеиназ, интерлейкина 1β и iNOS. ХС увеличивает экспрессию трансформирующего фактора роста β1, который способствует синтезу гиалуроновой кислоты и коллагена II типа [7]. Кроме того, ХС снижает ангиогенез в синовиальной и хрящевой ткани [8] и влияет на субхондральную кость, уменьшая ее резорбцию посредством повышения уровня остеопротегерина (ОПГ) и подавления экспрессии генов RANK, тем самым увеличивая экспрессию ОПГ/RANK [9].

Согласно опубликованным данным, пероральные формы ХС и ГС имеют невысокую биодоступность (в среднем 10–25%) [10]. В Российской Федерации зарегистрированы парентеральные формы ХС, которые обладают высокой биодоступностью и оказывают быстрое симптом-модифицирующее действие, их эффективность доказана в рандомизированных клинических исследованиях. В соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России [11, 12], при ОА ХС следует использовать внутримышечно в дозе 100–200 мг/сут через день, при этом клинический эффект (уменьшение боли, улучшение функции суставов и качества жизни) отмечается уже после 7–11 инъекций, а общая продолжительность курса лечения должна составлять 25–30 инъекций для достижения и сохранения более качественной ремиссии на протяжении до 6 мес. Наступление клинического эффекта в более ранние сроки и его пролонгация на длительное время могут значительно улучшить качество жизни пациентов с ОА.

В основе производства ХС фармацевтического качества лежат высокотехнологичные процессы, обеспечивающие наибольшую степень его очистки от белков и токсичных микроэлементов. В Европейской фармакопее за эталонный субстрат для производства ХС принята субстанция, полученная из трахеи крупного рогатого скота производства компании Bioiberica (Испания), содержащая оптимальное соотношение хондроитина-4-сульфата и хондроитина-6-сульфата (61% к

34%), что важно для сохранения фармакологической активности. Процесс производства данной субстанции способствует минимизации структурных модификаций (чрезмерной фрагментации) ХС и сохранению его биологических эффектов [13–15]. Эта субстанция используется для производства инъекционного раствора оригинального препарата ХС (Мукосат® раствор), который был разработан в 1992 г. и уже более 30 лет успешно применяется при ОА. Способ производства препарата и способ приготовления инъекционной формы ХС защищены патентами [16]. Запатентованная вязкость, составляющая 0,01–0,05 м³/кг, соответствует нормам Европейской фармакопеи и обеспечивает терапевтический эффект при снижении риска нежелательных постинъекционных реакций [17–18].

Возможности применения ХС для парентерального введения у пациентов с ОА в гериатрической практике представлены в обзоре Е.Г. Зоткина и соавт. [19]. Клинические достоинства инъекционного ХС, в том числе его безопасность, обсуждаются в работах И.С. Дыдыкиной и соавт. [6, 20].

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность двухмесячного курса терапии инъекционным ХС (Мукосат® раствор), а также продолжительность сохранения положительной динамики после окончания лечения у пациентов с ОА коленных суставов (КС).

Материал и методы. В открытое проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включено 32 женщины и 3 мужчины в возрасте от 50 до 75 лет (в среднем 63,0±7,4 года) с ОА КС. У 25 (71,4%) из них была II, у 10 (28,6%) – III рентгенологическая стадия ОА. Хирургическое лечение не требовалось ни одному из больных. При включении в исследование 28 (80%) пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с разной периодичностью: 11 (31%) – постоянно (более 3 раз в неделю), 17 (48%) – эпизодически.

Пациентов отбирали для исследования на базе консультативно-диагностического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой.

Критерии включения: пациенты с болью в КС ≥40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 100 мм) и суммарным алгофункциональным индексом Лекена ≥4 балла, подписавшие форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: пациенты, получавшие в течение предшествующих 3 мес симптоматические препараты замедленного действия, гиалуроновую кислоту или PRP-терапию; использовавшие в течение последнего месяца глюкокортикоиды внутрисуставно; имевшие ОА другой локализации; применявшие антикоагулянты прямого и непрямого действия;

имевшие противопоказания, указанные в инструкции изучаемого препарата, а также соматические заболевания в стадии декомпенсации.

У всех пациентов проводилась общая оценка состояния здоровья по ВАШ, определялись индексы Лекена, WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) и KOOS (Knee Injury And Osteoarthritis Outcome Score), качество жизни по EQ-5D-3L, выполнялись рентгенография и УЗИ КС (исходно и в динамике), биохимический анализ крови.

УЗИ КС проводил сертифицированный специалист по ультразвуковой диагностике на аппарате экспертного класса с использованием многочастотного линейного датчика (10–18 МГц) с техникой энергетического доплера (ЭД). УЗИ-признаками синовита считались: наличие внутрисуставного выпота и увеличение толщины СО >3 мм в режиме серой шкалы (В-режим) и гиперваскуляризация СО в режиме ЭД в соответствии с критериями OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials). Также выполнялась полуколичественная оценка синовита в зависимости от выраженности пролиферации СО и наличия выпота в баллах (от 0 до 3).

Все пациенты были обследованы до (визит 1), через 14 (визит 2), 30 (визит 3), 60 (визит 4) дней, 5 (визит 5) и 8 (визит 6) мес после начала терапии ХС. Визит 4 соответствовал завершению курса терапии (25 инъекций).

Все пациенты получали по показаниям НПВП в стандартных терапевтических дозах и ХС по схеме: первые 3 инъекции по 1 мл, далее по 2 мл через день (всего 25 инъекций).

Статистическая обработка выполнена с помощью приложения Microsoft Excel и программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США) с использованием методов параметрического и непараметрического анализа, включая χ^2 -критерий Пирсона, парный и непарный t-критерии Стьюдента. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Для определения взаимного влияния показателей выполняли корреляционный анализ по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все 35 пациентов завершили двухмесячный курс терапии инъекционным ХС. Положительная динамика основных показателей наблюдалась с 14-го дня терапии, а через 1 и 2 мес после начала лечения зафиксировано прогрессивное улучшение всех показателей. После окончания лечения боль по ВАШ и общий счет WOMAC статистически значимо снизились у 33 (94%) пациентов в среднем до 43,3±13,5 мм и 22,0±13,2 балла соответственно. 19 (54%) больных указали на отсутствие или слабую выраженность боли (≤40 мм по ВАШ). У 31 (88%) пациента отмечено уменьшение показателей WOMAC боль и WOMAC функция, а у 24 (68%) – WOMAC

Таблица 1. Динамика боли по ВАШ, индекса Лекена и качества жизни по EQ-5D-3L у пациентов с ОА КС, $M \pm \sigma$ (n=35)
Table 1. Dynamics of pain according to VAS, Lequesne index and quality of life according to EQ-5D-3L in patients with knee OA, $M \pm \sigma$ (n=35)

Показатель	Исходно	Через 14 дней	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 5 мес	Через 8 мес
Боль по ВАШ, мм	63,6±10,8	59,4±11,8*	50,4±12,6*	43,3±13,5*	41,8±16,3*	43,3±16,9*
Индекс Лекена, баллы	9,3±2,2	8,6±2,3	6,6±2,0*	5,4±2,3*	4,8±2,8*	4,8±3,1*
EQ-5D-3L, баллы	0,54±0,22	0,57±0,23*	0,63±0,23*	0,66±0,18*	0,74±0,17*	0,72±0,14*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

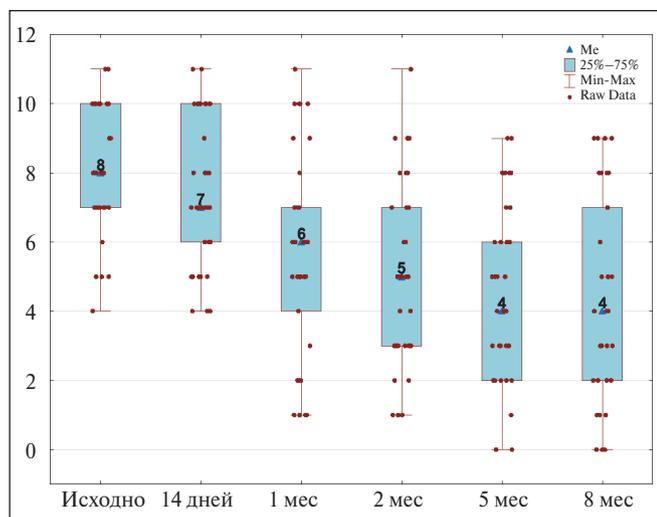


Рис. 1. Динамика боли по WOMAC (n=35). Здесь и на рис. 4–7: $p < 0,05$ для всех визитов по сравнению с исходными значениями
Fig. 1. Dynamics of pain according to WOMAC (n=35). Here and in Fig. 4–7: $p < 0.05$ for all visits compared to baseline values

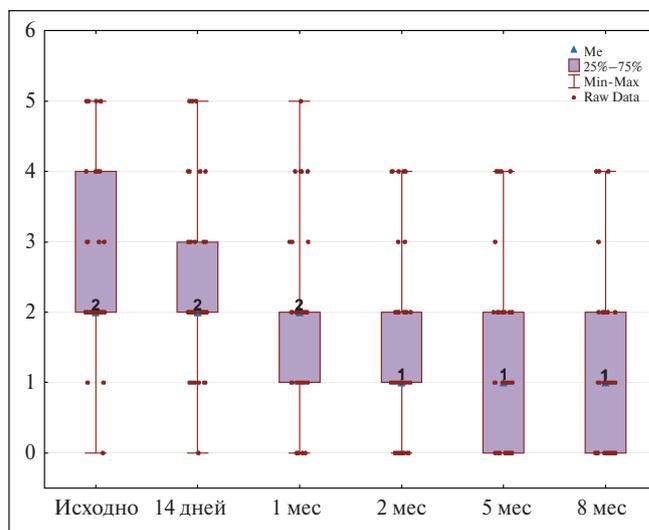


Рис. 2. Динамика скованности по WOMAC (n=35). Здесь и на рис. 3, 8 и 9: $p < 0,05$ для всех визитов, кроме визита 1 (14 дней), по сравнению с исходными значениями
Fig. 2. Dynamics of stiffness according to WOMAC (n=35). Here and in Fig. 3, 8 and 9: $p < 0.05$ for all visits except visit 1 (14 days), compared to baseline values

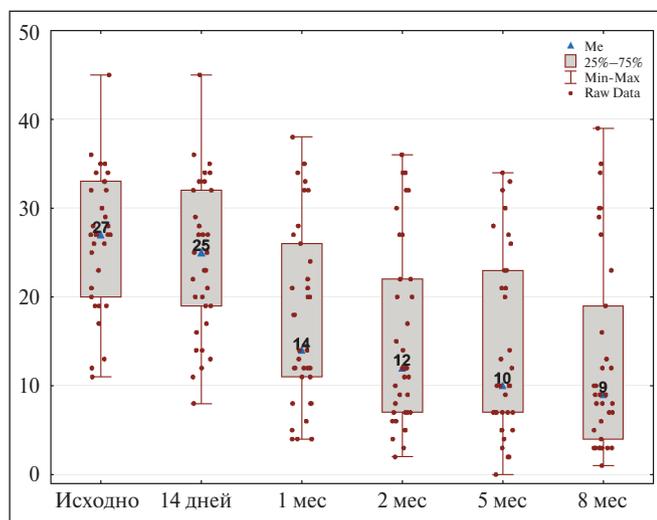


Рис. 3. Динамика функционального статуса по WOMAC (n=35)
Fig. 3. Dynamics of functional status according to WOMAC (n=35)

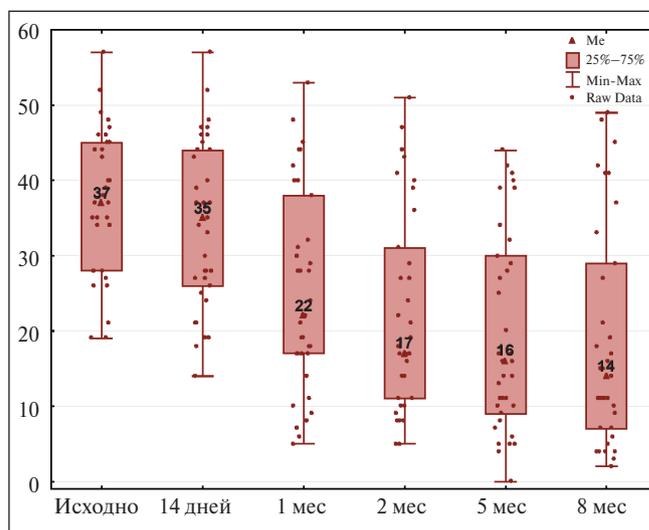


Рис. 4. Динамика индекса WOMAC общий (n=35)
Fig. 4. Dynamics of the WOMAC index (Total) (n=35)

скованность. Зарегистрировано статистически значимое улучшение всех показателей по опроснику KOOS. Индекс EQ-5D-3L значимо увеличился по сравнению с исходным параметром (в среднем с $0,54 \pm 0,22$ до $0,66 \pm 0,18$). К визитам 5 и 6 (после завершения терапии) сохранялось значимое улучшение основных показателей по сравнению с их исходным уровнем (табл. 1, рис. 1–9). Для таких параметров, как боль по ВАШ, WOMAC боль, WOMAC общий, а также симптомы, боль, сложность выполнения ежедневных бытовых действий по KOOS, качество жизни по EQ-5D-3L, отмечено статистически значимое улучшение по сравнению с исходными данными после 14 дней терапии, для остальных показателей – после 30 дней терапии (визит 2).

Через 3 мес после завершения терапии инъекционной формой ХС (визит 5) эффект сохранялся (боль по ВАШ

была значимо меньше исходной), при этом количество пациентов, не испытывавших боли, или со слабой болью (≤ 40 мм по ВАШ) увеличилось до 21 (60%) по сравнению с визитом 4.

Через 6 мес после завершения терапии инъекционной формой ХС (визит 6) выраженность боли по ВАШ была сопоставима с таковой на момент визита 4, оставаясь значимо ниже исходного показателя. Количество пациентов с уровнем боли ≤ 40 мм по ВАШ было таким же, как и при визите 5, – 21 (60%; рис. 10).

Динамика показателей УЗИ КС. Наличие синовита при УЗИ подтверждено у 34 (97,1%) больных. Толщина СО > 3 мм выявлена у 15 (42,9%) пациентов в правом КС и у 10 (28,6%) в левом КС. После лечения толщина СО значимо уменьшилась с $2,7 \pm 1,1$ до $2,4 \pm 1,0$ мм в правом КС и с $2,3 \pm 1,1$

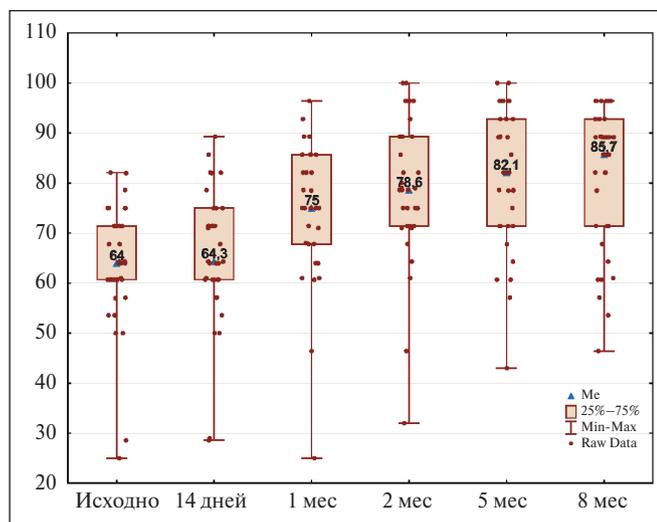


Рис. 5. Динамика симптомов по KOOS (n=35)
Fig. 5. Dynamics of symptoms according to KOOS (n=35)

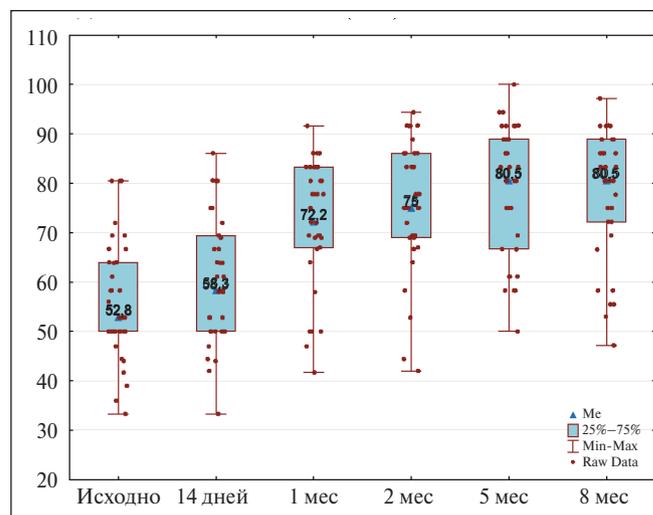


Рис. 6. Динамика боли по KOOS (n=35)
Fig. 6. Pain dynamics according to KOOS (n=35)

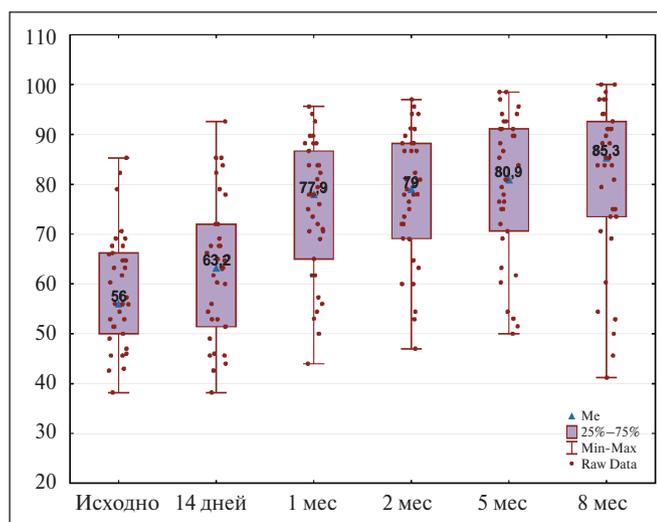


Рис. 7. Динамика сложности выполнения ежедневных бытовых действий по KOOS (n=35)
Fig. 7. Dynamics of difficulties in carrying out everyday household activities according to KOOS (n=35)

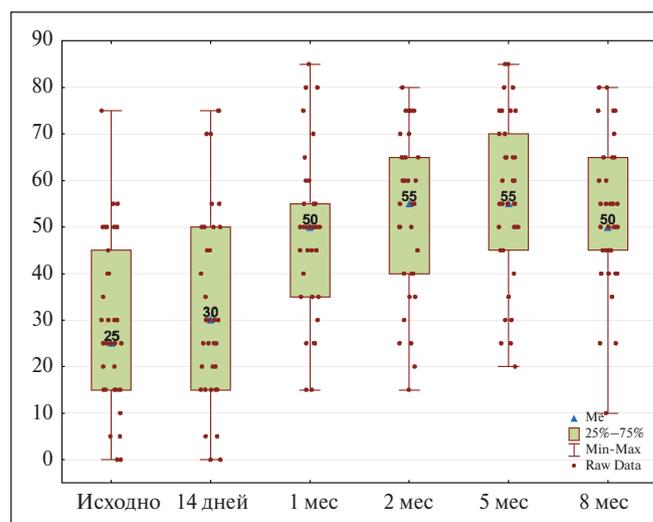


Рис. 8. Динамика показателя спорт и активность по KOOS (n=35)
Fig. 8. Dynamics of sports and activity indicator according to KOOS (n=35)

до $2,1 \pm 1,0$ мм в левом КС ($p < 0,05$). Число пациентов с толщиной СО правого КС > 3 мм сократилось с 15 (42,8%) до 10 (28,6%; $p < 0,05$), с толщиной СО левого КС > 3 мм — с 10 (28,6%) до 8 (22,8%; табл. 2).

Таблица 2. Изменение толщины СО по данным УЗИ после 2 мес наблюдения (n=35)
Table 2. Change in synovial thickness according to ultrasound after 2 months of observation (n=35)

Показатель	Исходно	Через 2 мес
Толщина СО мм, $M \pm \sigma$ (min-max):		
правый КС	$2,7 \pm 1,1$ (1,0–5,0)	$2,4 \pm 1,0^*$ (1,0–4,7)
левый КС	$2,3 \pm 1,1$ (1,0–4,6)	$2,1 \pm 1,0^*$ (1,0–4,6)
Толщина СО > 3 мм, n (%):		
правый КС	15 (42,8)	10 (28,6)*
левый КС	10 (28,6)	8 (22,8)

* $p < 0,001$.

Потребность в приеме НПВП. Количество пациентов, принимавших НПВП постоянно или по требованию, к концу 2-го месяца лечения уменьшилось с 28 (80%) до 12 (34%; $p < 0,05$). На момент визитов 5 и 6 число пациентов, нуждавшихся в приеме НПВП, также было меньше по сравнению с исходным значением: 14 (40%) и 19 (54%) соответственно (рис. 11).

Только 1 (3%) из 11 (31%) пациентов, изначально нуждавшихся в постоянном приеме НПВП, продолжал их принимать постоянно после завершения курса лечения. Перешли на эпизодический прием НПВП 8 (23%) больных и полностью отказались от них 2 (6%). В дальнейшем (визиты 5 и 6) НПВП

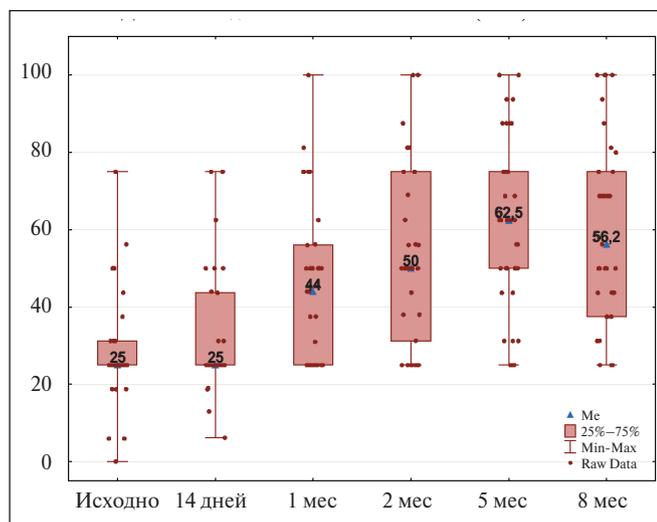


Рис. 9. Динамика качества жизни по KOOS (n=35)
Fig. 9. Dynamics of quality of life according to KOOS (n=35)

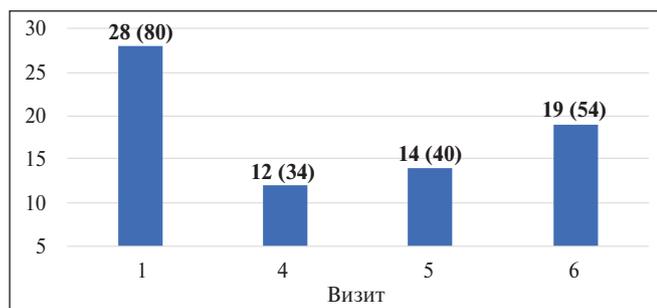


Рис. 11. Количество пациентов, нуждавшихся в приеме НПВП (n=35), n (%). Здесь и на рис. 12, 13: p<0,05 по сравнению с исходным значением

Fig. 11. Number of patients who had NSAIDs (n=35), n (%). Here and in Fig. 12, 13: p<0.05 compared to the baseline value

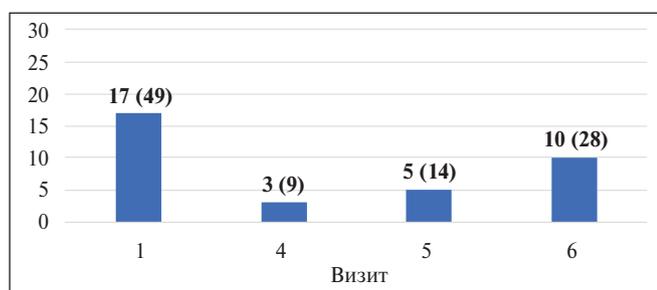


Рис. 13. Количество пациентов, эпизодически принимавших НПВП (n=35), n (%)

Fig. 13. Number of patients who occasionally took NSAIDs (n=35), n (%)

принимали эпизодически 9 (26%) и 8 (23%) больных соответственно. К визиту 6 были вынуждены возобновить постоянный прием НПВП 2 (6%) пациента.

На момент визита 4 продолжали использовать НПВП 3 (9%) из 17 (49%) пациентов, изначально нуждавшихся в их эпизодическом приеме, а на момент визитов 5 и 6 – соответственно 5 (14%) и 10 (28%) пациентов (рис. 12, 13).

Безопасность терапии. За время наблюдения нежелательных лекарственных реакций не отмечено. При анализе

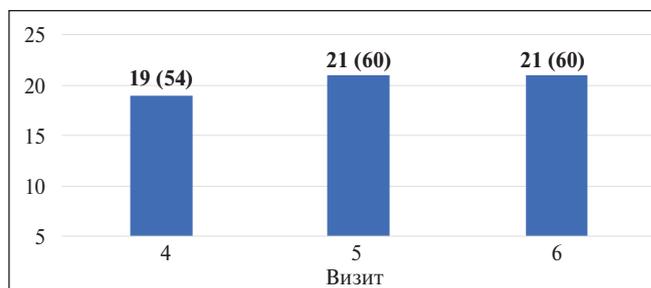


Рис. 10. Количество пациентов с интенсивностью боли <= 40 мм по ВАШ, n (%)

Fig. 10. Number of patients with pain intensity <= 40 mm according to VAS, n (%)

биохимических показателей крови каких-либо значимых изменений не выявлено. Пациенты оценили переносимость инъекционного ХС как хорошую.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования еще раз убедительно доказали эффективность инъекционной

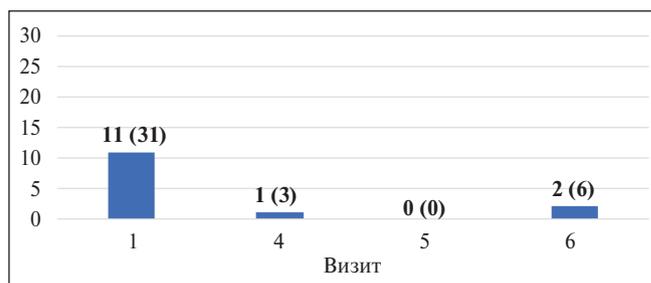


Рис. 12. Количество пациентов, постоянно принимавших НПВП (n=35), n (%)

Fig. 12. Number of patients constantly taking NSAIDs (n=35), n (%)

формы ХС и согласуются с данными, полученными при изучении ее терапевтического потенциала у больных с ОА КС в реальной клинической практике в рамках проекта ПРИМА. В этом исследовании выраженность боли в покое и при движении значительно уменьшилась (p<0,001), а большинство пациентов (87,9%) смогли отказаться от НПВП или снизили дозу/кратность их приема [21].

В нашей работе статистически значимое снижение выраженности боли по сравнению с исходными значениями отмечено уже на 14-й день терапии; уменьшение боли наблюдалось у 94% пациентов, отсутствие боли или слабая боль (<= 40 мм по ВАШ) – у 54%. Потребность в НПВП к концу курса лечения снизилась на 46%, количество больных, нуждавшихся в постоянном приеме НПВП, уменьшилось в 3 раза, в эпизодическом – в 5 раз. По данным исследования ПРИМА [21], на фоне терапии было отмечено значимое уменьшение клинических проявлений синовита и энтезопатии, что нашло подтверждение и в настоящей работе, в которой было зафиксировано статистически значимое снижение частоты и выраженности синовита в конце курса лечения. В исследовании О.Ю. Майко [22] синовит был диагностирован клинически или по данным УЗИ суставов у 76% пациентов с обострением первичного ОА КС I–II стадии по Kellgren. Как и в нашей работе, явления синовита значительно уменьшились у больных, получавших курс инъекций ХС. Достигнутый положительный результат сохранялся у подавляющего большинства пациентов (88%) и через

2 нед после окончания курса терапии. Позитивное влияние инъекционного оригинального ХС на симптоматику синовиита согласуется и с данными, представленными в обзоре И.С. Дыдыкиной и соавт. [6].

Отличительной особенностью настоящего исследования является изучение длительности и выраженности клинического эффекта, который сохранялся после завершения курса терапии ХС. Было показано, что положительная динамика показателей боли по ВАШ, индексов Лекена, WOMAC и KOOS отмечалась не только на фоне терапии, но и через 3 и 6 мес после ее окончания. При этом потребность в НПВП через 3 и 6 мес после завершения лечения оставалась по-прежнему ниже исходной, что свидетельствует о длительном сохранении эффекта двухмесячного курса терапии инъекционным ХС. Для достижения положительного результата необходимо проведение полного курса терапии, а для его поддержания и повышения качества жизни пациентов с ОА — повторение такого курса через полгода.

Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности парентеральной формы ХС, а также сохранение достигнутого эффекта терапии на долгий срок позволяют рекомендовать оригинальный отечественный инъекционный ХС (Мукосат® раствор) как препарат выбора при лечении ОА. Его применение поможет решить ряд клинических задач, которые стоят перед первичным звеном здравоохранения.

Заключение. Результаты открытого проспективного одноцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности двухмесячного курса терапии оригинальным инъекционным ХС у пациентов с ОА КС показали:

- при завершении курса терапии значимо снизилась интенсивность боли по ВАШ, улучшилось качество жизни, о чем свидетельствуют изменения индексов Лекена, WOMAC, а также параметров опросника KOOS и EQ-5D-3L у подавляющего числа пациентов;

- к концу 2-го месяца после завершения курса лечения в 54% случаев зарегистрировано отсутствие или слабая выраженность боли (≤ 40 мм по ВАШ);

- значимо уменьшилась выраженность признаков синовиита по данным УЗИ;

- через 3 и 6 мес после окончания лечения у 60% пациентов сохранялся клинический эффект (боль по ВАШ ≤ 40 мм);

- при завершении лечения потребность в приеме НПВП снизилась на 46%, количество пациентов, нуждавшихся в постоянном приеме НПВП, уменьшилось в 3 раза, в эпизодическом — в 5 раз;

- через 3 и 6 мес после окончания курса терапии потребность в НПВП оставалась ниже исходной;

- нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) results. 2020. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
2. 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.
3. 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.
4. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO). Применим в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов (ESCEO) по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6): 641-653. [Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, et al. Algorithm for the treatment of knee osteoarthritis of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). Applicable in Russian clinical practice: joint conclusion of leading Russian specialists and experts (ESCEO) on osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):641-653. (In Russ.)].
5. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6 Suppl A:14-21.
6. Дыдыкина ИС, Арутюнова ЕВ, Коваленко ПС и др. Синовит при остеоартрите: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2021;15(2): 120-125. [Dydykina IS, Arutyunova EV, Kovalenko PS, et al. Synovitis in osteoarthritis: the current state of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(2):120-125. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-120-125
7. Calamia V, Mateos J, Fernandez-Puente P, et al. A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine. *Sci Rep*. 2014 Jun 10; 4:5069. doi: 10.1038/srep05069.
8. Lambert C, Mathy-Hartert M, Dubuc JE, et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res Ther*. 2012 Mar 12;14(2):R58. doi: 10.1186/ar3771.
9. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117. doi: 10.1186/ar2325.
10. Алексеева ЛИ, Лиля 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.
11. Ткачева ОН, Наумов АВ, Котовская ЮВ и др. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;3(7): 275-312. [Tkacheva ON, Naumov AV, Kotovskaya YuV, et al. Chronic pain in older and senile patients. Clinical guidelines. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*. 2021;3(7):275-312. (In Russ.)].
12. Клинические рекомендации — Гонартроз — 2021-2022-2023 (03.09.2021) — Утверждены Минздравом РФ. [Clinical recommendations — Gonarthrosis — 2021-2022-2023 (03.09.2021) — Approved by the Ministry

- of Health of the Russian Federation]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1
13. Громова ОА, Торшин ИЮ, Зайчик БЦ и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021;14(1):41-53.
- [Gromova OA, Torshin IYu, Zaychik BTs, et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2021; 14(1):41-53. (In Russ.)].
14. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015 Mar 6; 20(3):4277-89. doi: 10.3390/molecules 20034277.
15. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci*. 2007 Dec;96(12):3168-80. doi: 10.1002/jps.20997.
16. Патент №2612014 от 19.10.2015 (средство для лечения артрологических заболеваний), патент №2200018 от 26.12.2001 (способ приготовления инъекционной формы препарата хондроитин сульфата). [Patent №2612014 dated 10/19/2015 (a remedy for the treatment of arthrological diseases), patent №2200018 dated 12/26/2001 (a method for preparing an injectable form of the drug chondroitin sulfate)].
17. Отчет об экспериментальном изучении хондроитин сульфата («Артрон»), 18 ноября 1987 г., Протокол №II от 25 июня 1992 г. О результатах клинических испытаний препарата Мукосат и Патент №22021812 от 30.10.1994 г. [Report on the experimental study of chondroitin sulfate ("Artron"), November 18, 1987, Protocol №II of June 25, 1992. About the results of clinical trials of the drug Mukosat and Patent №22021812 dated 10/30/1994].
18. <https://archive.org/details/EuropeanPharmacopoeia80/page/n7/mode/2up>
19. Зоткин ЕГ, Харитоновна ТВ, Шкиреева СЮ. Возможности клинического применения хондроитин сульфата для парентерального введения у пациентов с остеоартрозом в гериатрической практике. Успехи геронтологии. 2014;27(2):366-75.
- [Zotkin EG, Kharitonova TV, Shkireeva SYu. Possibilities of clinical application of chondroitin sulfate for parenteral administration in patients with osteoarthritis in geriatric practice. *Uspekhi gerontologii*. 2014;27(2):366-75. (In Russ.)].
20. Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Коваленко АА. Пополнение современного арсенала средств терапии остеоартрита. Отечественный препарат хондроитина сульфат: акцент на безопасность его применения. Фарматека. 2018;(2):12-9.
- [Dydykina IS, Kovalenko PS, Kovalenko AA. The completion of the modern arsenal of the treatment of osteoarthritis. Domestic product chondroitin sulfate: focus on the safety of its use. *Farmateka*. 2018;(2):12-9. (In Russ.)].
21. Погожева ЕЮ, Каратеев АЕ. Оценка эффективности инъекционной формы хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2019;13(3):130-134.
- [Pogozheva EYu, Karateev AE. Evaluation of the efficacy of injectable chondroitin sulfate for knee osteoarthritis in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):130-134. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2019-3-130-134.
22. Майко ОЮ. Оценка эффективности терапии с использованием препарата хондроитина сульфата у больных остеоартрозом в амбулаторных условиях. Лечащий врач. 2019;(4):32-38.
- [Maiko OYu. Evaluation of the effectiveness of therapy using the drug chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis in outpatient settings. *Lechashchii vrach*. 2019;(4):32-38. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.10.2023/20.11.2023/23.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Диамед-фарма». 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 Diamed-farma. 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.

Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Алексеева О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>

Потапова А.Г. <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

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

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

Синдром VEXAS: на рубеже смены представлений об известных заболеваниях

Чальцев Б.Д.¹, Торгашина А.В.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Маркова Т.В.³, Куцев С.И.³, Рыжкова О.П.³, Орлова А.А.³, Кохно А.В.⁴, Соловьёва Т.И.⁴, Двирнык В.Н.⁴, Ковригина А.М.⁴, Обухова Т.Н.⁴, Паровичникова Е.Н.⁴, Насонов Е.Л.^{1,5}

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», Минздрава России, Москва; ⁵ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

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

³Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1; ⁴Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4;

⁵Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В статье приведен первый случай синдрома VEXAS, выявленный в Российской Федерации, а также характеристика известных на настоящий момент клинических проявлений и подходов к его терапии. Описанное клиническое наблюдение является ярким примером того, как выявление новой патогенной мутации может изменить представление о классификации, диагностике и терапии ранее известных иммуновоспалительных заболеваний. Так, при рефрактерных формах рецидивирующего полихондрита, нейтрофильного дерматоза, нетипичных формах васкулита, воспалительных заболеваний суставов или недифференцированном системном воспалительном синдроме, особенно при ассоциации с макроцитарной анемией и миелодиспластическим синдромом, необходима настороженность в отношении синдрома VEXAS и проведение генетического исследования для исключения аутовоспалительной природы имеющегося состояния.

Ключевые слова: синдром VEXAS; макроцитарная анемия; васкулит; рецидивирующий полихондрит; нейтрофильный дерматоз; вакуолизация клеток костного мозга; миелодиспластический синдром.

Контакты: Богдан Дмитриевич Чальцев; boda92@inbox.ru

Для ссылки: Чальцев БД, Торгашина АВ, Ли́ла АМ, Маркова ТВ, Куцев СИ, Рыжкова ОП, Орлова АА, Кохно АВ, Соловьёва ТИ, Двирнык ВН, Ковригина АМ, Обухова ТН, Паровичникова ЕН, Насонов ЕЛ. Синдром VEXAS: на рубеже смены представлений об известных заболеваниях. Современная ревматология. 2023;17(6):92–101. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-92-101

VEXAS syndrome: on the threshold of changing perceptions of known diseases

Chaltsev B.D.¹, Torgashina A.V.¹, Lila A.M.^{1,2}, Markova T.V.³, Kutsev S.I.³, Ryzhkova O.P.³, Orlova A.A.³, Kokhno A.V.⁴, Solovyova T.I.⁴, Dvirnyk V.N.⁴, Kovrigina A.M.⁴, Obukhova T.N.⁴, Parovichnikova E.N.⁴, Nasonov E.L.^{1,5}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow; ⁴National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

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

³1, Moskvorechye Street, Moscow 115522, Russia; ⁴4, Novy Zikovsky Proezd, Moscow 125167, Russia;

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

This article presents the first case of VEXAS syndrome identified in the Russian Federation as well as characteristics of currently known clinical manifestations and treatment approaches. The clinical observation described is an impressive example of how the identification of a new pathogenic mutation can change the understanding of the classification, diagnosis and treatment of previously known immunoinflammatory diseases. Thus, in refractory forms of relapsing polychondritis, neutrophilic dermatosis, atypical forms of vasculitis, inflammatory joint diseases or undifferentiated systemic inflammatory syndrome, especially when associated with macrocytic anemia and myelodysplastic syndrome, VEXAS syndrome should be suspected and genetic testing should be performed to exclude the autoinflammatory nature of the existing condition.

Keywords: VEXAS syndrome; macrocytic anemia; vasculitis; relapsing polychondritis; neutrophilic dermatosis; vacuolization of bone marrow cells; myelodysplastic syndrome.

Contact: Bogdan Dmitrievich Chaltsev; bodya92@inbox.ru

For reference: Chaltsev BD, Torgashina AV, Lila AM, Markova TV, Kutsev SI, Ryzhkova OP, Orlova AA, Kokhno AV, Solovyova TI, Dvinyk VN, Kovrigina AM, Obukhova TN, Parovichnikova EN, Nasonov EL. VEXAS syndrome: on the threshold of changing perceptions of known diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):92–101. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-92-101

Совершенствование методов генетических исследований привело к открытию в 2020 г. нового моногенного заболевания, характеризующегося широким спектром системных иммуновоспалительных и гематологических проявлений и получившего название «синдром VEXAS» — по первым буквам его ключевых клинико-лабораторных признаков: V — вакуоли, E — убиквитин-активирующий белок E1, X — связь с X-хромосомой, A — аутовоспаление, S — соматическая мутация [1]. Новая нозология была идентифицирована посредством полного экзомного секвенирования 2560 пациентов, среди которых у 1500 имелась лихорадка неясного генеза и у 1083 — неопределенный диагноз. В ходе исследования у 25 пожилых мужчин были обнаружены патогенные варианты в гене убиквитин-активирующего белка (*UBA1*) в сочетании с цитопениями и мультисистемными воспалительными проявлениями. Эти варианты присутствовали в гемопоэтических клетках-предшественниках костного мозга и в циркулирующих миелоидных клетках [1].

Большинство моногенных аутовоспалительных заболеваний (AB3) возникают в результате наследственных мутаций зародышевой линии и передаются из поколения в поколение по менделевскому типу наследования. Синдром VEXAS принадлежит к новой категории AB3, при которых патогенный вариант приобретает в более позднем возрасте и является соматическим. Соматические варианты не наследуются, затрагивают любые клетки организма, кроме половых, и приводят к формированию клеточного клона (участка ткани или органа) с генотипом, который отличается от такового здоровых клеток (соматический мозаицизм). Часто такой соматический мозаицизм можно идентифицировать только методом секвенирования нового поколения [2]. Пенетрантность заболевания, связанная с известными патогенными мутациями в гене *UBA1*, оказывается близкой к 100%. При этом, в отличие от большинства известных моногенных AB3, синдром VEXAS возникает исключительно у взрослых, главным образом у мужчин старше 50 лет (95%), хотя описаны редкие случаи заболевания у женщин с неравной lyonизацией X-хромосомы [3–5]. Распространенность синдрома оценивается как 1:14 000 в общей популяции, 1:4000 среди мужчин старше 50 лет и 1:26 000 среди женщин старше 50 лет [6].

Белок *UBA1* представлен в клетках в двух изоформах: *UBA1a*, расположенной в ядре, и *UBA1b*, расположенной в цитоплазме [7]. При синдроме VEXAS в гене *UBA1*, локализованном на X-хромосоме, возникает соматический миссенс-вариант, который в большинстве случаев приводит к замене метионина в 41-м положении на валин, треонин или лейцин, в результате в цитоплазме гемопоэтических клеток-предшественников возникает недостаточность *UBA1b*, необходимого для активации убиквитина. Итогом этого является нарушение процесса убиквитинирования и, как следствие, сниженная деградация белков и неконтролируемая активация системы врожденного иммунитета с гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, ИЛ8, фактора некроза опухоли

(ФНО) α, интерферона γ [1, 3, 8]. Также описаны другие более редкие патогенные и вероятно патогенные варианты в данном гене [9].

Приводим описание первого случая синдрома VEXAS, выявленного в Российской Федерации, а также характеристику известных на сегодня клинических проявлений и подходов к терапии этого состояния. От пациента получено информированное согласие на публикацию его данных.

Клиническое наблюдение

Пациент Л., 50 лет, обратился в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в марте 2023 г. с жалобами на рецидивирующие приступы фебрильной лихорадки, болезненной припухлости и покраснения ушных раковин, припухлости и болезненности суставов, покраснения глаз. Считает себя больным с октября 2021 г., когда после перенесенного острого респираторного заболевания в течение 2 нед сохранялись повышение температуры тела до фебрильной, боль и припухлость в голеностопных суставах, проводилась антибактериальная терапия без существенного эффекта.

В ноябре 2021 г. развилась эпизод двустороннего конъюнктивита, пациент использовал глазные капли с тобрамицином и дексаметазоном с положительным результатом. Также с осени 2021 г. в анализах крови отмечалась анемия легкой степени тяжести (Hb — 104–112 г/л при норме 130–160 г/л). В июне 2022 г. вновь появились фебрильная лихорадка, боль в крупных суставах, впервые отметил отек и болезненность правой ушной раковины. Зафиксировано снижение уровня Hb до 94 г/л, тромбоцитов до 100·10⁹/л, повышение СОЭ до 65 мм/ч. Консультирован оториноларингологом, высказано подозрение на инфекционный генез заболевания. Терапия антибактериальными и противогрибковыми препаратами эффекта не дала, в связи с этим осуществлена внутривенная инфузия глюкокортикоидов (ГК), на фоне которой состояние улучшилось. Однако в июле 2022 г. — рецидив фебрильной лихорадки, отека ушной раковины и боли в суставах, в анализах крови — стойкие выраженные признаки системной воспалительной реакции в виде повышения СОЭ до 140 мм/ч, уровня СРБ до 27 мг/л (норма — 0–5 мг/л), ферритина до 627 мкг/л (норма — 20–300 мкг/л), при этом содержание ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК и антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) оставалось без изменений. Проводились онкопоиск (гастроскопия, колоноскопия, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, предстательной железы, определение простатспецифического антигена), а также посев крови на стерильность и соскоб из ушной раковины, которые не выявили патологии.

Консультирован ревматологом, установлен диагноз постковидного синдрома. С этого времени пациент постоянно принимал ГК в дозе 10 мг/сут в пересчете на преднизолон, отмечался выраженный положительный эффект — отсутствовали рецидивы лихорадки и припухлости/покраснения ушных раковин,



Рис. 1. Покраснение конъюнктивы левого глаза (а), покраснение и припухлость левой ушной раковины (б) у пациента Л.

Fig. 1. Redness of the conjunctiva of the left eye (a), redness and swelling of the left auricle (b) in patient L.

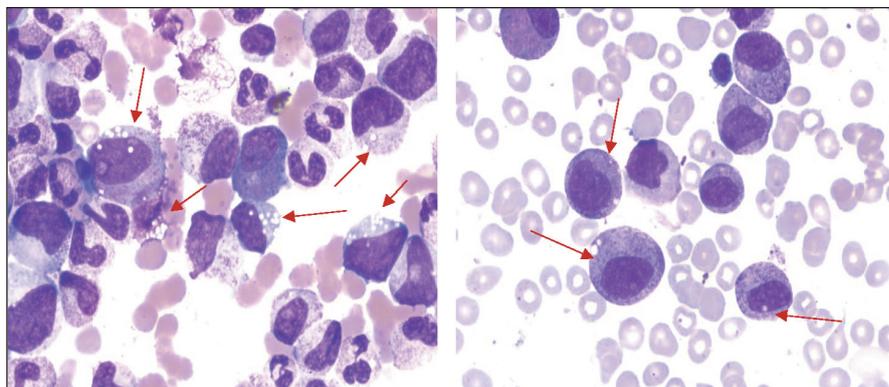


Рис. 2. Миелограмма пациента Л. Определяются признаки вакуолизации единичных клеток (5–7%) гранулоцитарного и эритроидного ростков кроветворения (стрелки). Окраска по Паппенгейму, × 1000

Fig. 2. Myelogram of patient L. Few cells of granulocytic and erythroid lineages of hematopoiesis have signs of vacuolization (5–7%; arrows). Pappenheim staining, × 1000



Рис. 3. КТ органов грудной клетки пациента Л.: а – минимальные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» в субплевральных отделах нижних долей обеих легких (стрелки); б – увеличение внутригрудного лимфатического узла бифуркационной группы справа (до 16,6×10,6 мм); в – остаточный правосторонний плеврит (до 5,3 мм)

Fig. 3. Chest CT scan of patient L.: a – minimal interstitial changes of a ground-glass opacity type in the subpleural parts of the lower lobes of both lungs (arrows); б – enlargement of the intrathoracic lymph node of the bifurcation group on the right (up to 16.6×10.6 mm); в – residual right-sided pleurisy (up to 5.3 mm)

покраснения глаз, отмечено снижение СОЭ, уровня СРБ и ферритина, но при попытке отмены терапии симптомы возвращались, наблюдались повышение содержания острофазовых маркеров. Для уменьшения дозы ГК с осени 2022 г. к терапии присоединен гидроксихлорохин в суточной дозе 200 мг, который пациент принимал в течение 2 мес без выраженного эффекта. В августе 2022 г. в клиническом анализе крови выявлены: макроцитарная анемия до 85 г/л, тр. – $141 \cdot 10^9$ /л, л. – $9,1 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 50 мм/ч. Терапия витамином В₁₂, фолиевой кислотой и препаратами железа результата не дала, макроцитарная анемия сохранялась.

Пациент был обследован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии). Обратило на себя внимание наличие двуххростковой цитопении (макроцитарная анемия и тромбоцитопения) при отсутствии признаков дефицита витаминов группы В и железа. Неоднократно проводилось цитоморфологическое исследование костного мозга: количество бластных клеток – в пределах 2,0% без тенденции к увеличению, сужение эритроидного ростка до 3,2–6,4% (норма – 14,6–26,6%), расширение гранулоцитарного ростка до 80,2–85,2% (норма – 52,8–68,8%), наличие признаков дизэритропоэза в 50% клеток, дисгранулоцитопоэза в 10–29% клеток, дисмега-

кариоцитопоэза в 10–29% клеток, в единичных клетках (<10%) эритроидного и гранулоцитарного ростка – вакуолизация цитоплазмы. Данные гистоморфологического исследования были сложны для трактовки. При кариотипировании клеток костного мозга выявлен нормальный мужской кариотип, скрытые аномалии 5-й и 7-й хромосом методом FISH не обнаружены. Прямая проба Кумбса, полимеразная цепная реакция и определение антител к парвовирусу В19 отрицательные. Биохимические показатели крови, включая уровень креатинина, общего белка, альбумина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, γ-глутамилтранспептидазы в пределах нормальных значений. По данным электрофореза белков крови и иммунофиксации парапротеина не выявлено. Концентрация эритропоэтина была повышена до 271 мЕ/мл (норма – 4,3–29 мЕ/мл).

С февраля 2023 г. терапия ГК прекращена, после чего возникли болезненное покраснение и припухлость левой ушной раковины, покраснение левого глаза, повышение СОЭ до 130 мм/ч, макроцитарная анемия до 82 г/л. Проводился дифференциальный диагноз между миелодиспластическим синдромом (МДС) с мультилинейной дисплазией и системными заболеваниями соединительной ткани. Учитывая отсутствие прогрессирования МДС в варианты с избытком бластных клеток, возможное

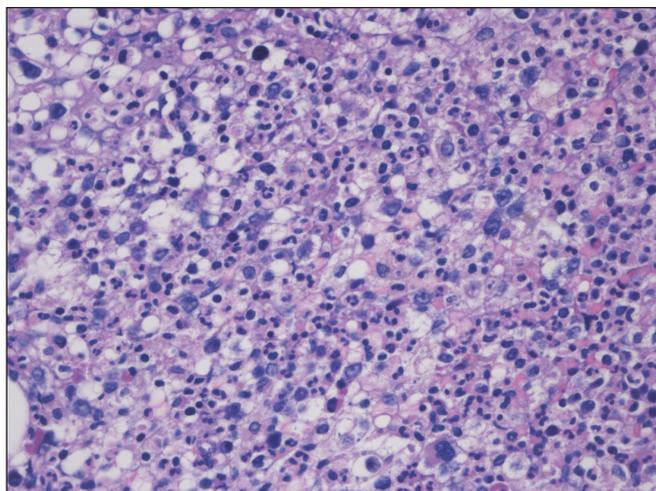


Рис. 4. Трепанобиоптат костного мозга пациента Л. Костный мозг повышенной клеточности за счет расширения гранулоцитарного ростка с расширением промежуточного пула. Эритроидный росток сужен. Среди мегакариоцитов преобладают клетки небольших размеров с гиперхромными монобулярными ядрами — выражены признаки дисмегакариocytopoiesis. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

Fig. 4. Trephine biopsy of the bone marrow of patient L. The bone marrow shows increased cellularity due to the expansion of the granulocyte lineage with the expansion of the intermediate pool. The erythroid lineage is reduced. Among the megakaryocytes, small cells with hyperchromic monobuclear nuclei predominate — signs of dysmegakaryocytopoiesis are pronounced. Hematoxylin and eosin staining, × 400

сочетание с аутоиммунным заболеванием и стабильные показатели гемограммы, пациент был направлен на консультацию в НИИР им. В.А. Насоновой.

При осмотре в марте 2023 г. отмечены покраснение конъюнктивы левого глаза, болезненное покраснение и припухлость левой ушной раковины (рис. 1), других патологических отклонений не выявлено. Был заподозрен синдром VEXAS и рекомендовано генетическое обследование, на этот период был возобновлен прием ГК в дозе 10 мг/сут с положительным эффектом в виде купирования конъюнктивита и хондрита. Однако сохранялась анемия, что стало поводом для проведения нескольких процедур переливания эритроцитарной массы в условиях гематологического стационара. Кроме того, в июле и августе 2023 г. у пациента также наблюдалась тромбоцитопения до $76 \cdot 10^9/\text{л}$ без признаков кровоточивости.

По данным полноэкзомного секвенирования выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в 3-м экзоне гена *UBA1* (*chrX:47058451T>C*, *NM_003334.4: c.122T>C*), приводящий к замене аминокислоты (*p. Met41Thr*). Вариант выявлен на 83% ридов, что указывает на наличие у пациента соматического варианта в большей части циркулирующих в крови ядродержащих клеток. При пересмотре миелограммы признаки вакуолизации определялись в единичных клетках костного мозга (рис. 2).

В сентябре 2023 г. пациент госпитализирован в клинику НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре лихорадки, артрита, хондрита, конъюнктивита не выявлено. *Hb* — 97 г/л, макроцитоз (средний объем эритроцитов — *MCV* — 100 фл при норме 80–97 фл), *л.* — $5,1 \cdot 10^9/\text{л}$, *тр.* — $63 \cdot 10^9/\text{л}$, *СОЭ* — 46 мм/ч (норма — 2–20 мм/ч), *СРБ* — 5,8 мг/л (норма — 0–5 мг/л), сывороточное железо — 40,1 мкмоль/л (норма — 6,6–29 мкмоль/л), ферритин — 737 мкг/л (норма — 20–300 мкг/л).

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены минимальные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» в субплевральных отделах нижних долей обоих легких, остаточный правосторонний плеврит и незначительное увеличение внутригрудного лимфатического узла бифуркационной группы справа (рис. 3). По данным функциональных легочных тестов вентиляционных нарушений не обнаружено, зафиксировано снижение диффузионной способности легких легкой степени (74,3%). Был установлен диагноз синдрома VEXAS и, учитывая наличие в клинической картине сочетанных аутоиммунных и гематологических проявлений, пациент был повторно обследован в НИИЦ гематологии. Спустя 9 мес после первичной консультации в гемограмме сохранялась макрочитарная анемия (*Hb* — 85 г/л, *эр.* — $2,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$, *MCV* — 104,1 фл) с зависимостью от трансфузий эритроцитсодержащих компонентов донорской крови, тромбоцитопения ($71 \cdot 10^9/\text{л}$) без геморрагического синдрома, лейкоциты — $7,6 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом до миелоцитов 4% и лимфопенией 12% на фоне приема ГК. При цитоморфологическом исследовании костного мозга картина оставалась прежней: бластные клетки — 1,2%, сужение эритроидного ростка до 8,4%, расширение гранулоцитарного ростка до 83,6%, наличие признаков дисмиелопоэза в трех ростках кроветворения в >10% клеток и вакуолизация цитоплазмы в 7–9% клеток эритроидного и гранулоцитарного ростков кроветворения.

При патоморфологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга были выявлены изменения, характерные для МДС, с увеличением клеточности костного мозга, расширением гранулоцитарного ростка, сужением эритроидного ростка кроветворения и увеличением количества мегакариоцитов с признаками дисплазии (рис. 4). При кариотипировании сохранялся нормальный мужской кариотип. На основании проведенного обследования установлен диагноз МДС с мультилинейной дисплазией, группа низкого риска по прогностической шкале *IPSS-R*, синдром VEXAS. Начата специфическая терапия азацитидином в дозе 75 мг/м² подкожно, в 1–7-й дни 28-дневного цикла, с оценкой эффекта после 2-го курса. Также начат поиск НЛД-совместимого донора для решения вопроса о возможности выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Обсуждение. Клиническая картина синдрома VEXAS крайне неоднородна — аутовоспалительный процесс может вовлекать практически все органы и ткани, имитируя различные иммуновоспалительные ревматические заболевания (рис. 5).

Как и для большинства других АВЗ, для синдрома VEXAS характерны неспецифические конституциональные симптомы в виде рецидивирующей лихорадки, утомляемости и потери веса, а также повышение острофазовых маркеров (*СОЭ*, уровня *СРБ*, *ИЛ6*, ферритина) [3, 8].

Одним из самых частых клинических проявлений синдрома VEXAS является поражение кожи, встречающееся у большинства пациентов (83,6% по данным наиболее крупной когорты) [3]. Чаще всего наблюдаются нейтрофильный дерматоз (нередко по типу синдрома Свита), лейкоцитокластический васкулит и септальный панникулит, несколько реже — уртикарные высыпания и периорбитальные отеки [10]. Интересно, что поражение кожи при VEXAS-ассоциированном нейтрофильном дерматозе обусловлено прямым повреждением *UBA1*-мутантными нейтрофилами, в то время как другие

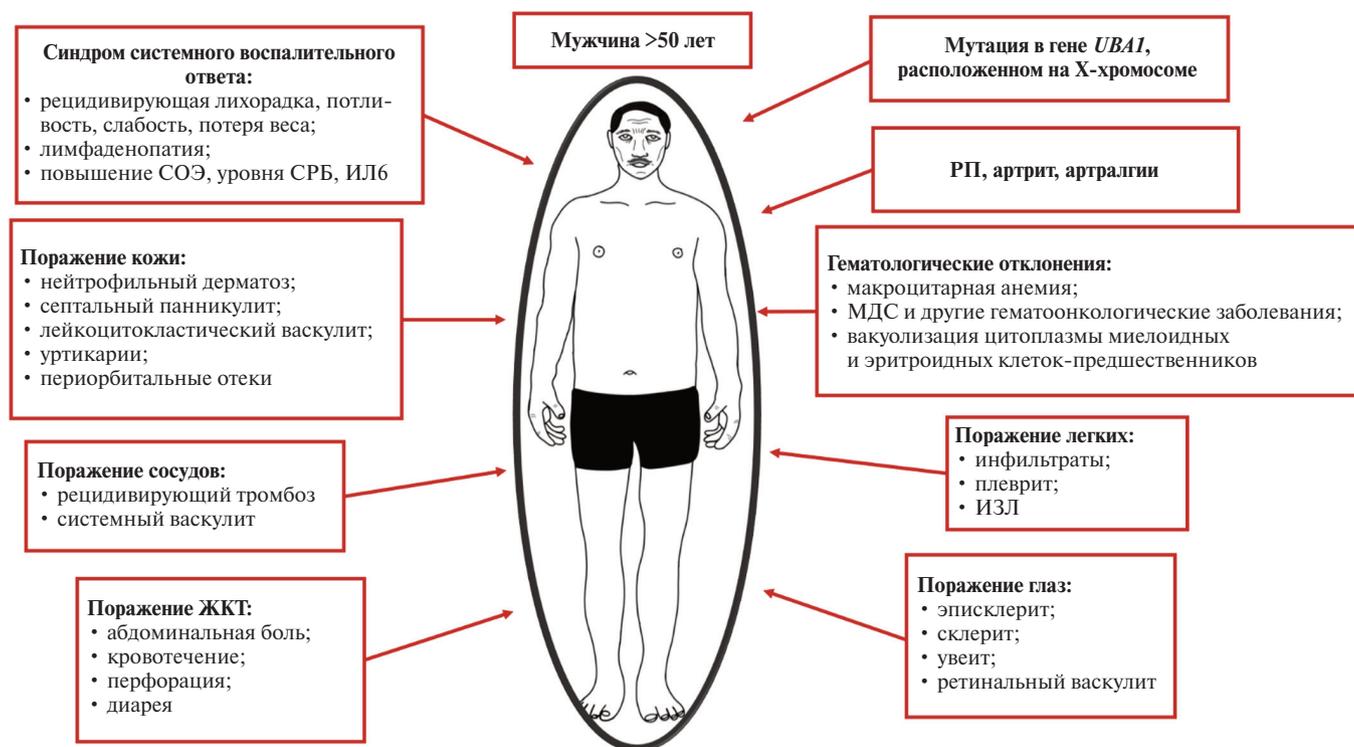


Рис. 5. Портрет пациента с синдромом VEXAS. ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; РП – рецидивирующий полихондрит; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
Fig. 5. Portrait of a patient with VEXAS syndrome. ИЗЛ (ILD) – interstitial lung disease; РП (RP) – relapsing polychondritis; ЖКТ (GT) – gastrointestinal tract

варианты кожных проявлений, по-видимому, имеют неспецифическое происхождение на фоне гиперактивации иммунной системы [11, 12]. Также интересными представляются результаты исследования С. Gurnari и соавт. [13], в котором у 3 из 19 пациентов с ранее установленным диагнозом синдрома Свита, ассоциированного с гематологическими опухолевыми заболеваниями, на основании обнаружения мутации в гене *UBA1* и вакуолизации костного мозга диагностирован синдром VEXAS.

Поражение легких отмечается примерно у половины пациентов, наиболее часто в виде инфильтратов и плеврита, а также интерстициального поражения по типу «матового стекла», консолидации или ретикулярных изменений [3, 14, 15]. Также описаны случаи развития облитерирующего бронхолита, альвеолита, легочного кровотечения, васкулита, бронхоэктазов [16].

Поражение суставов имеется у 28–58% пациентов и чаще протекает в виде неспецифических артралгий [3, 8]. Однако описаны случаи дебюта заболевания с тяжелого серопозитивного по ревматоидному фактору эрозивного полиартрита, рефрактерного к терапии метотрексатом и ингибиторами ФНО α [17], а также с возникшего у мужчины 57 лет HLA-B27-ассоциированного спондилоартрита с последующим положительным эффектом терапии ингибитором ИЛ17 [18].

Васкулит развивается у 8–64% пациентов [3, 19, 20]. Любопытно, что при синдроме VEXAS описаны самые разные формы васкулитов – кожный васкулит, узелковый поли-

артериит, аортит, васкулит центральной нервной системы, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, криоглобулинемический васкулит, васкулиты, ассоциированные с АНЦА [1, 15, 21, 22]. В итальянском ретроспективном исследовании из 147 пациентов, поступивших с подозрением на васкулит, синдром VEXAS выявлен у 3 [23]. Таким образом, как и при синдромах DADA2 [24] и SAVI [25], ранее известные формы первичных васкулитов на самом деле могут иметь вторичное происхождение и быть компонентом синдрома VEXAS.

РП развивается у 36–64% пациентов, чаще поражаются хрящи ушных раковин и носа, практически не встречается поражение трахеи [1, 3, 8]. В большинстве случаев РП у больных с синдромом VEXAS неотличим от идиопатического. Это послужило поводом для исследования частоты мутации гена *UBA1* у пациентов с идиопатическим РП: мутация была выявлена у 7,6% пациентов проспективной когорты с идиопатическим РП [26]. Интересно, что прогноз и тяжесть заболевания при VEXAS-РП значимо хуже, чем при идиопатическом. Так, в упомянутом выше исследовании смертность пациентов с мутацией в гене *UBA1* составляла 27% против 2% у пациентов без этой мутации [26]. В другом исследовании у пациентов с VEXAS-РП значимо чаще встречались лихорадка, поражение кожи, легких, сердца и глаз, а также более старший возраст дебюта и более высокий уровень СРБ [27]. Были выделены признаки, ассоциированные с синдромом VEXAS у пациентов с РП: возраст более 45 лет, лихорадка, хондрит ушной раковины, кожный васкулит, тромбоз глубоких вен, легочные инфильтраты [26]. Также авторы предложили

обследовать на синдром VEXAS всех пациентов с РП при наличии следующих признаков: мужской пол, макроцитоз с $MCV > 100$ фл, снижение числа тромбоцитов $< 200 \cdot 10^9/л$. Чувствительность данного алгоритма в этой работе составила 100%, а специфичность – 96%.

До 40% пациентов с синдромом VEXAS могут иметь поражение глаз в виде увеита, склерита, эписклерита и ретинального васкулита [3, 27, 28]. Поражение глаз при синдроме VEXAS может быть ассоциировано с генами HLA-B51/B27 [29], однако в описанном нами случае типирование генов системы HLA не проводилось. Также у пациентов с синдромом VEXAS встречается поражение ЖКТ в виде абдоминальной боли, кровотечения, перфорации, диареи, периферических и внутренних лимфатических узлов [3], сердца в виде миокардита, перикардита и васкулита коронарных артерий [30], нервной системы в виде хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии [31].

Тромбоз отмечается примерно у трети пациентов [3, 8], причем значимо чаще венозный, чем артериальный [32, 33]. Имеются данные о повышении в сыворотке уровня VIII и IX факторов свертывания, а также волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител [34], однако эти изменения выявляются далеко не у всех пациентов с тромбозами. Таким образом, по-видимому, тромбоз при синдроме VEXAS возникает в результате эндотелиальной дисфункции на фоне хронического системного воспаления [35].

Гематологические проявления синдрома VEXAS позволяют заподозрить заболевание и зачастую определяют лечебную тактику. Типичное гематологическое отклонение – макроцитарная анемия при нормальном уровне витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, которая выявляется у большинства больных [36] и в трети случаев приводит к зависимости от переливаний крови [8]. Лимфопения встречается у 80% пациентов, а нейтропения и тромбоцитопения – у половины и, возможно, связаны с развитием МДС [2, 37, 38], который, по разным данным, наблюдается у 25–63% пациентов [1, 3, 19, 36, 39]. МДС при синдроме VEXAS ассоциирован с дополнительными мутациями в миелоидных генах, которые также отмечаются при клональной кроветворении (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*) [40–42]. При этом было показано, что именно мутация в гене *UBA1* является первичной и предшествует возникновению вторичной миелоидной мутации, приводящей к клональному гемопоэзу [42]. Наиболее часто МДС представлен вариантами с кольцевыми сидеробластами или мультилинейной дисплазией, как правило, низкого или очень низкого риска [8]. При сравнении больных VEXAS с МДС и без него у первых чаще наблюдались рецидивирующая лихорадка, поражение ЖКТ, легких и суставов, сниженное количество тромбоцитов и более высокая потребность в ГК [36]. Также при синдроме VEXAS описаны случаи развития острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ), гемофагocитарного лимфогистиоцитоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза, первичного миелофиброза и болезни Кикучи–Фуджимото [1, 13, 36, 43–45]. Остается неясным вклад мутации гена *UBA1* в формирование таких разнообразных гематологических проявлений [21].

Вакуолизация цитоплазмы клеток гранулоцитарного и эритроидного ростков кроветворения считается типичным для синдрома VEXAS цитологическим признаком, но встречается не у всех пациентов [9, 20, 39, 46–48]. Вакуоли также

могут быть обнаружены в эозинофилах, моноцитах, мегакариоцитах и плазматических клетках, но отсутствуют в зрелых лимфоцитах и фибробластах, что может быть связано с локализацией соматической мутации гена *UBA1* [49]. При этом вакуолизация клеток миелопоэза не является специфичной только для синдрома VEXAS, а встречается при дефиците меди, токсическом влиянии цинка, алкоголя и антибиотиков и относится к цитоморфологическим признакам МДС [46, 50]. Однако важное значение имеет выраженность данной вакуолизации – наличие > 1 вакуоли в 10% предшественников нейтрофилов указывает на диагноз синдрома VEXAS с чувствительностью и специфичностью 100% [51]. Еще в одном исследовании, посвященном изучению костного мозга у 16 пациентов с синдромом VEXAS, вакуолизация была обнаружена во всех случаях, как и макроцитарная анемия, при этом МДС выявлен у 6 пациентов, а еще у 4 имелись плазмоклеточные дискразии, включая множественную миелому ($n=2$) и МГНЗ ($n=2$) [36]. В свете этих данных наличие вакуолизации цитоплазмы в $< 10\%$ клеток миелоидного и эритроидного ряда по данным цитоморфологических исследований костного мозга у нашего пациента представляется весьма интересным и его интерпретация требует повышенного внимания.

Необходимо подчеркнуть, что при синдроме VEXAS имеется явный генетико-фенотипический параллелизм – спектр и тяжесть клинических проявлений, а также прогноз болезни напрямую зависят от типа патогенного варианта в гене *UBA1*. Например, было показано, что воспалительное поражение глаз значимо чаще наблюдается у пациентов с вариантом р.Met41Thr, что также согласуется с нашим наблюдением, тогда как при варианте р.Met41Leu чаще встречается синдром Свита, а при р.Met41Val – недифференцированный воспалительный синдром, но реже – хондрит ушных раковин [3, 8]. Смертность при этом заболевании, по разным данным, составляет 15–50% [1, 3, 8, 19, 20, 36] и также ассоциирована с генотипом – при наличии варианта р.Met41Val концентрация *UBA1b* в цитоплазме значимо ниже, а заболевание протекает более тяжело и имеет значимо худший прогноз, чем при вариантах р.Met41Leu и р.Met41Thr [8]. Так, согласно недавнему исследованию, независимыми факторами повышенной смертности при синдроме VEXAS являются зависимость от трансфузий компонентов крови и вариант р.Met41Val, при этом вариант р.Met41Leu и хондрит ушных раковин рассматриваются как факторы более благоприятного прогноза [3, 8]. Таким образом, остаточная концентрация *UBA1b* в цитоплазме, величина которой зависит от конкретного генотипа, имеет фундаментальное значение для патогенеза синдрома VEXAS. Также важно отметить, что в наиболее крупном на сегодня исследовании 116 пациентов с синдромом VEXAS наличие МДС не ассоциировалось с повышенной смертностью, в отличие от поражения ЖКТ, легких и медиастинальной лимфаденопатии [3]. Таким образом, у нашего пациента имелись явные факторы неблагоприятного прогноза, такие как зависимость от трансфузий компонентов крови, поражение легких и внутригрудная лимфаденопатия, что требует интенсивного терапевтического подхода, хотя и имеется прогностически более благоприятная мутация (р.Met41Thr).

Рекомендации по лечению синдрома VEXAS не разработаны. В настоящее время его терапия включает три основных компонента: элиминацию патологического клона *UBA1*-му-

тантных клеток, системную противовоспалительную терапию, поддерживающую терапию [7].

Элиминация патологического клона *UBA1*-мутантных клеток возможна с помощью алло-ТГСК, которая пока остается единственным методом биологического излечения пациента, но, учитывая высокую частоту трансплантационных осложнений и связанных с ними летальных исходов, показана не во всех ситуациях [43, 52–56]. Эффективность данной процедуры была продемонстрирована в описаниях клинических случаев или небольших групп больных, в настоящее время ожидаются результаты более крупных проспективных исследований (NCT05027945). Также с целью элиминации патологического клона *UBA1*-мутантных клеток возможно применение гипометилирующего препарата азациитидина, эффективность которого при VEXAS-МДС оценивалась в трех небольших ретроспективных исследованиях [19, 57, 58] и одном открытом проспективном исследовании II фазы [59], по данным которого в 46–75% случаев был достигнут стойкий полный или частичный клинический ответ в отношении как МДС, так и иммуновоспалительных проявлений, в том числе и со снижением потребности в ГК. Однако такая терапия сопровождалась развитием или усугублением цитопенического синдрома и высокой частотой инфекционных осложнений. При этом в исследовании M. Raaijmakers и соавт. [58], в котором оценивалась эффективность азациитидина у 3 пациентов с VEXAS-МДС, терапия приводила практически к полной элиминации патологических клонов как с мутацией гена *UBA1*, так и с мутацией гена *DNMT3A* у 2 пациентов, но была неэффективной у 1 пациента с мутацией в гене *TET2*. Для достоверной оценки эффективности гипометилирующей терапии и ее места в лечении синдрома VEXAS необходимы более крупные рандомизированные исследования.

Противовоспалительная терапия базируется на использовании ГК в средних и высоких дозах, что, как правило, позволяет достичь положительного клинико-лабораторного ответа, однако в большинстве случаев при снижении дозы <15–20 мг/сут возникает обострение заболевания, это способствует формированию стероидозависимости и неблагоприятных реакций, ассоциированных с кардиометаболическими и инфекционными осложнениями [1, 3, 34, 60]. В описанном нами случае на фоне терапии преднизолоном 10 мг/сут рецидива лихорадки, хондрита и артрита, повышения уровня острофазовых маркеров не наблюдалось, однако сохранялись прогрессирующая анемия с потребностью в регулярных переливаниях эритроцитосодержащих компонентов донорской крови и тромбоцитопения, а при попытке снижения дозы ГК возникал рецидив клинической симптоматики. Для уменьшения дозы ГК в небольших ретроспективных исследованиях использовались азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, циклофосфамид, циклоспорин А, такролимус, гидроксихлорохин, дапсон, колхицин, внутривенный иммуноглобулин, ингибиторы ИЛ6, ИЛ1, ИЛ17, ИЛ12/23, ФНО α , Янус-киназа (иJAK), абатацепт, ритуксимаб, терапия которыми в большинстве случаев характеризовалась либо полной неэффективностью, либо только частичным положительным ответом, частыми рецидивами заболевания и непереносимостью [9, 12, 20, 51, 61–63]. При этом прямого сравнения эффективности препаратов не проводилось, нужны более крупные длительные исследования для формирования доказательной базы. Определенные надежды связаны с иJAK

руксолитинибом, эффективность которого была оценена в многоцентровом ретроспективном исследовании, включавшем 30 пациентов с синдромом VEXAS, получающих различные иJAK [64]. Терапия руксолитинибом через 6 мес приводила к полному клиническому ответу в 87% случаев против 11% при использовании других препаратов данной группы, но короткий период наблюдения, небольшой размер выборки и ретроспективный характер исследования не позволяют сделать окончательные выводы – требуются более длительные проспективные исследования на больших когортах. Кроме того, терапия руксолитинибом не приводила к элиминации патологического клона *UBA1*-мутантных клеток, а значит, препарат может рассматриваться только в качестве вспомогательного противовоспалительного агента в комплексной терапии заболевания. Таким образом, в настоящее время недостаточно данных для определения предпочтительного стероидсберегающего препарата и вопрос оптимального лечения системного воспаления при синдроме VEXAS остается открытым, а выбор метода лечения в каждом конкретном случае должен быть основан на комплексной оценке, учитывающей преобладающие клинические проявления, возраст пациента и сопутствующую патологию.

В качестве поддерживающей терапии у пациентов с цитопениями используются трансфузии компонентов донорской крови, введение колониестимулирующих факторов и препаратов, стимулирующих эритропоэз, а также профилактика бактериальной и грибковой инфекции при выраженной нейтропении [7]. При рецидивирующих тромбозах проводится тромبوпрофилактика, в ходе которой нередко наблюдаются рецидивы, что, вероятно, говорит о необходимости адекватного контроля системного воспаления для уменьшения риска тромбоза. Пациентам, получающим постоянную терапию ГК в дозе ≥ 15 мг/сут, назначаются триметоприм/сульфаметоксазол для предотвращения заражения *Pneumocystis jirovecii*, а также вакцинопрофилактика других инфекций [7].

Итак, в настоящее время алло-ТГСК рассматривается в качестве приоритетного метода лечения синдрома VEXAS как с МДС, так и без него. Однако пожилой возраст и высокая частота сопутствующей патологии у пациентов с синдромом VEXAS существенно ограничивают применение данного метода, в связи с чем необходима разработка алгоритма отбора пациентов для минимизации потерь после трансплантации. В случае выраженных иммуновоспалительных проявлений перед процедурой трансплантации целесообразным представляется использование bridge-терапии, наиболее подходящими препаратами для которой, вероятно, являются ГК, руксолитиниб, ингибиторы ИЛ6 или ИЛ1, оказывающие быстрое клиническое действие [62, 64]. Если проведение алло-ТГСК невозможно, целесообразно рассмотреть другие методы лечения: при сочетании с МДС – ГК и азациитидин, при отсутствии МДС – ГК, руксолитиниб, ингибиторы ИЛ6/ИЛ1 или другие иммуносупрессанты [3, 7]. Также, учитывая различный прогноз при разных генотипах синдрома VEXAS и МДС, на выбор тактики терапии может влиять молекулярный статус пациента [3, 8].

Заключение. Синдром VEXAS является одновременно гематологическим и иммуновоспалительным моногенным заболеванием, характеризующимся широким спектром клинических проявлений. Для его корректной диагностики и определения оптимальной тактики терапии необходимо на-

лаженное междисциплинарное взаимодействие ревматолога, гематолога и генетика, а также врачей других специальностей. Представленный случай синдрома VEXAS является ярким примером того, как выявление новой патогенной мутации может изменить представление о классификации, диагностике и терапии ранее известных иммуновоспалительных заболеваний. Так, при рефрактерных формах РП, нейтрофильного

дерматоза, нетипичных формах васкулита, воспалительных заболеваний суставов или недифференцированном системном воспалительном синдроме, особенно при ассоциации с макроцитарной анемией и МДС, необходима настороженность в отношении синдрома VEXAS и проведение генетического исследования для исключения аутовоспалительной природы имеющейся патологии.

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

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834. Epub 2020 Oct 27.
2. Poulter JA, Savic S. Genetics of somatic auto-inflammatory disorders. *Semin Hematol*. 2021 Oct;58(4):212-217. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.001. Epub 2021 Oct 9.
3. Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol*. 2022 Mar;186(3):564-574. doi: 10.1111/bjd.20805. Epub 2021 Nov 28.
4. Barba T, Jamilloux Y, Durel CA, et al. VEXAS syndrome in a woman. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):e402-e403. doi: 10.1093/rheumatology/keab392.
5. Stubbins RJ, McGinnis E, Johal B, et al. VEXAS syndrome in a female patient with constitutional 45,X (Turner syndrome). *Haematologica*. 2022 Apr 1;107(4):1011-1013. doi: 10.3324/haematol.2021.280238.
6. Beck DB, Bodian DL, Shah V, et al. Estimated prevalence and clinical manifestations of UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in a clinical population. *JAMA*. 2023 Jan 24;329(4):318-324. doi: 10.1001/jama.2022.24836.
7. Bruno A, Gurnari C, Alexander T, et al; Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Autoimmune manifestations in VEXAS: Opportunities for integration and pitfalls to interpretation. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 May;151(5):1204-1214. doi: 10.1016/j.jaci.2023.02.017. Epub 2023 Mar 21.
8. Ferrada MA, Savic S, Cardona DO, et al. Translation of cytoplasmic UBA1 contributes to VEXAS syndrome pathogenesis. *Blood*. 2022 Sep 29;140(13):1496-1506. doi: 10.1182/blood.2022016985.
9. Poulter JA, Collins JC, Cargo C, et al. Novel somatic mutations in UBA1 as a cause of VEXAS syndrome. *Blood*. 2021 Jul 1;137(26):3676-3681. doi: 10.1182/blood.2020010286.
10. Sterling D, Duncan ME, Philippidou M, et al. VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Dec;89(6):1209-1214. doi: 10.1016/j.jaad.2022.01.042. Epub 2022 Feb 2.
11. Lacombe V, Beucher A, Urbanski G, et al. Distinction between clonal and paraclonal cutaneous involvements in VEXAS syndrome. *Exp Hematol Oncol*. 2022 Feb 16;11(1):6. doi: 10.1186/s40164-022-00262-5.
12. Zakine E, Schell B, Battistella M, et al. UBA1 Variations in Neutrophilic Dermatitis Skin Lesions of Patients With VEXAS Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2021 Nov 1;157(11):1349-1354. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3344.
13. Gurnari C, Mannion P, Pandit I, et al. UBA1 Screening in Sweet Syndrome With Hematological Neoplasms Reveals a Novel Association Between VEXAS and Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Hemisphere*. 2022 Sep 27;6(10):e775. doi: 10.1097/HS9.0000000000000775. eCollection 2022 Oct.
14. Borie R, Debray MP, Guedon AF, et al. Pleuropulmonary Manifestations of Vacuoles, E1 Enzyme, X-Linked, Autoinflammatory, Somatic (VEXAS) Syndrome. *Chest*. 2023 Mar;163(3):575-585. doi: 10.1016/j.chest.2022.10.011. Epub 2022 Oct 20.
15. Watanabe R, Kiji M, Hashimoto M. Vasculitis associated with VEXAS syndrome: A literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 15;9:983939. doi: 10.3389/fmed.2022.983939. eCollection 2022.
16. Kouranloo K, Ashley A, Zhao SS, Dey M. Pulmonary manifestations in VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrome: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2023 Jun;43(6):1023-1032. doi: 10.1007/s00296-022-05266-2. Epub 2023 Jan 8.
17. Lacombe V, Kosmider O, Prevost M, et al. Severe Joint Involvement in VEXAS Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med*. 2021 Jul;174(7):1025-1027. doi: 10.7326/L21-0023. Epub 2021 Mar 30.
18. Magnol M, Couvaras L, Degboe Y, et al. VEXAS syndrome in a patient with previous spondyloarthritis with a favourable response to intravenous immunoglobulin and anti-IL17 therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Sep 1;60(9):e314-e315. doi: 10.1093/rheumatology/keab211.
19. Bourbon E, Heiblig M, Gerfaud Valentin M, et al. Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. *Blood*. 2021 Jul 1;137(26):3682-3684. doi: 10.1182/blood.2020010177.
20. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in UBA1: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jan;149(1):432-439.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.014. Epub 2021 May 25.
21. Kucharz EJ. VEXAS syndrome: a newly discovered systemic rheumatic disorder. *Reumatologia*. 2023;61(2):123-129. doi: 10.5114/reum/163090. Epub 2023 May 10.
22. Itagane M, Teruya H, Kato T, et al. Clinical images: VEXAS syndrome presenting as treatment-refractory polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Nov;74(11):1863-1864. doi: 10.1002/art.42257. Epub 2022 Sep 29.
23. Muratore F, Marvisi C, Castrignani P, et al. VEXAS Syndrome: A Case Series From a Single-Center Cohort of Italian Patients With Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Apr;74(4):665-670. doi: 10.1002/art.41992. Epub 2022 Mar 3.
24. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol*. 2018 Jul;38(5):569-578. doi: 10.1007/s10875-018-0525-8. Epub 2018 Jun 27.
25. Wang Y, Wang F, Zhang X. STING-associated vasculopathy with onset in infancy: a familial case series report and literature review. *Ann Transl Med*. 2021 Jan;9(2):176. doi: 10.21037/atm-20-6198.
26. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Oct;73(10):1886-1895. doi: 10.1002/art.41743. Epub 2021 Aug 31.
27. Khitri MY, Guedon AF, Georgin-Lavialle S, et al. Comparison between idiopathic and VEXAS-relapsing polychondritis: analysis of a French case series of 95 patients. *RMD Open*. 2022 Jul;8(2):e002255. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002255.
28. Vitale A, Caggiano V, Bimonte A, et al. VEXAS syndrome: a new paradigm for adult onset monogenic autoinflammatory

- diseases. *Intern Emerg Med.* 2023 Apr;18(3): 711-722. doi: 10.1007/s11739-023-03193-z. Epub 2023 Jan 20.
29. Lucchino B, Finucci A, Ghellere F, et al. Influence of HLA polymorphisms on clinical features of VEXAS syndrome: a potential epistatic mechanism. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Dec 23;62(1):e7-e8. doi: 10.1093/rheumatology/keac371.
30. Al-Hakim A, Savic S. An update on VEXAS syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023 Feb;19(2):203-215. doi: 10.1080/1744666X.2023.2157262. Epub 2022 Dec 26.
31. Bert-Marcaz C, Briantais A, Faucher B, et al. Expanding the spectrum of VEXAS syndrome: association with acute-onset CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 Jul;93(7): 797-798. doi: 10.1136/jnnp-2021-327949. Epub 2021 Dec 6.
32. Oo TM, Koay JTT, Lee SF, et al. Thrombosis in VEXAS syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2022 May;53(4):965-970. doi: 10.1007/s11239-021-02608-y. Epub 2021 Nov 24.
33. Groarke EM, Dulau-Florea AE, Kanthi Y. Thrombotic manifestations of VEXAS syndrome. *Semin Hematol.* 2021 Oct;58(4):230-238. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.006. Epub 2021 Oct 25.
34. Koster MJ, Kourelis T, Reichard KK, et al. Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome: A Case Series. *Mayo Clin Proc.* 2021 Oct;96(10):2653-2659. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.06.006. Epub 2021 Sep 3.
35. Patel BA, Ferrada MA, Grayson PC, Beck DB. VEXAS syndrome: An inflammatory and hematologic disease. *Semin Hematol.* 2021 Oct;58(4):201-203. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.005. Epub 2021 Oct 14.
36. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, et al. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. *Blood Adv.* 2021 Aug 24;5(16):3203-3215. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004976.
37. Temple M, Kosmider O. VEXAS syndrome: a novelty in MDS landscape. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 29;12(7):1590. doi: 10.3390/diagnostics12071590.
38. Obiorah IE, Beck DB, Wang W, et al. Myelodysplasia and bone marrow manifestations of somatic UBA1 mutated autoinflammatory disease. *Blood.* 2020;136(S1):20-21.
39. Tsuchida N, Kunishita Y, Uchiyama Y, et al. Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis.* 2021 Aug;80(8):1057-1061. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220089. Epub 2021 Mar 31.
40. Lötscher F, Seitz L, Simeunovic H, et al. Case Report: Genetic Double Strike: VEXAS and TET2-Positive Myelodysplastic Syndrome in a Patient With Long-Standing Refractory Autoinflammatory Disease. *Front Immunol.* 2022 Jan 20;12:800149. doi: 10.3389/fimmu.2021.800149. eCollection 2021.
41. Kusne Y, Fernandez J, Patnaik MM. Clonal hematopoiesis and VEXAS syndrome: survival of the fittest clones? *Semin Hematol.* 2021 Oct;58(4):226-229. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.004. Epub 2021 Oct 9.
42. Gutierrez-Rodrigues F, Kusne Y, Fernandez J, et al. Spectrum of clonal hematopoiesis in VEXAS syndrome. *Blood.* 2023 Jul 20;142(3):244-259. doi: 10.1182/blood.2022018774.
43. Diarra A, Duployez N, Fournier E, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: a 2-center experience. *Blood Adv.* 2022 Feb 8;6(3):998-1003. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004749.
44. Kao RL, Jacobsen AA, Billington CJ Jr, et al. A case of VEXAS syndrome associated with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2022 Mar;93:102636. doi: 10.1016/j.bcmd.2021.102636. Epub 2021 Nov 30.
45. Lee SMS, Fan BE, Lim JH, Goh LL, Lee JSS, Koh LW. A case of VEXAS syndrome manifesting as Kikuchi-Fujimoto disease, relapsing polychondritis, venous thromboembolism and macrocytic anaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Sep 1;60(9):e304-e306. doi: 10.1093/rheumatology/keab200.
46. Gurnari C, Pagliuca S, Durkin L, et al. Vacuolization of hematopoietic precursors: an enigma with multiple etiologies. *Blood.* 2021 Jul 1;137(26):3685-3689. doi: 10.1182/blood.2021010811.
47. Patel N, Dulau-Florea A, Calvo KR. Characteristic bone marrow findings in patients with UBA1 somatic mutations and VEXAS syndrome. *Semin Hematol.* 2021 Oct;58(4):204-211. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.007. Epub 2021 Oct 22.
48. Temple M, Duroyon E, Croizier C, et al. Atypical splice-site mutations causing VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 1;60(12):e435-e437. doi: 10.1093/rheumatology/keab524.
49. Hines AS, Koster MJ, Rock AR, et al. Targeted testing of bone marrow specimens with cytoplasmic vacuolization to identify previously undiagnosed cases of VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 May 25;kead245. doi: 10.1093/rheumatology/kead245. Online ahead of print.
50. Gurnari C, Rogers HJ. Copper Deficiency. *N Engl J Med.* 2021 Aug 12;385(7): 640. doi: 10.1056/NEJMicm2103532. Epub 2021 Aug 7.
51. Lacombe V, Prevost M, Bouvier A, et al. Vacuoles in neutrophil precursors in VEXAS syndrome: diagnostic performances and threshold. *Br J Haematol.* 2021 Oct;195(2): 286-289. doi: 10.1111/bjh.17679. Epub 2021 Aug 2.
52. Gurnari C, McLornan DP. Update on VEXAS and role of allogeneic bone marrow transplant: Considerations on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Nov; 57(11):1642-1648. doi: 10.1038/s41409-022-01774-8. Epub 2022 Aug 8.
53. Loschi M, Roux C, Sudaka I, et al. Allogeneic stem cell transplantation as a curative therapeutic approach for VEXAS syndrome: a case report. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Feb;57(2):315-318. doi: 10.1038/s41409-021-01544-y. Epub 2022 Jan 9.
54. Mangaonkar AA, Langer KJ, Lasho TL, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in VEXAS syndrome: Data from a prospective series of patients. *Am J Hematol.* 2023 Feb; 98(2):E28-E31. doi: 10.1002/ajh.26786. Epub 2022 Dec 1.
55. van Leeuwen-Kerkhoff N, de Witte MA, Heijstek MW, Leavis HL. Case report: Up-front allogeneic stem cell transplantation in a patient with the VEXAS syndrome. *Br J Haematol.* 2022 Nov;199(3):e12-e15. doi: 10.1111/bjh.18424. Epub 2022 Aug 29.
56. Al-Hakim A, Poulter JA, Mahmoud D, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for VEXAS syndrome: UK experience. *Br J Haematol.* 2022 Dec;199(5): 777-781. doi: 10.1111/bjh.18488. Epub 2022 Oct 2.
57. Comont T, Heiblig M, Riviere E, et al. Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry. *Br J Haematol.* 2022 Feb;196(4): 969-974. doi: 10.1111/bjh.17893. Epub 2021 Oct 14.
58. Raaijmakers MHGP, Hermans M, Aalbers A, et al. Azacitidine Treatment for VEXAS Syndrome. *Hemisphere.* 2021 Nov 17; 5(12):e661. doi: 10.1097/HS9.000000000000661. eCollection 2021 Dec.
59. Mekinian A, Zhao LP, Chevret S, et al. A Phase II prospective trial of azacitidine in steroid-dependent or refractory systemic autoimmune/inflammatory disorders and VEXAS syndrome associated with MDS and CMML. *Leukemia.* 2022 Nov;36(11):2739-2742. doi: 10.1038/s41375-022-01698-8. Epub 2022 Sep 14.
60. Heiblig M, Patel BA, Groarke EM, et al. Toward a pathophysiology inspired treatment of VEXAS syndrome. *Semin Hematol.* 2021 Oct;58(4):239-246. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.09.001. Epub 2021 Oct 5.
61. Staels F, Betrains A, Woei-A-Jin FJSH, et al. Case Report: VEXAS Syndrome: From Mild Symptoms to Life-Threatening Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2021 Apr 23;12:678927. doi: 10.3389/fimmu.2021.678927. eCollection 2021.
62. Kirino Y, Takase-Minegishi K, Tsuchida N, et al. Tocilizumab in VEXAS relapsing polychondritis: a single-center pilot study in Japan.

Ann Rheum Dis. 2021 Nov;80(11):1501-1502.
doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220876.
Epub 2021 Jun 21.
63. Goyal A, Narayanan D, Wong W, et al.
Tocilizumab for treatment of cutaneous and
systemic manifestations of vacuoles, E1 enzy-

me, X-linked, autoinflammatory, somatic
(VEXAS) syndrome without myelodysplastic
syndrome. *JAAD Case Rep.* 2022 Mar 2;23:
15-19. doi: 10.1016/j.jcdr.2022.02.022.
eCollection 2022 May.
64. Heiblig M, Ferrada MA, Koster MJ, et al.

Ruxolitinib is more effective than other JAK
inhibitors to treat VEXAS syndrome: a retro-
spective multicenter study. *Blood.* 2022 Aug
25;140(8):927-931. doi: 10.1182/blood.
2022016642.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.10.2023/17.11.2023/23.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы №1021051302580-4РК.

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 №1021051302580-4RK.

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.

Чальцев Б.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>
Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Маркова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
Куцев С.И. <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>
Рыжкова О.П. <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>
Орлова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-8831-1844>
Кохно А.В. <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>
Двирный В.Н. <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>
Ковригина А.М. <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>
Обухова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>
Паровичникова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>
Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Пример благоприятного исхода травмы шейного отдела позвоночника, возникшей на фоне диффузного идиопатического гиперостоза скелета: результат антропологической находки в церкви Святого Петра города Домашево (Босния и Герцеговина)

Георгинова О.А., Гончарова Н.Н., Гришанина Е.А., Захарова С.А., Макаров Е.А., Краснова Т.Н.

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Приведено описание антропологической находки – останков человека, обнаруженных в церкви Святого Петра (г. Домашево, Босния и Герцеговина, захоронение рубежа XV–XVI в. н. э.). Представленные морфологические данные наиболее вероятно указывают на наличие диффузного идиопатического гиперостоза скелета. На фоне данного заболевания произошла травма шейных позвонков, в результате которой изменилась их морфология. Однако травма не стала причиной смерти, после нее человек еще долгое время жил, так как выявлены посттравматические изменения скелета с развитием кривошеи.

Ключевые слова: диффузный идиопатический гиперостоз скелета; болезнь Форестье; травма; шейный отдел позвоночника; антропология.

Контакты: Ольга Анатольевна Георгинова; olga.georginova@gmail.com

Для ссылки: Георгинова ОА, Гончарова НН, Гришанина ЕА, Захарова СА, Макаров ЕА, Краснова ТН. Пример благоприятного исхода травмы шейного отдела позвоночника, возникшей на фоне диффузного идиопатического гиперостоза скелета: результат антропологической находки в церкви Святого Петра города Домашево (Босния и Герцеговина). Современная ревматология. 2023;17(6):102–108. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-102-108

An example of a favorable outcome of a cervical spine injury occurring on a background of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: the result of an anthropological finding in the church of St. Peter in the town of Domashevo (Bosnia and Herzegovina)

Georginova O.A., Goncharova N.N., Grishanina E.A., Zakharova S.A., Makarov E.A., Krasnova T.N.

Lomonosov Moscow State University, Moscow
1, Leninskiye Gori, Moscow 119991, Russia

The article provides a description of the anthropological finding – human remains discovered in the church of St. Peter (Domashevo, Bosnia and Herzegovina, burial at the turn of the 15th and 16th centuries AD). The available morphological data most likely indicate the presence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. This disease resulted in trauma to the cervical vertebrae, which altered their morphology. However, the injury did not lead to death; the person lived for a long time afterwards, as post-traumatic skeletal changes with the development of torticollis were noted.

Keywords: diffuse idiopathic skeletal hyperostosis; Forestier disease; injury; cervical spine; anthropology.

Contact: Olga Anatolyevna Georginova; olga.georginova@gmail.com

For reference: Georginova OA, Goncharova NN, Grishanina EA, Zakharova SA, Makarov EA, Krasnova TN. An example of a favorable outcome of a cervical spine injury occurring on a background of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: the result of an anthropological find in the church of St. Peter in the town of Domashevo (Bosnia and Herzegovina). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):102–108. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-102-108

Идиопатический анкилозирующий гиперостоз позвоночника (болезнь Форестье, БФ; болезнь Форестье–Роте-Квероля; фиксирующий лигаментоз) – системное невоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся патологической кальцификацией и оссификацией

передней продольной связки позвоночника без потери высоты межпозвоночных дисков и костного анкилоза фасеточных суставов и крестцово-подвздошных сочленений (КПС). Является частью диффузного идиопатического гиперостоза скелета, при котором наблюдаются множественная

кальцификация и оссификация связок, сухожилий и энтезисов [1, 2].

Впервые заболевание было описано в 1950 г. Жаком Форестье (Jacques Forestier) и его учеником Хайме Роте-Кверолем (Jaime Rotes-Querol) как синильный (старческий) анкилозирующий вертебральный гиперостоз [3]. БФ сопровождает человечество на протяжении всего исторического периода. Так, признаки этого заболевания были обнаружены у предка человека — неандертальца Шанидара I, жившего 50 тыс. лет назад [4], а также у фараона Рамзеса II (1302–1213 г. до н. э.) [5].

У мужчин БФ встречается примерно в 1,5 раза чаще, чем у женщин. Заболеваемость увеличивается с возрастом: после 40 лет БФ наблюдается у 3,8–4,9% мужчин и у 1,4–2,6% женщин, а после 70 лет — у 10,1% и 6,8% соответственно. В более молодом возрасте заболевание выявляется крайне редко [2].

Этиология

Причины развития БФ на сегодняшний день не установлены, однако есть данные о предрасполагающих факторах — генетических, метаболических, механических, а также факторах внешней среды. Важную роль играют мутации в различных генах, продукты которых участвуют в ремоделировании костной ткани (табл. 1) [6].

К потенциальным генам, связанным с БФ, относят *RSPO4*, *LEMD3* и *PPPR2RD*. Разнообразие генетических мутаций при БФ может объяснять частое сочетание данной патологии с различными заболеваниями: ожирением, метаболическим синдромом, патологией опорно-двигательной системы (дегенеративные заболевания суставов, подагрический артрит), болезнями почек и легких [7].

Описан ряд метаболических нарушений, участвующих в патогенезе БФ, таких как повышенный уровень гормона

роста, инсулиноподобного фактора роста 1 и инсулина, способствующих формированию новой костной ткани за счет активации остеобластов [8]. Так, до 20% больных акромегалией имеют признаки БФ [9]. Ее распространенность у больных ожирением выше, чем в общей популяции. Предполагается, что вклад в развитие заболевания у данной группы вносит хроническое воспаление, основными медиаторами которого являются интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста β , сосудистый эндотелиальный фактор роста [10]. Имеет значение и повышение уровня инсулина вследствие развития инсулинорезистентности [2]. В ряде исследований отмечена связь БФ с другими компонентами метаболического синдрома — гиперурикемией и дислипидемией [7, 11]. Ассоциация БФ с метаболическим синдромом используется в палеоантропологии как один из факторов, указывающих на социально-экономический статус пациента, поскольку позволяет предположить калорийность его питания [7]. Еще одним важным метаболическим фактором может быть снижение уровня белка Dickkopf 1 (Dkk1), являющегося ключевым регулятором ремоделирования костной ткани, ингибирующим Wnt-сигнальный путь модификации синтеза костной ткани [12]. При БФ и анкилозирующем спондилите (АС) уровень Dkk1 в сыворотке крови значительно снижен [12, 13]. Оба заболевания характеризуются патологической оссификацией.

Наиболее часто БФ поражает правую часть позвоночного столба, что связывают с «протективным» эффектом механического воздействия пульсации аорты. При декстрокардии или транспозиции внутренних органов (*situs inversus*), а также при синдроме Картагенера, сочетающемся с обратным расположением органокомплекса сердце-легкие, наблюдается левосторонняя оссификация [2, 14].

Таблица 1. Генетическая связь БФ и соматических нарушений
Table 1. Genetic relationship between Forestier disease (FD) and somatic disorders

Ген	Описание
<i>SUPT3H/ RUNX2</i>	Связан с оссификацией задней продольной связки, ростом костей, коксартрозом, повышением содержания уратов в сыворотке, снижением рСКФ, облысением по мужскому типу и повышением ИМТ
<i>CCDC91</i>	Играет роль в оссификации задней продольной связки, росте костей, изменении функции легких, развитии ХОБЛ, рака молочной железы, повышении ИМТ
<i>GDF5</i>	Связан с ростом костей, уровнем триглицеридов и холестерина, снижением рСКФ, гонартрозом, ишемической болезнью сердца, объемными образованиями головного мозга, повышением систолического АД, раком предстательной железы и силой хвата кистей
<i>ANKFN1/Noggin</i>	Отвечает за показатели безжировой массы тела, минеральную плотность костной ткани, деформации костей, функцию легких, хронотип и рСКФ
<i>PIK3R1</i>	Связан с ростом, уровнем триглицеридов и холестерина, рСКФ, ИМТ, безжировой массой тела, изменением функции легких и сердечно-сосудистыми заболеваниями
<i>CHRD12</i>	Влияет на рост, площадь костей, развитие гонартроза, повышение диастолического АД, силу хвата кистей, снижение рСКФ и показатели безжировой массы тела
<i>IL11</i>	Связан с ростом, патологией тазобедренного сустава, силой хвата кистей, повышением уровня холестерина, изменением функции легких, остеоартритом и безжировой массой тела
<i>COL6A1</i>	Кодирует α -цепь коллагена VI типа, составляющего основу остеобластов и хондроцитов. Некоторые варианты данного гена усиливают окостенение задней продольной связки (чаще встречается в японской популяции)
<i>FGF2</i>	Фактор роста фибробластов. Участвует в ангиогенезе и митогенезе многих клеток. Сигналы фактора влияют на поддержание гомеостаза костей и заживление переломов

Примечание. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ИМТ — индекс массы тела; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АД — артериальное давление.



Рис. 1. Окостенение связки вдоль позвоночника: окостенение справа по всей длине связки — от нижних шейных (Cvi) до нижних грудных (Тхii) позвонков (1); окостенение слева от Тхii до Liii (2)
Fig. 1. Ossification of the ligament along the spine: ossification on the right side along the entire length of the ligament — from the lower cervical vertebrae (Cvi) to the lower thoracic vertebrae (Tхii) (1); ossification on the left side from Тхii to Liii (2)



Рис. 7. Разрыв дуги C1 со смещением заднего бугорка атланта относительно оси симметрии
Fig. 7. Rupture of the C1 arch with displacement of the posterior tubercle of the atlas along the axis of symmetry

Связь уровня физической нагрузки с развитием БФ на данный момент не доказана. Однако вклад этого фактора нельзя полностью отвергнуть [7].

К факторам внешней среды, способствующим развитию БФ, относят повышение концентрации витамина А и ретиноидов в сыворотке крови. Ряд авторов отмечает, что ретиноиды могут приводить к возникновению БФ даже у молодых пациентов [15].

БФ была обнаружена при изучении многих останков служителей церкви Onze Lieve Vrouwe в Маастрихте, Нидер-



Рис. 2. Остеофиты и грыжи в области поясничных позвонков
Fig. 2. Osteophytes and hernias in the lumbar spine

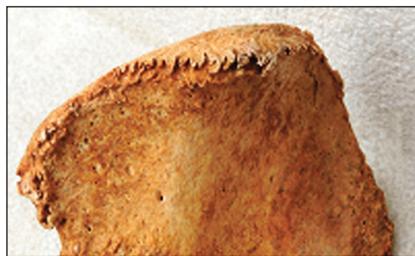


Рис. 4. Окостенение ligamentum iliolumbale
Fig. 4. Ossification of the iliolumbar ligament

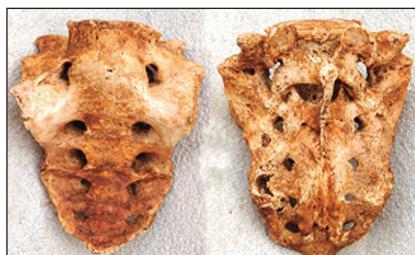


Рис. 6. Симметричная сакрализация Lv
Fig. 6. Symmetrical sacralization of the Lv

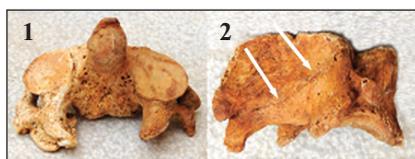


Рис. 8. Нарушение анатомической целостности C11 (1). Сращение арки C11 с аркой C12 (стрелки; 2)
Fig. 8. Disturbance of the anatomical integrity of C11 (1). Fusion of the C11 arch with the C12 arch (arrows; 2)



Рис. 3. Пяточная шпора справа
Fig. 3. Heel spur on the right



Рис. 5. Анкилоз 1-го грудно-реберного сустава
Fig. 5. Ankylosis of the 1st sternocostal joint

ланды. Авторы исследования делают вывод, что «монашеский образ жизни» мог быть предиктором развития данного заболевания [16].

Описание палеоантропологической находки из церкви Святого Петра (г. Домашево, Босния и Герцеговина)

В 2016 г. во время проведения спасательных археологических работ перед началом реконструкции церкви Святого Петра (XV–XVI в. н. э.) в г. Домашево было обнаружено захоронение — скелет мужчины в полной сохранности, что обусловлено особенностями захоронения, характерными для Балкан (в каменном ящике под полом церкви). У скелета были представлены все кости, включая редко сохраняющиеся: подъязычную (*os hyoideum*) и копчиковую (*os coccygis*). Возраст смерти индивида определялся по стандартным антропологическим методикам [17]. Исследование костей проведено к.б.н. Н.Н. Гончаровой. Анализ костей показал, что они принадлежали мужчине 55–65 лет, восстановленная длина тела — 179–182 см.

Кости отличались яркими особенностями, которые можно разделить на три группы.

1. Особенности скелета, связанные с физической нагрузкой: сильное развитие мышечного рельефа на плечевой и бедренной костях (*tuberositas deltoidea*, *linia aspera*), увеличение костного рельефа около малого бугра бедренной кости.

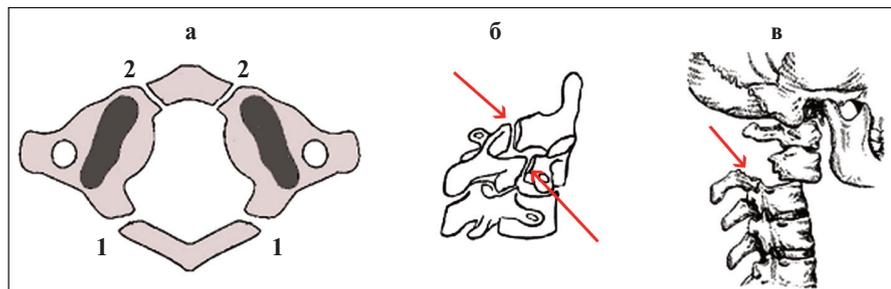


Рис. 9. Перелом С₁: а – отрыв задней (1) и передней (2) дуги; б – полное отделение тела С₁ от его дуги (стрелки); в – смещение кпереди тела С₁ вместе с атлантом и черепом, дуга С₁ остается на месте (стрелка)

Fig. 9. Fracture C₁: a – separation of the posterior (1) and anterior (2) arch; b – complete separation of the C₁ body from its arch (arrows); c – displacement of the C₁ body together with the atlas and the skull anteriorly, the C₁ arch remains intact (arrow)

Таблица 2. Рентгенологические изменения КПС при БФ и АС (адаптировано из [21]), %
Table 2. X-ray changes of the sacroiliac joint in FD and ankylosing spondylitis (AS) (adapted from [21]), %

Поражение	БФ	АС
Одностороннее частичное сращение	21,8	0
Двустороннее частичное сращение	38,2	14,8
Полное одностороннее сращение	0,9	3,7
Полное двустороннее сращение	1,8	63,0
Передний костный мостик на одной стороне	25,5	0
Костный мостик с двух сторон	41,8	7,4
Отсутствие переднего костного мостика	32,7	92,6
Задний костный мостик с одной стороны	20,0	11,1
Задний костный мостик с обеих сторон	16,4	0,0
Отсутствие заднего костного мостика	63,6	88,9
Энтезиальные костные перемычки с одной стороны	82,7	96,3
Энтезиальные костные перемычки с обеих сторон	6,4	3,7
Отсутствие энтезиальных костных перемычек	82,7	96,3

2. Особенности скелета, обусловленные патологическими процессами в организме и свидетельствующие о наличии системных заболеваний:

- окостенение связки вдоль позвоночника справа по всей длине от нижних шейных (С_{VI}) до нижних грудных (Т_{XII}) позвонков. Слева отмечалось окостенение связки только в нижнем отделе позвоночника – от Т_{XII} до L_{III} (рис. 1);
- остеофиты и грыжи в области поясничных позвонков (рис. 2);
- пяточная шпора справа (рис. 3);
- окостенение *ligamentum iliolumbale*, прикрепляющейся к подвздошному гребню (с образованием так называемой бахромы; рис.4);
- анкилоз 1-го грудино-реберного сустава (рис. 5);
- симметричная сакрализация L_v (рис. 6);
- окостенение связок в области малого вертела (*trochanter minor*) левой бедренной кости;

- окостенение связки надколенника (*ligamentum patellae*);
- окостенение мечевидного отростка грудины (*processus xiphoideus*).

Таким образом, особенностями изменений костной системы являлись большие зоны окостенения как в позвоночнике, так и в периферических суставах: оссификация передней продольной связки позвоночника (*ligamentum longitudinale anterius*) на протяжении более чем четырех смежных позвонков без потери высоты межпозвоночных дисков при отсутствии костного анкилоза фасеточных суставов; окостенение собственной связки надколенника (*ligamentum patellae*) в области прикрепления сухожилий мышц к подвздошным костям (*crista iliaca*), окостенение длинной подошвенной связки (*ligamentum plantare longum*), наличие бахромы в местах прикрепления ахилловых сухожилий (*tendo calcaneus*), мышц бедра (*musculus quadriceps femoris*) и связок, которые их фиксируют. Исходя из полученных морфологических данных, представляется наиболее вероятным наличие диффузного идиопатического гиперостоза скелета (БФ). В пользу данного диагноза также свидетельствует и отсутствие изменений в области КПС и реберно-позвоночных сочленений, которые наиболее часто отмечаются при АС.

3. Особенности скелета, связанные с травматическим повреждением:

- разрыв дуги С₁, смещение заднего бугорка атланта относительно оси симметрии (рис. 7);
- нарушение анатомической целостности С_{II}. Отмечалось сращение арки С_{II} с аркой С_{III} (рис. 8);
- выявлены дополнительные суставные площадки около большого затылочного отверстия (*foramen occipitale magnum*); голова индивида была склонена вправо.

Таким образом, скелет отличался комплексом травматических и дегенеративно-дистрофических изменений костной системы, каждое из которых могло быть обусловлено несколькими причинами.

Причины изменений в шейном отделе позвоночника

Изменения в области С_I-С_{II} могли быть связаны как с аномалиями развития, так и с травматическими повреждениями. Напомним, что атлант (С_I) и аксис, или эпистрофей (С_{II}), соединяют позвоночник с черепом и образуют сложный сустав. У С_I имеются передняя и задняя дуги, ограничивающие просвет позвоночного канала. Тело С_{II} переходит в зубовидный отросток. Между затылочной костью и атлантом, а также между атлантом и С_{II} отсутствуют межпозвоночные диски, выполняющие функцию амортизаторов во всех остальных межпозвоночных сочленениях, поэтому все амортизирующие

функции принимают на себя тела позвонков. В этом случае вероятность перелома C_1 и C_{II} резко возрастает, особенно если позвоночник не обладает достаточными возможностями для амортизации силовых воздействий.

Среди врожденных аномалий шейного отдела позвоночника встречаются незаращение дужек позвонков (*spina bifida posterior*), гипоплазия задней дуги атланта, аплазия задней дуги атланта.

При рассмотрении C_1 индивида данных в пользу недоразвития дуг позвонка выявлено не было, однако обнаружено смещение оси позвонка со всей задней дугой (см. рис. 7), что свидетельствует о его травматическом повреждении.

Существует классификация повреждений шейных позвонков:

- «лопающийся» перелом атланта, или перелом Джефферсона, впервые описан в 1920 г. При этом происходит разделение C_1 на несколько частей под влиянием сильной вертикальной (осевой) нагрузки;
- «травма висельника», или перелом палача, — перелом C_{II} в месте соединения дуги позвонка с его телом. Исторически такая травма чаще всего встречалась при повешении. Она возникает при резком сгибании головы в сочетании с сильными нагрузками на шейный отдел;
- перелом ныряльщика — перелом тел шейных позвонков и разрыв связок ниже C_{II} (C_{III} – C_{VII}). Отмечается при резком сгибании головы и шеи во время ныряния на небольшой глубине;
- перелом землекопа — перелом остистых отростков последних двух шейных позвонков (C_{VI} – C_{VII}). Возникает при резком сгибании головы и шеи вперед одновременно с падением тяжести на шею. Ранее такие травмы встречались у землекопов при обвале земли.

Кроме этих видов травм, часто встречается перелом задней дуги атланта. Он наблюдается при чрезмерном разгибании шеи и компрессии шейного отдела. При этом дуга C_1 упирается в более массивные отростки C_{II} , и происходит разлом в месте соединения дуги с телом позвонка. Перелом может быть одно- или двусторонним (рис. 9, а) Сравнение обнаруженных останков с возможными вариантами переломов атланта демонстрирует, что в данном случае произошел односторонний разрыв задней дуги атланта со смещением.

Причины изменений в области C_{II} – C_{III}

Отмечено отделение дуги C_{II} и прирастание ее к дуге C_{III} . Можно достаточно уверенно утверждать, что эти изменения произошли из-за так называемого перелома палача (см. выше). Возникло полное симметричное отделение тела C_{II} от его дуги (рис. 9, б). Механизм травмы связан со смещением тела C_{II} вперед, одновременно с переломом позвонка происходит также разрыв фиксирующих связок. Ничем не удерживаемое тело C_{II} вместе с атлантом и черепом смещается кпереди, а дуга C_{II} остается на месте, рядом с C_{III} (рис. 9, в). Это объясняет факт прирастания дуги C_{II} к C_{III} .

Анализ всего комплекса изменений позволяет сделать вывод, что изменения верхних шейных позвонков связаны с

серьезной травмой краниовертебрального отдела — переломами дужек C_1 и C_{II} . Однако травма не стала причиной смерти мужчины, после нее он еще долгое время жил, так как наблюдаются посттравматические изменения скелета: прирастание дуги C_{II} к C_{III} , формирование дополнительной суставной поверхности возле большого затылочного отверстия, развитие кривошеи.

Диагностика

Существует несколько критериев диагностики БФ [18]:

1. Критерии Резника (используются наиболее часто). Подразумевают вовлечение в патологический процесс как минимум четырех смежных позвонков («свечной воск» на передней поверхности позвонков на рентгенограмме), а также наличие экзостозов (окостенений в местах прикрепления связок) и отсутствие анкилозов КПС [19].

2. Критерии Форестье. Отличаются от вышеописанных меньшим числом вовлеченных в процесс позвонков. Для подтверждения диагноза необходимо повреждение минимум трех смежных позвонков [3].

3. Критерии Утсингера. Для подтверждения диагноза БФ необходимо наличие одного костного мостика между соседними позвонками, а при его отсутствии — наличие периферических энтезофитов [20].

Все представленные критерии свидетельствуют об отсутствии вовлечения в патологический процесс КПС. Однако есть работы, отмечающие поражение КПС, что затрудняет диагностику и требует исключения АС (табл. 2) [21].

Для АС, в отличие от БФ, характерно уменьшение суставной щели с формированием анкилоза и окостенением фиброзного кольца, сращение фасеточных и апофизарных сочленений (табл. 3).

Типичным рентгенологическим признаком АС является «бамбуковый стебель», а БФ — «струющаяся мантия» по типу свечного воска [22].

Спондилит диагностируется и при псориатическом артрите и ревматоидном артрите, а также при реактивном артрите, в частности ассоциированном с туберкулезной инфекцией. Однако при этих заболеваниях часто встречается поражение периферических суставов (воспаление межфаланговых суставов, костные анкилозы, окостенение суставных поверхностей, внесуставные костные разрастания и др.) [23].

БФ необходимо дифференцировать также со спондилезом, при котором отмечается образование остеофитов, часто встречаются дегенеративные изменения межпозвоночных

Таблица 3. Сравнение рентгенологических изменений при БФ и АС (адаптировано из [22])
Table 3. Comparison of radiological changes in FD and AS (adapted from [22])

Критерий	БФ	АС
Передние межкостные перемычки	Есть. По типу свечного воска	Есть. По типу бамбуковой палки
Уменьшение высоты межпозвоночного промежутка	—	+
Сращение фасеточных и апофизарных сочленений	—	+
Поражение КПС	+/-	+
Внеаксиальная оссификация	+	+

дисков (остеохондроз) и сужение суставных щелей фасеточных суставов (спондилоартроз). Таким образом, на ранних стадиях, когда еще не сформировались обширные структурные изменения, различить спондилез и БФ бывает сложно [24].

Заключение. В качестве заключения приведем клинический случай, представленный японскими коллегами, которые описали формирование кривошеи у пожилого мужчины,

страдавшего БФ после падения с велосипеда [25]. У него произошел перелом зубовидного отростка Сп. Авторы специально подчеркивают, что диффузный идиопатический гиперостоз скелета послужил отягчающим обстоятельством при травме, так как вследствие скованности позвоночника даже небольшое ударное воздействие стало причиной перелома в свободных от окостенения позвонках.

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

1. Скрябина ЕН, Магдеева НА, Корнева ЮМ. Анкилозирующий гиперостоз позвоночника, или болезнь Форестье: трудности диагностики или недостаточная осведомленность? Архивъ внутренней медицины. 2020;10(1):68-73. [Skryabina EN, Magdeeva NA, Korneva YuM. Ankylosing spinal hyperostosis, or Forestier's disease: diagnostic difficulties or lack of awareness? *Arkhivъ vnutrennei meditsiny*. 2020;10(1):68-73. (In Russ.)].
2. Helfgott SM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). <https://www.uptodate.com/contents/diffuse-idiopathic-skeletal-hyperostosis-dish>.
3. Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis*. 1950 Dec;9(4):321-30. doi: 10.1136/ard.9.4.321.
4. Crubezy E, Trinkaus E, Shanidar I: a case of hyperostotic disease (DISH) in the middle Paleolithic. *Am J Phys Anthropol*. 1992 Dec;89(4):411-20. doi: 10.1002/ajpa.1330890402.
5. Chhem RK, Schmit P, Faure C. Did Ramesses II really have ankylosing spondylitis? A reappraisal. *Can Assoc Radiol J*. 2004 Oct;55(4):211-7.
6. Sethi A, Ruby JG, Veras MA, et al. Genetics implicates overactive osteogenesis in the development of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Nat Commun*. 2023 May 8; 14(1):2644. doi: 10.1038/s41467-023-38279-x.
7. Dabrowski M, Kubaszewski L. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis of Cervical Spine with Dysphagia-Molecular and Clinical Aspects. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 20;22(8): 4255. doi: 10.3390/ijms22084255.
8. Mader R, Verlaan JJ, Buskila D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and pathogenic mechanisms. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Dec;9(12):741-50. doi: 10.1038/nrrheum.2013.165. Epub 2013 Nov 5.
9. Scarpa R, de Brasi D, Pivonello R, et al. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):598-603. doi: 10.1210/jc.2003-031283.
10. Chaput CD, Siddiqui M, Rahm MD. Obesity and calcification of the ligaments of the spine: a comprehensive CT analysis of the entire spine in a random trauma population. *Spine J*. 2019 Aug;19(8):1346-1353. doi: 10.1016/j.spinee.2019.03.003. Epub 2019 Mar 20.
11. Mader R. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Time for a change. *J Rheumatol*. 2008 Mar;35(3):377-9.
12. Senolt L, Hulejova H, Krystufkova O, et al. Low circulating Dickkopf-1 and its link with severity of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):71-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200357. Epub 2011 Sep 7.
13. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007 Feb;13(2):156-63. doi: 10.1038/nm1538. Epub 2007 Jan 21.
14. Gliner-Ron M, Bercovich E, Herman A, et al. Osteophytes' position in subjects with DISH and right-sided aorta: verification of the "aortic pulsation protective effect" theory. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 28;61(12): 4910-4914. doi: 10.1093/rheumatology/keac183.
15. Neshor G, Zuckner J. Rheumatologic complications of vitamin A and retinoids. *Semin Arthritis Rheum*. 1995 Feb;24(4):291-6. doi: 10.1016/s0049-0172(95)80039-5.
16. Verlaan JJ, Oner FC, Maat GJR. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in ancient clergymen. *Eur Spine J*. 2007 Aug;16(8):1129-35. doi: 10.1007/s00586-007-0342-x. Epub 2007 Mar 28.
17. Buikstra JE, Ubelaker DH, editors. Standards for Data Collections from Human Skeletal Remains. Proceeding of a Seminar at The Field Museum of Natural History. Arkansas; 1994.
18. Resnick D, Shapiro RF, Wiesner KB, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) [ankylosing hyperostosis of Forestier and Rotes-Querol]. *Semin Arthritis Rheum*. 1978 Feb;7(3):153-87. doi: 10.1016/0049-0172(78)90036-7.
19. Kuperus JS, de Gendt EEA, Oner FC, et al. Classification criteria for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a lack of consensus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7): 1123-1134. doi: 10.1093/rheumatology/kex056.
20. Utsinger PD. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheum Dis*. 1985 Aug;11(2): 325-51.
21. Yahara Y, Yasuda T, Kawaguchi Y, et al. Sacroiliac joint variation associated with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Feb 10;21(1):93. doi: 10.1186/s12891-020-3105-z.
22. Takahashi T, Yoshii T, Mori K, et al. Comparison of radiological characteristics between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and ankylosing spondylitis: a multicenter study. *Sci Rep*. 2023 Feb 1;13(1):1849. doi: 10.1038/s41598-023-28946-w.
23. Ньюбей ДЕ, Рейд ПТ, Грабб НР. Внутренние болезни по Дэвидсону. Москва: ГЭОРТАР-Медиа; 2022. 544 с. [N'yubei DE, Reid PT, Grabb NR. *Vnutrennie bolezni po Davidsonu* [Internal diseases according to Davidson]. Moscow: GEORTAR-Media; 2022. 544 p.]
24. Kranenburg HJC, Hazewinkel HAW, Meij BP. Naturally occurring spinal hyperostosis in dogs as a model for human spinal disorders. *ILAR J*. 2014;55(1):150-63. doi: 10.1093/ilar/ilu012.
25. Tsuji S, Inoue S, Tachibana T, et al. Post-traumatic torticollis due to odontoid fracture in a patient with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(36):e1478. doi: 10.1097/MD.0000000000001478.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.09.2023/11.11.2023/15.11.2023

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.

Георгинова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>

Гончарова Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8504-1175>

Гришанина Е.А. <https://orcid.org/0009-0007-8265-6802>

Захарова С.А. <https://orcid.org/0000-0003-4703-0744>

Макаров Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2387-9930>

Краснова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>

Рецидивирующий полихондрит, развившийся после пирсинга (клинический случай)

Мовсесян А.А.¹, Красненко С.О.¹, Урумова М.М.¹, Годзенко А.А.^{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

Рецидивирующий полихондрит (РПХ) относится к группе редких ревматических заболеваний с недостаточно изученными этиологией и патогенезом. В его основе лежит прогрессирующее системное воспалительное поражение хрящевой ткани с преимущественным вовлечением ушных раковин, носа, трахеи и бронхов. Унифицированного подхода к лечению РПХ не разработано, поэтому тактика ведения каждого пациента индивидуальна.

Описан случай развития РПХ у 39-летней пациентки после пирсинга хрящевой части ушной раковины. Компоненты сплава, использовавшегося для пирсинга, предположительно могли послужить адьювантами и спровоцировать развитие заболевания, сходного с синдромом ASIA (аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адьювантами) с воспалением хрящей носа и ушных раковин. Представлены возможные патогенетические механизмы, а также диагностические критерии синдрома ASIA.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит; адьюванты; ASIA-синдром.

Контакты: Анастасия Арменовна Мовсесян; an.ar.mov@mail.ru

Для ссылки: Мовсесян АА, Красненко СО, Урумова ММ, Годзенко АА. Рецидивирующий полихондрит, развившийся после пирсинга (клинический случай). Современная ревматология. 2023;17(6):109–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-109-114

Relapsing polychondritis that developed after piercing (clinical case)

Movsesyan A.A.¹, Krasnenko S.O.¹, Urumova M.M.¹, Godzenko A.A.^{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

Relapsing polychondritis (RPC) belongs to a group of rare rheumatic diseases with poorly understood etiology and pathogenesis. It is based on progressive systemic inflammatory damage to the cartilage tissue, primarily affecting ears, nose, trachea and bronchi. A standardized approach for the treatment of RPC has not yet been developed, so the treatment tactics are individualized for each patient.

We describe a clinical case of a 39-year-old patient, who developed RPC after piercing the cartilaginous part of the ear. The components of the alloy used for the piercing could presumably serve as adjuvants and cause the development of a disease similar to ASIA syndrome (Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants) with inflammation of the cartilage of the nose and ears. Possible pathogenetic mechanisms are presented, as well as diagnostic criteria for ASIA syndrome.

Keywords: relapsing polychondritis; adjuvants; ASIA syndrome.

Contact: Anastasia Armenovna Movsesyan; an.ar.mov@mail.ru

For reference: Movsesyan AA, Krasnenko SO, Urumova MM, Godzenko AA. Relapsing polychondritis that developed after piercing (clinical case). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):109–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-109-114

Рецидивирующий полихондрит (РПХ) — иммуноопосредованное системное заболевание, характеризующееся рецидивирующими эпизодами воспаления хрящевых и богатых протеогликанами тканей, приводящее к прогрессирующей анатомической деформации и нарушению функции пораженных структур [1]. Происхождение заболевания, провоцирующие факторы, патогенетические механизмы остаются неуточненными и продолжают обсуждаться, хотя со времени описания в 1923 г. R. Jaksch-Wartenhorst его первого случая прошло 100 лет [2].

Данные генетических исследований продемонстрировали связь антигена гистосовместимости HLA-DR4 с риском развития

РПХ [1, 3, 4]. Вместе с тем убедительных доказательств наследования болезни не получено. В развитии патологического процесса участвуют компоненты как гуморального, так и клеточного иммунитета. У пациентов с РПХ выявлялись циркулирующие аутоантитела к коллагену II, IX и XI типов, что позволило говорить о ведущей роли в патогенезе болезни аутоиммунитета к собственной хрящевой ткани [5]. В качестве других аутоантигенов-мишеней известны олигомерные матриксные белки хряща (COMP), содержащиеся во внеклеточном матриксе хрящей, связок и сухожилий, и матрилин 1 — белок межклеточного матрикса, высокоэкспрессируемый в хрящевой ткани трахеи, носа, ушей и грудино-реберного сочленения [6].

При гистопатологических исследованиях пораженных тканей установлено, что воспалительный инфильтрат, представленный Т-лимфоцитами (главным образом CD4+ Т-клетками), макрофагами, плазматическими клетками, охватывает перихондральную зону и затем распространяется вглубь хряща. По мере прогрессирования заболевания в перихондральных клетках и хондроцитах обнаруживается высокая экспрессия протеолитических ферментов — катепсинов, эластаз, матриксных металлопротеиназ, — которые наряду с перихондральным воспалением способствуют разрушению хряща [7, 8].

Иницирующая фаза патологического процесса, приводящего к деструкции хрящевой ткани, описана преимущественно в виде гипотез. По мнению ряда авторов, различные триггеры (инфекционные агенты, механические или химические воздействия) могут вызывать деградацию белка с последующим высвобождением антигенов хрящевой ткани, что у генетически предрасположенных лиц приводит к иммунизации против этих аутоантигенов [9].

Наиболее распространенное и раннее клиническое проявление РПХ — двусторонний хондрит ушных раковин, который наблюдается у 90% пациентов [10]. Течение болезни волнообразное, с чередованием обострений и ремиссий, в результате чего хрящевой матрикс постепенно замещается волокнистой соединительной тканью, ухо становится узловатым и дряблым вследствие утраты хрящевой поддержки и может приобрести вид «цветной капусты». Деструкция хряща, а также отек наружного слухового прохода способствуют присоединению среднего отита и снижению слуха. Вестибулярные нарушения и нейросенсорная тугоухость встречаются примерно у 6–13% пациентов и могут быть обусловлены васкулитом ветвей внутренней слуховой артерии [11, 12].

Второй по частоте признак — хондрит носа, развивающийся более чем у половины пациентов [8]. Воспалительный процесс, проявляющийся болью и покраснением, затрагивает переносицу, что приводит к ее уплощению и в итоге — к седловидной деформации носа.

Поражение ларинго-трахеобронхиальной области является предвестником серьезного прогноза и основной причиной смертности. Хондрит гортани может проявляться болью в области щитовидного хряща и трахеи, а затем — ларингомалацией или стойким стенозом гортани с осиплостью голоса, непродуктивным кашлем, одышкой, стридорозным дыханием. Воспаление трахеи характеризуется утолщением стенок с разрушением хрящевых колец, трахеомалацией с последующим коллапсом дыхательных путей, а также развитием фиброза и стриктур [13, 14].

Помимо хондрита, к частым клиническим проявлениям РПХ относятся артрит, обычно неэрозивный, и поражение глаз в виде конъюнктивита, эписклерита, склерита, увеита. Реже наблюдаются кардиоваскулярные нарушения (вальвулит, дилатация аорты с аортальной регургитацией, аневризмы аорты), полиморфные кожные изменения, неврологические нарушения [15–17].

Важная особенность РПХ — частое сочетание с другими заболеваниями, в том числе с различными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, миелодиспластическим синдромом, солидными опухолями. Такое многообразие клинических перекрестов, а также полиморфная клиническая картина и редкость болезни затрудняют диаг-

ностику. Предлагалось несколько вариантов диагностических критериев РПХ, среди которых чаще используются критерии L.P. McAdam 1976 г. [18], отдающие приоритет характерным клиническим признакам.

В соответствии с этими критериями диагноз считается достоверным при наличии 3 из 6 следующих признаков:

- двусторонний хондрит ушных раковин;
- неэрозивный серонегативный воспалительный артрит;
- хондрит носа;
- воспаление глаз (конъюнктивит, кератит, склерит, эписклерит, увеит);
- хондрит респираторного тракта (хрящей гортани и/или трахеи);
- кохлеарные и/или вестибулярные нарушения (нейросенсорная тугоухость, шум в ушах, головокружение).

При недостаточном числе клинических критериев требуется гистологическое подтверждение, выявляющее лимфоидную и плазмноклеточную инфильтрацию хрящевого матрикса с участками метакромазии, дегенерации хондроцитов, внедрения в толщу хряща активных фибробластов, разволокнения, лизиса и секвестрации хрящевого матрикса [18, 19].

РПХ необходимо отличать от инфекционного перихондрита, который может развиваться во всех структурах, имеющих хрящ: следует учитывать двустороннее поражение ушных раковин, вовлечение хрящей разных локализаций с развитием системного воспаления, волнообразное прогрессирующее течение [8].

В связи с редкостью и многообразием вариантов течения заболевания унифицированного подхода к лечению не существует; тактика ведения каждого пациента индивидуальна и определяется выраженностью клинических проявлений и вовлечением жизненно важных органов. В большинстве случаев назначаются глюкокортикоиды в виде монотерапии или в сочетании с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. Данные об эффективности генно-инженерных биологических препаратов противоречивы [20–22].

Публикации, посвященные РПХ, в основном представляют собой клинические наблюдения, число которых в последние годы растет. Так, в базе Pubmed за 2022 г. содержится 44, а за первое полугодие 2023 г. — 38 статей с описанием подобных клинических случаев. Однако по-прежнему остается много вопросов, связанных с природой заболевания; отмечались случаи, развившиеся после травмы, инфекции, медицинских и косметологических вмешательств.

Приводим историю болезни пациентки, у которой заболевание началось через 2 нед после пирсинга ушной раковины (пациентка дала согласие на публикацию ее данных).

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 39 лет, поступила в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с жалобами на боль и покраснение ушных раковин, незначительную деформацию спинки носа, повышенную утомляемость, периодическое повышение температуры до 37,2 °С.

В анамнезе имеются указания на ревматические заболевания в семье: у отца — семейная средиземноморская лихорадка, у матери — псориазический артрит.

В течение последних 5 лет пациентке неоднократно проводились инвазивные косметические процедуры, в том числе мезотерапия, биоревитализация, ботулинотерапия, татуаж бровей, век, губ. В августе 2019 г. выполнен пирсинг хрящевой части правой ушной раковины с имплантацией стальной серьги, точный состав сплава которой неизвестен.

Через 2 нед после пирсинга появились боль, гиперемия и отек правой ушной раковины. До марта 2020 г. предпринимались попытки самостоятельно уменьшить воспалительный процесс антисептическими растворами и мазями. Затем серьга была извлечена, однако симптоматика продолжала нарастать. ЛОР-врачом поставлен диагноз хондроперихондрита и назначена терапия антибиотиками пенициллинового ряда, которая не дала эффекта. В течение последующих 2 лет консультирована несколькими ЛОР-врачами, проводились повторные курсы лечения антибактериальными препаратами разных групп. В феврале 2022 г. челюстно-лицевым хирургом местно вводился бетаметазон с краткосрочным положительным результатом.

В сентябре 2022 г. — вовлечение в патологический процесс левой ушной раковины: гиперемия, отек, болезненность. При обследовании в октябре 2022 г. отмечено увеличение СОЭ до 22 мм/ч и уровня СРБ до 9,3 мг/л. При исследовании других показателей, в том числе антинуклеарного фактора (АНФ), ревматоидного фактора, антинеитрофильных цитоплазматических антител, иммуноблота антинуклеарных антител, отклонений не выявлено. Ревматологом диагностирован РПХ и рекомендованы колхицин в дозе 1 мг/сут и нестероидные противовоспалительные препараты, которые пациентка получала с кратковременным незначительным улучшением. В декабре 2022 г. больная отметила слабовыраженную деформацию («провал») спинки носа.

В январе 2023 г. — госпитализация в НИИР им. В.А. Насоновой. Отмечались гиперемия, отечность, деформация, болезненность при пальпации обеих ушных раковин (рис. 1, а, рис. 2, а), а также умеренно выраженная седловидная деформация носа. Других отклонений при физикальном исследовании, в том числе патологии со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной систем, не выявлено.

Общий, биохимический и иммунологический анализы крови, общий анализ мочи без значимых отклонений: СОЭ по Вестергерну — 20 мм/ч, СРБ — 2,3 мг/л, антитела к миелопероксидазе — 0,5 Ед/мл, антитела к протеиназе 3 — 2,2 Ед/мл, АНФ — 1/160 (гранулярный, цитоплазматический тип свечения), антитела к циклическому цитруллиннированному пептиду, к Ro/SSA и La/SSB не обнаружены.



Рис. 1. Правая ушная раковина пациентки К. до госпитализации (а) и при выписке (б)
Fig. 1. Right auricle of patient K. before hospitalization (a) and on discharge (b)

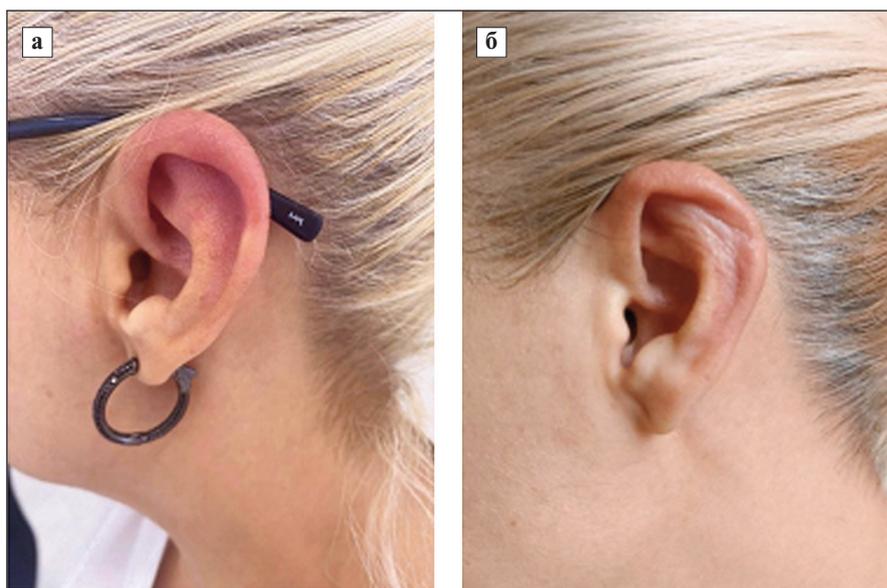


Рис. 2. Левая ушная раковина пациентки К. при поступлении (а) и при выписке (б)
Fig. 2. Left auricle of patient K. on admission (a) and on discharge (b)

При компьютерной томографии (КТ) визуализировалось пристеночное утолщение слизистой оболочки обеих верхнечелюстных пазух, признаки ринита; кальцинат в полости левой верхнечелюстной пазухи; искривление носовой перегородки, булла левой средней носовой раковины. При КТ органов грудной клетки патологические изменения не обнаружены. При эндоскопическом исследовании гортани патологии не выявлено. Офтальмологом диагностирован сухой кератоконъюнктивит, эпителиальная дистрофия роговицы 3-й степени справа. При этом жалоб со стороны глаз пациентка не предъявляла, сухости во рту не было.

Диагноз: РПХ с поражением ушных раковин (двусторонний хондрит), носа (хондрит спинки носа, риносинусит), глаз (сухой кератоконъюнктивит). В клинике выполнено внутривенное ка-

Критерии синдрома ASIA [26]
ASIA syndrome criteria [26]

Большие критерии	Малые критерии
Внешние факторы (инфекция, вакцинация, силикон), предшествующие клиническим симптомам	Появление аутоантител или антител к предполагаемому адьюванту
Типичные клинические проявления (миалгии, миозит и мышечная слабость, артралгии или артрит, синдром хронической усталости, неврологические нарушения, преимущественно связанные с демиелинизацией нервных волокон, нарушения интеллекта и памяти, лихорадка, сухость во рту, глазах)	Другие клинические проявления (синдром раздраженной кишки, феномен Рейно)
Устранение повреждающего фактора приводит к ремиссии	Наличие HLA-DRB1, HLA-DQB1
Типичные гистологические изменения в органах	Признаки аутоиммунного заболевания (СКВ, РА, ССД, васкулит и др.)

Примечание. СКВ – системная красная волчанка; РА – ревматоидный артрит; ССД – системная склеродермия.

пельное введение метилпреднизолона в дозе 500 мг, а также назначены внутрь метилпреднизолон 8 мг/сут и метотрексат 15 мг/нед. В результате лечения достигнуто улучшение состояния: уменьшились отеки, гиперемия и болезненность ушных раковин (рис. 1, б, рис. 2, б), температура тела не повышалась.

Обсуждение. Особенностью описанного случая является развитие РПХ после банальной косметической процедуры. Компоненты сплава, использовавшегося для пирсинга, могли послужить адьювантами и спровоцировать заболевание. Безусловно, четких доказательств причинно-следственной связи между имплантацией серьги и появлением клинических симптомов хондрита не имеется, как нет и данных о наличии специфических антител к предполагаемым адьювантам. Тем не менее в пользу наличия связи между событиями свидетельствуют короткий промежуток времени между ними (2 нед), а также первичная локализация воспаления в месте пирсинга. Предрасполагающими факторами можно считать особенности семейного анамнеза пациентки, родители которой страдают ревматическими заболеваниями, и использование ранее косметологических методик с имплантацией различных материалов.

Публикации, посвященные патологическим состояниям, спровоцированным адьювантами, стали появляться в медицинской литературе достаточно давно. В 1914 г. впервые была описана индуцированная склеродермия у шахтеров в связи с воздействием кремния [23]. В дальнейшем сообщалось о случаях индуцированной склеродермии после воздействия некоторых органических растворителей, лекарственных препаратов, пищевых продуктов и других веществ, являющихся иммунологическими адьювантами, способными неспецифично изменять иммунный ответ человека [23, 24].

Позднее был предложен термин «адьювантная болезнь человека», наиболее часто использовавшийся в пластической хирургии в связи с развитием склеродермоподобных синдромов после введения силиконовых грудных имплантов [25].

Развитие пластической хирургии и косметологических методик привело к очередному подъему интереса к подобным заболеваниям. Свидетельством важности проблемы адьювантных аутоиммунных болезней явилось их объединение под термином «синдром ASIA» (Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants – аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адьювантами). Впервые этот синдром был описан в 2011 г. Y. Shoenfeld и N. Agmon-Levin [26]

в связи с необходимостью выделить группу патологических состояний с общим механизмом развития, вызванных различными адьювантами. Диагностика синдрома ASIA основана на больших и малых критериях, сформулированных этими авторами [26] (см. таблицу). Для подтверждения диагноза требуются 2 больших или 1 большой и 2 малых критерия.

В настоящее время синдром ASIA определяется как до-нозологическое состояние, которое при продолжении стимуляции иммунной системы может трансформироваться в аутоиммунное заболевание в зависимости от индивидуальных особенностей пациента [27].

Патогенез данного синдрома изучен недостаточно. Предполагается, что адьювантный эффект достигается за счет нескольких механизмов, которые воздействуют как на врожденную, так и на адаптивную иммунную систему [28–30]. Во-первых, адьюванты способствуют депонированию в месте имплантации антигенов, с которыми они связаны, транслокации антигенов в местную и отдаленную лимфоидную ткань и пролонгированному синтезу антител. Длительная экспозиция антигенов и адьювантов приводит к активации В- и Т-клеточного иммунного ответа [31]. Некоторые адьюванты непосредственно стимулируют выработку провоспалительных факторов: цитокинов и хемокинов, которые поддерживают хроническую воспалительную реакцию, а также индуцируют гуморальный иммунный ответ за счет стимуляции Th2-лимфоцитов. Адьюванты усиливают врожденный иммунный ответ, имитируя эволюционно консервативные молекулы (например, стенки бактериальных клеток, липополисахариды) и связываясь с Toll-подобными рецепторами. Кроме того, они усиливают активность дендритных клеток, лимфоцитов, макрофагов и активируют внутриклеточные инфламасомные комплексы; могут непосредственно активировать главный комплекс гистосовместимости [13]. Таким образом, в дополнение к местной иммунной реакции адьюванты способствуют генерализации иммунного ответа с развитием системного заболевания [28, 32–34].

Наряду с пластической хирургией синдром ASIA описан также в косметологии (контурная пластика филлерами), стоматологии (установка зубных имплантов), иммунологии (вакцинация). Нередко случаи синдрома ASIA протекают под маской различных ревматических заболеваний: РА, болезни Шегрена, СКВ, системного васкулита.

В последние годы появился ряд сообщений о случаях ASIA, спровоцированных ранее не известными адьювантами,

в частности гистероскопической внутриматочной стерилизационной системой Essure [35]. Устройство Essure представляет собой небольшую гибкую вставку с внутренней спиралью из нержавеющей стали, обернутой волокнами полиэтилентерефталата, и внешней спиралью из никель-титанового сплава для фиксации устройства. Оказалось, что все компоненты Essure обладают адьювантной активностью, а хирургическое удаление устройства приводит к заметной регрессии симптомов ASIA [36].

Интересны также сообщения о развитии адьювантных синдромов после вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первый такой случай в виде иммунотромбоза с тромбоцитопенией после применения вакцины AstraZeneca был описан в 2021 г. [37]. К 2022 г. представлено более 270 сообщений о различных аутоиммунных заболеваниях, развившихся в течение 28 дней после вакцинации против COVID-19, в том числе наблюдались кожный и системный васкулит, волчаночноподобный синдром, РА, IgA-нефропатия и др. [38].

Адьювантные синдромы после пирсинга ранее описаны не были, хотя эти технологии известны с древности. Для пирсинга, как правило, используется так называемая меди-

цинская сталь, содержащая никель, который не является инертным металлом. Длительный контакт такого сплава с тканями организма человека приводит к окислению никеля, что может вызывать различные воспалительные и аллергические реакции.

В представленном случае имели место четкая хронологическая связь с введением внешнего вещества в хрящевую ткань и ряд клинических проявлений иммуновоспалительного заболевания, что, предположительно, позволяет говорить о воздействии компонентов сплава. При этом следует отметить, что у нашей пациентки после удаления пирсинга продолжалось прогрессирование симптомов. Данные литературы свидетельствуют о том, что течение болезни после извлечения адьюванта зависит от разных факторов: его свойств, продолжительности экспозиции, состояния пациента [36].

Заключение. Данное наблюдение представляет интерес как впервые описанный случай РПХ, развившегося после пирсинга. Использование инвазивных косметологических методик, в том числе рутинных, может спровоцировать возникновение системного воспалительного заболевания у предрасположенных лиц.

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

- Borgia F, Giuffrida R, Guarneri F, Cannavo SP. Relapsing Polychondritis: An Updated Review. *Biomedicines*. 2018 Aug 2; 6(3):84. doi: 10.3390/biomedicines6030084.
- Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathia. *WienArch F Inn Med*. 1923;(6):93-100.
- Balsa A, Expinosa A, Cuesta M, et al. Joint symptoms in relapsingpolychondritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Jul-Aug;13(4):425-30.
- Zeuner M, Straub RH, Rauh G, et al. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol*. 1997 Jan;24(1):96-101.
- Yang CL, Brinckmann J, Rui HF, et al. Autoantibodies to cartilage collagens in relapsing polychondritis. *Arch Dermatol Res*. 1993; 285(5):245-9. doi: 10.1007/BF00371591.
- Kempta Lekpa F, Piette JC, Bastuji-Garin S, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) level is a marker of disease activity in relapsing polychondritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jul-Aug;28(4):553-5. Epub 2010 Aug 30.
- Ouchi N, Uzuki M, Kamataki A, et al. Cartilage destruction is partly induced by the internal proteolytic enzymes and apoptotic phenomenon of chondrocytes in relapsing polychondritis. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):730-7. doi: 10.3899/jrheum.101044. Epub 2011 Jan 15.
- Arnaud L, Mathian A, Haroche J, et al. Pathogenesis of relapsing polychondritis: A 2013 update. *Autoimmun Rev*. 2014 Feb; 13(2):90-5. doi: 10.1016/j.autrev.2013.07.005. Epub 2013 Sep 17.
- Son SB, Han WH, Park JH, et al. Aggravation of relapsing polychondritis due to the infection and its manifestation on a nasal tip graft. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2014 Mar;7(1): 63-5. doi: 10.3342/ceo.2014.7.1.63. Epub 2014 Feb 5.
- Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis: Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med*. 1986 Jan;104(1): 74-8. doi: 10.7326/0003-4819-104-1-74.
- Kashihara K, Kawada S, Takahashi Y. Autoantibodies to glutamate receptor GluR5 in a patient with limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. *J Neurol Sci*. 2009 Dec 15;287(1-2):275-7. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.004. Epub 2009 Aug 28.
- Kent PD, Mitchet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Jan;16(1):56-61. doi: 10.1097/00002281-200401000-00011.
- Chang SJ, Lu CC, Chung YM, et al. Laryngotracheal involvement as the initial manifestation of relapsing polychondritis. *J Chin Med Assoc*. 2005 Jun;68(6):279-82. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70151-0.
- Ernst A, Rafeq S, Boisselle P, et al. Relapsing polychondritis and airway involvement. *Chest*. 2009 Apr;135(4):1024-1030. doi: 10.1378/chest.08-1180. Epub 2008 Nov 18.
- Baretto SN, Oliveira GN, Michet CJ, et al. Multiple cardiovascular complications in a patient with relapsing polychondritis. *Mayo Clin Proc*. 2002 Sep;77(9):971-4. doi: 10.4065/77.9.971.
- Савельев АИ, Черняк ВИ, Вороненкова ЕА, Шаркова ЮВ. Десять случаев рецидивирующего полихондрита. В кн.: Ольбинская ЛИ, редактор. Актуальные вопросы внутренней медицины: Сборник научных трудов. Москва; 2000. С. 244-56. [Savel'ev AI, Chernyak VI, Voronenkova EA, Sharkova YuV. Ten cases of recurrent polychondritis. In: Ol'binskaya LI, editor. *Aktual'nye voprosy vnutrennei meditsiny: Sbornik nauchnykh trudov* [Topical issues of internal medicine: Collection of scientific papers]. Moscow; 2000: P. 244-56].
- Hsu KC, Wu YR, Lyu RK, et al. Aseptic meningitis and ischemic stroke in relapsing polychondritis. *Clin Rheumatol*. 2006 Mar; 25(2):265-7. doi: 10.1007/s10067-005-1152-3. Epub 2005 Jul 26.
- McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: Prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976 May; 55(3):193-215.
- Asadi AK. Relapsing polychondritis. *Dermatol Online J*. 2003 Oct;9(4):3.
- Тюрин ВП, Мезенова ТВ. Успешная диагностика и лечение рецидивирующего полихондрита. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2006;3(2):37-43. [TyurinVP, Mezenova TV. Successful diagnosis and treatment of recurrent polychondritis. *Vestnik Natsional'nogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. 2006;3(2):37-43. (In Russ.)].
- Черняк ВИ, Савельев АИ, Погромов АП. Рецидивирующий полихондрит. Клиническая медицина. 2014;92(11):22-8. [ChernyakVI, Savel'evAI, PogromovAP. Recurrent polychondritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;92(11):22-8. (In Russ.)].
- Сайковский РС, Бабак ВВ, Григорьева МА. Рецидивирующий полихондрит. Случай из практики. Клиническая практика. 2011;(4):44-9. [Saykovskiy RS, Babak VV, Grigor'eva MA.

- Recurrent polychondritis. Case study. *Klinicheskaya Praktika*. 2011;(4):44-9. (In Russ.).
23. Black CM, Pereira S, McWright A, et al. Genetic susceptibility to scleroderma-like syndrome in symptomatic and asymptomatic workers exposed to vinyl chloride. *J Rheumatol*. 1986 Dec;13(6):1059-62.
24. Кряжева СС, Хамаганова ИВ, Макушина ЗВ. Бляшечная склеродермия, развившаяся после инъекций пенициллина. Вестник дерматологии. 1992;(1):43-45. [Kryazheva SS, Namaganova IV, Makushina ZV. Plaque scleroderma developed after penicillin injections. *Vestnik dermatologii*. 1992;(1):43-45. (In Russ.).]
25. Куницкая НА. Индуцированная склеродермия – необычный случай развития. *Sciences of Europe*. 2020;(55):15-18. [Kunickaya NA. Induced scleroderma – an unusual case of development. *Sciences of Europe*. 2020;(55):15-18. (In Russ.).]
26. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011 Feb; 36(1):4-8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003.
27. Золотых ВГ. «После» не значит – «вследствие»? ASIA-синдром в течение годового наблюдения пациенток с операциями на молочных железах. От Иегуды Шенфельда – к Роману Баевскому. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(2):3-14. [Zolotykh VG. "After" does not mean – "due to"? ASIA-syndrome during the annual follow-up of patients with breast surgery. From Yehuda Shoenfeld to Roman Baevsky. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(2):3-14. (In Russ.).]
28. Burek CL, Talor MV. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *J Autoimmun*. 2009 Nov-Dec;33(3-4):183-9.
29. Vermeulen RC, Scholte HR. Rupture of silicone breast implants and symptoms of pain and fatigue. *J Rheumatol*. 2003 Oct; 30(10):2263-7.
30. Brown SL, Pennello G, Berg WA, et al. Silicone breast implant rupture, extracapsular silicone, and health status in a population of women. *J Rheumatol*. 2001 May;28(5): 996-1003.
31. Marrack P, McKee AS, Munks MW. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nat Rev Immunol*. 2009 Apr;9(4):287-93. doi: 10.1038/nri2510.
32. Fryzek JP, Signorello LB, Hakelius L, et al. Self-reported symptoms among women after cosmetic breast implant and breast reduction surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2001 Jan; 107(1):206-13. doi: 10.1097/00006534-200101000-00034.
33. Vasey FB, Zarabadi SA, Seleznick M, Ricca L. Where there's smoke there's fire: the silicone breast implant controversy continues to fester: a new disease that needs to be defined. *J Rheumatol*. 2003 Oct;30(10):2092-4.
34. Janowski EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analysis of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med*. 2000 Mar 16; 342(11):781-90. doi: 10.1056/NEJM 200003163421105
35. Chauhan U, Cassidy B, Cohen Tervaert JW. ASIA (Shoenfeld's syndrome) due to hysteroscopic Essure sterilization. *Autoimmun Rev*. 2021 Dec;20(12):102979. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102979. Epub 2021 Nov 6.
36. Tervaert JWC, Martinez-Lavin M, Jara LJ, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun Rev*. 2023 May;22(5):103287. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103287. Epub 2023 Feb 3.
37. Parums DV. Editorial: SARS-CoV-2 mRNA Vaccines and the Possible Mechanism of Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). *Med Sci Monit*. 2021 Apr 26;27:e932899. doi: 10.12659/MSM.932899.
38. Chen Y, Xu Z, Wang P, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*. 2022 Apr;165(4): 386-401. doi: 10.1111/imm.13443. Epub 2022 Jan 7.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

31.08.2023/20.10.2023/28.10.2023

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.

Мовсеян А.А. <https://orcid.org/0009-0002-3473-2480>

Красненко С.О. <https://orcid.org/0000-0002-4505-0162>

Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

Годзенко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5493-6045>

Дифференцированный подход к лечению скелетно-мышечной боли: более высокие дозы анальгетиков обеспечивают лучший эффект. Краткий описательный обзор

Каратеев А.Е.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

Эффективный контроль боли — одна из главных задач лечения пациента со скелетно-мышечной патологией. С болью связаны основные страдания пациентов: снижение работоспособности и качества жизни, инвалидизация и тяжелые психоэмоциональные нарушения. Патогенез скелетно-мышечной боли сложен и включает: повреждение (вследствие аутоиммунного процесса, механического или метаболического стресса), воспаление, периферическую и центральную сенситизацию, дегенеративные процессы (неоангиогенез, гетеротопическая оссификация, фиброз), мышечный гипертонус, психоэмоциональные расстройства (депрессия, тревожность), негативные поведенческие реакции. Лечение боли должно быть комплексным с использованием как фармакотерапии, так и методик немедикаментозной терапии и реабилитации.

Одно из ведущих мест в лечении боли занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они эффективны, удобны и доступны, но способны вызывать широкий спектр осложнений. Поэтому индивидуальный подход к обезболивающей терапии основывается на выборе «правильного» НПВП. По соотношению эффективность/безопасность препаратом первой линии может считаться цефекоксиб. Он имеет обширную доказательную базу, подтверждающую его терапевтический потенциал при острой боли, остеоартрите, хронической боли в спине, системных ревматических заболеваниях и другой патологии, а также относительно низкий риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Назначение цефекоксиба должно быть персонализированным: в случае интенсивной боли и при системных ревматических заболеваниях начинать лечение следует с дозы 400 мг/сут (в первый день возможно применение 600 мг) с последующим переходом, по мере достижения контроля боли, к поддерживающей дозе 200 мг/сут.

Ключевые слова: хроническая скелетно-мышечная боль; эпидемиология; патогенез; мультимодальный подход; нестероидные противовоспалительные препараты; цефекоксиб; эффективность; различные дозы; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; ae karat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Ли́ла АМ. Дифференцированный подход к лечению скелетно-мышечной боли: более высокие дозы анальгетиков обеспечивают лучший эффект. Краткий описательный обзор. Современная ревматология. 2023;17(6):115–121. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-115-121

Differentiated approach to the treatment of musculoskeletal pain: higher doses of analgesics provide a better effect. A brief narrative review

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

Effective pain control is one of the main goals in the treatment of patient with musculoskeletal disorders. The main suffering of patients is associated with pain: decrease in working capacity and quality of life, disability and severe psycho-emotional disturbances. The pathogenesis of musculoskeletal pain is complex and includes damage (due to an autoimmune process, mechanical or metabolic stress), inflammation, peripheral and central sensitization, degenerative processes (neoangiogenesis, heterotopic ossification, fibrosis), muscle tension, psychoemotional disorders (depression, anxiety), negative behavioral reactions. Pain treatment should be comprehensive and include pharmacotherapy as well as non-pharmacological therapy and rehabilitation methods.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are at the forefront of pain treatment. They are effective, convenient and affordable, but can cause a wide range of complications. A personalized approach to pain management is therefore based on the choice of the “right” NSAID. Based on the balance between efficacy and safety, celecoxib can be considered the first choice. It has an extensive evidence base confirming its therapeutic potential in acute pain, osteoarthritis, chronic back pain, systemic rheumatic diseases and other pathologies, as well as a relatively low risk of gastrointestinal and cardiovascular complications. The prescription of celecoxib should be personalized: for severe pain and systemic rheumatic

diseases, treatment should be started with a dose of 400 mg/day (600 mg can be used on the first day), followed by a transition to a maintenance dose of 200 mg/day once pain control is achieved.

Keywords: chronic musculoskeletal pain; epidemiology; pathogenesis; multimodal approach; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; celecoxib; efficacy; different doses; safety.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Lila AM. Differentiated approach to the treatment of musculoskeletal pain: higher doses of analgesics provide a better effect. A brief narrative review. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):115–121.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-115-121

Хроническая боль – глобальная проблема, вызывающая серьезное беспокойство современного общества и находящаяся в центре внимания врачей, ученых и организаторов медицины. По данным серии эпидемиологических исследований, число лиц с хронической болью в экономически развитых странах достигает 20–40%, охватывая наиболее социально активную часть популяции. Данный синдром определяет значительные страдания, снижение качества жизни и трудоспособности (вплоть до инвалидизации) сотен миллионов жителей Земли. При этом каждый пациент с хронической болью – почти всегда терапевтическая загадка, что требует проведения комплекса диагностических мероприятий, сложного и длительного лечения, а также медицинской и социальной реабилитации. Все это сопряжено с огромными материальными затратами: на ведение пациентов с хронической болью в развитых странах приходится от 1 до 5% валового национального продукта [1–3]. Остроту проблемы усугубляет общее старение популяции (в 2022 г. доля лиц ≥ 65 лет составляла 9,8%) [4], с которым связано увеличение доли «возрастных» заболеваний, являющихся причиной формирования синдрома хронической боли.

О растущем интересе мирового врачебного сообщества к проблеме хронической боли можно судить по статистике публикаций на эту тему в электронной библиотечной системе PubMed. Так, на сентябрь 2023 г. по ключевым словам «chronic pain» там определялось более 154 тыс. ссылок, при этом в 2022 г. таких ссылок было больше (12 264), чем в предшествующие годы.

«Лицом» проблемы хронической боли являются болезни скелетно-мышечной системы (хроническая скелетно-мышечная боль, ХСМБ), поскольку именно этой патологией обусловлено подавляющее большинство случаев хронической боли в современной популяции.

ХСМБ

Ведущими причинами развития ХСМБ являются ревматические заболевания (РЗ), относящиеся к XIII классу по МКБ-10: остеоартрит (ОА), хроническая неспецифическая боль в спине (ХНБС), аутоиммунные и иммуновоспалительные РЗ (ревматоидный артрит – РА; спондилоартриты – СпА; подагра и др.) и локальная патология околосуставных мягких тканей (хроническая боль в области плеча, связанная с синдромом сдавления ротатора плеча) [1].

ОА – самое распространенное заболевание суставов, которым страдает более 7% популяции. По данным Исследования глобального бремени болезней 2019 г. (Global Burden of Disease), в мире было зафиксировано 527 млн случаев ОА различной локализации (преимущественно коленного сустава – 60,6%) [5]. Распространенность ХНБС, по материалам этого же исследования, составляет 6,97 случая на 100 человек, всего было зарегистрировано более 568 млн

пациентов с этим заболеванием [6]. РА – наиболее распространенное аутоиммунное воспалительное РЗ, которое поражает от 0,4 до 1,0% жителей Земли, в зависимости от региона и конкретной страны [7].

Основным клиническим проявлением этих болезней является ХСМБ. Ее патогенез сложен и носит комплексный характер [8]. Главным пусковым моментом здесь являются повреждение специализированных клеток скелетно-мышечной системы (синовиальных фибробластов, хондроцитов, остеоцитов, теноцитов), а также деструкция межклеточного матрикса (МКМ), вызванные аутоиммунной агрессией, механическим или метаболическим стрессом. Разрушение клеточных элементов запускает каскад апоптоза, в котором центральную роль играют агрессивные протеолитические ферменты (каспазы, металлопротеиназы, ADAMTs – дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами). Продукты распада клеток и элементов МКМ – «обломки» белковых структур, белки «теплого шока», ДНК и РНК, различные метаболиты, свободные жирные кислоты, ионы H^+ , K^+ , Ca^{2+} , OH^- и др. (так называемый DAMP – молекулярный паттерн повреждения) становятся мощным активатором для клеток воспалительного ответа, прежде всего макрофагов, а также стимулом для ноцицептивной системы, вызывая возбуждение периферических болевых рецепторов. Развивающаяся воспалительная реакция сопровождается гиперпродукцией цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, интерферона γ и др., гемокинов: CXCL8, CCL2, CXCL10 и др., а также различных медиаторов воспаления и боли. Среди последних принципиальную роль играет простагландин (ПГ) E_2 – продукт активности фермента циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ2), вызывающий стойкую активацию и сенситизацию ноцицепторов [9–11].

В последние годы в качестве важнейшего элемента развития ХСМБ рассматривается феномен центральной сенситизации (ЦС), под которым понимают связанное с нейропластическими процессами снижение потенциала действия нейронов, значительно повышающее чувствительность болевых рецепторов к болевым и неболевым стимулам. Механизм формирования ЦС обусловлен длительной и стойкой ноцицептивной афферентацией, вызывающей открытие потенциал-зависимых клеточных каналов, и хроническим воспалением, определяющим цитокин-опосредованную активацию глиальных клеток и резидентных макрофагов нейронального окружения в области синапсов задних рогов спинного мозга и вышележащих отделов центральной нервной системы. Нейропластические процессы приводят к повышению проницаемости мембраны нейрональных клеток вследствие открытия лиганд-зависимых ионных каналов (в частности, связанных с глутаматным рецептором NMDA), при этом потенциал действия, необходимый для активации ноцицептивного нейрона, значительно снижается [9–11].

Роль ЦС в развитии ХСМБ подтверждается рядом клинических исследований, показавших наличие признаков распространенной боли и фибромиалгии, наиболее яркого проявления дисфункции ноцицептивной системы, у существенной части пациентов с ОА, ХНБС и РА. Так, по данным Z. Rutter-Locher и соавт. [12], которые провели метаанализ 62 исследований, признаки ЦС у больных РА, псориатическим артритом (ПсА) и анкилозирующим спондилитом (АС) выявляются в 36% случаев по опроснику PainDETECT, в 41% по опроснику LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), в 31% по опроснику DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) и в 42% по опроснику CSI (Central Sensitization Inventory). Аналогично по материалам метаанализа 39 исследований, выполненного L. Zolío и соавт. [13], признаки ЦС у пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов по опроснику PainDETECT были установлены в 20% и 9% наблюдений, по опроснику CSI – в 36% и 29% соответственно.

Не менее важным аспектом формирования ХСМБ является негативное влияние психоэмоциональных нарушений – депрессии и тревожности. Их развитие вызвано патологической активацией центров мозга и дисбалансом нейромедиаторных процессов, имеющих тесную функциональную связь с ноцицептивной системой. Поэтому психоэмоциональные нарушения не просто коморбидны ХСМБ, а взаимозависимы с ней, определяя взаимное отягощение [14, 15]. Так, метаанализ 121 исследования, проведенный D. Fonseca-Rodrigues и соавт. [16], подтвердил тесную взаимосвязь этих проявлений болезни. Коэффициент корреляции (r) боли (оценка по WOMAC) и тревоги составил 0,31 ($p < 0,001$), боли и депрессии – 0,36 ($p < 0,001$).

Контроль ХСМБ: необходимость, общие принципы и цели

Несмотря на расширение возможностей фармакотерапии РЗ, связанное с появлением новых классов патогенетических средств (в частности, генно-инженерных биологических препаратов – ГИБП – и ингибиторов Янус-киназ для лечения иммуновоспалительных болезней), проблема контроля основных симптомов остается весьма актуальной. По данным систематического обзора серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) симптоматического эффекта ГИБП при РА, значимое снижение выраженности боли отмечается лишь у 30–50% пациентов [17]. Это оправдывает необходимость активного использования анальгетиков. Так, по материалам германского регистра больных РЗ, из 150 394 пациентов с РА регулярно использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды 61% и 21%, из 30 636 пациентов с АС – 62% и 17%, из 5642 пациентов с системной красной волчанкой – 52% и 17% соответственно [18]. По сообщениям американских исследователей, потребность в применении опиоидов отмечалась у 17–67% пациентов с РА, у 18–25% с ПсА и у 19–57% с АС [19].

Еще более сложной проблемой является контроль ХСМБ при ОА и ХНБС, при которых, по сути, до настоящего времени не разработаны однозначно эффективные методы патогенетической терапии. Использование анальгетиков в этой ситуации рассматривается как важнейшее направление фармакотерапии. Востребованность такого лечения показана в масштабном эпидемиологическом исследовании BISCUIT, в котором участвовали 1,4 млн пациентов с ОА и 0,4 млн больных с ХНБС в Швеции, Норвегии, Финляндии и Дании. Было установлено, что среди больных ОА и ХНБС соответ-

ственно 44,7% и 77,7% регулярно принимают опиоиды, а 20,9% и 37,2% – НПВП [20].

В лечении ХСМБ общепризнанным является патогенетический мультимодальный подход, включающий обязательную комбинацию медикаментозных и нефармакологических методов, а также медицинскую и социальную реабилитацию. Отражением этого подхода является знаковый консенсус специалистов по лечению ОА, недавно представленный в работе N. Veronese и соавт. «Мультимодальное мультидисциплинарное ведение пациентов с умеренной и сильной болью при остеоартрите коленного сустава: необходимость соответствовать ожиданиям пациентов» [21]. По мнению этой группы экспертов, контроль боли должен носить индивидуализированный характер, с «титрацией» и «адаптацией» к особенностям пациента и клинической ситуации.

Принципиальное значение имеет применение лекарственных средств с различным механизмом действия с учетом сложного и многогранного патогенеза ХСМБ. Здесь следует учесть и возможности использования быстродействующих анальгетиков, таких как НПВП, парацетамол и опиоиды; и применение обладающих более мягким, но стойким эффектом симптоматических средств замедленного действия для лечения ОА («хондропротекторы», Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA); и локальную инъекционную терапию; и назначение антидепрессантов и антиконвульсантов в случаях выраженных проявлений ЦС, наличия признаков депрессии или невропатической боли; и «добавочную» (адъювантную) терапию – применение миорелаксантов, комбинаций витаминов группы В, анксиолитиков и др. [1].

Целью лечения ХСМБ должно быть достижение максимального контроля болевых ощущений, т. е. снижение их интенсивности до полного прекращения (до 0–10 по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 0–100 мм) или хотя бы до уровня, приемлемого для пациента (PASS – Patient Acceptable Symptoms State). При этом хорошим ответом на противоболевую терапию следует считать уменьшение выраженности боли >50% по отношению к исходному уровню [22–24].

Место НПВП

Первой ступенью в лечении ХСМБ при РЗ следует считать назначение НПВП. Применение этого класса анальгетиков *патогенетически оправдано*, поскольку, как было отмечено выше, их основная фармакологическая мишень – ПГЕ₂ – относится к числу важнейших медиаторов боли и воспаления. ПГЕ₂ прямо активирует периферические болевые рецепторы и играет ключевую роль в развитии периферической сенситизации и ЦС. Подавление синтеза ПГЕ₂ путем блокады фермента ЦОГ2 (отвечающего за синтез ПГЕ₂, метаболического предшественника всех ПГ), не только уменьшает болевые ощущения, но и способствует замедлению развития неоангиогенеза, гетеротопической оссификации и остеопороза – процессов, во многом определяющих формирование ХСМБ [25, 26].

Эффективность НПВП хорошо доказана при ОА и ХНБС, что подтверждают метаанализ 192 РКИ ($n=102\ 829$), проведенный V.R. da Costa и соавт. [27], и метаанализ 32 РКИ ($n=5336$), выполненный W.H. van der Gaag и соавт. [28].

Преимущества НПВП при ХСМБ демонстрирует метаанализ 17 РКИ, в которых сравнивалась эффективность НПВП и опиоидов при ОА [29]. Установлено, что НПВП несколько не уступали препаратам сравнения (которые тра-

диционно считаются наиболее мощными анальгетиками): среднее уменьшение уровня боли (по WOMAC) на фоне применения НПВП составило 18, трамадола – 18, оксикодона и гидроморфона – 19.

Важно отметить, что продолжительное применение НПВП позволяет в определенной степени длительно контролировать ХСМБ. Это показывает работа М.С. Osani и соавт. [30], которые провели метаанализ 72 РКИ при ОА (n=26 424). Стандартизированное различие средних (СРС) после 2 нед терапии составило -0,42 (95% доверительный интервал, ДИ -0,48, -0,38), через 12 нед – -0,30 (95% ДИ -0,34, -0,26), через 26 нед – -0,21 (95% ДИ -0,39, -0,03). Как видно, действие НПВП было максимальным в первые 2 нед после начала приема, но сохранялось и в последующие 6 мес.

Однако следует помнить, что НПВП – потенциально небезопасный класс анальгетиков: их применение чревато развитием широкого спектра осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек. Поэтому при назначении НПВП следует учитывать наличие факторов риска и с особой осторожностью применять их у лиц пожилого возраста, у которых обычно имеется множество коморбидных заболеваний [1, 31].

Рациональный выбор НПВП: целекоксиб

Выбирая НПВП, в каждой ситуации врач должен ориентироваться на четкие доказательства эффективности и профиля безопасности конкретного представителя данной лекарственной группы. И в этом плане для реальной клинической работы представляет интерес селективный ЦОГ2-ингибитор целекоксиб, совмещающий в себе ряд принципиальных достоинств. С одной стороны, он характеризуется доказанной эффективностью как для купирования острой боли, так и для длительного контроля ХСМБ, а с другой – и это принципиально важно – суммарно наилучшей среди всех НПВП переносимостью [32]. Терапевтический потенциал целекоксиба подтверждают исследования, в которых он сопоставлялся с другими НПВП. Так, в недавнем метаанализе 12 РКИ (n=2350) сравнивалась эффективность целекоксиба и диклофенака при ОА [33]. Было показано, что целекоксиб в большей степени снижал интенсивность боли (по ВАШ) – СРС составило -1,44 (95% ДИ -2,27, -0,60; p<0,001). При этом, в отличие от диклофенака, целекоксиб вызывал значительно меньшее число нежелательных реакций: СРС – 0,34 (95% ДИ 0,20–0,59; p<0,001).

Большой интерес представляет Кохрановский метаанализ М. Fidahic и соавт. [34], оценивших данные 9 РКИ (n=3988), в которых целекоксиб сопоставлялся с плацебо и другими НПВП при лечении РА. Улучшение на фоне приема целекоксиба наблюдалось на 4% чаще (95% ДИ 0–10%), чем при использовании других НПВП, а частота развития язв ЖКТ оказалась в 4 раза меньше (3,9% и 16,6% соответственно).

Низкая частота возникновения угрожающих здоровью и жизни осложнений со стороны ЖКТ (язвы, кровотечения, перфорации и анемия, связанная с поражением тонкого кишечника, – проявления НПВП-энтеропатии) на фоне лечения целекоксибом была показана в метаанализе А. Мооге и соавт. [35]. Изучив данные 52 РКИ (n=51 048), авторы заключили, что суммарная частота указанных выше осложнений (на 100 па-

циентов/лет) составила при использовании целекоксиба 0,3, плацебо – также 0,3, неселективных НПВП – 0,9 (p=0,0004). Как видно, частота развития серьезного поражения ЖКТ у лиц, принимавших целекоксиб, не отличалась от таковой при применении плацебо и была в 3 раза ниже, чем при назначении других НПВП.

Целекоксиб характеризуется и относительно низким риском развития опасных осложнений со стороны ССС. Достоинством внимания недавно опубликованная работа В.Р. Cheng и соавт. [36] – метаанализ 21 РКИ (n=61979), в котором оценивалась частота сердечно-сосудистых осложнений при использовании целекоксиба в дозе 200–400 мг в сравнении с другими НПВП. Было показано, что общее число серьезных сердечно-сосудистых событий на фоне приема целекоксиба было статистически значимо меньше, чем при использовании препаратов сравнения: отношение шансов (ОШ) – 0,89 (95% ДИ 0,80–1,00). При этом летальность от данных осложнений была ниже на 25% (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99).

Ориентируясь на большой массив доказательных данных, группа ведущих российских экспертов, представляющих различные медицинские специальности, определила целекоксиб как препарат выбора для лечения боли при скелетно-мышечных заболеваниях, особенно в тех ситуациях, когда повышен риск осложнений и со стороны ЖКТ, и со стороны ССС [37].

Различные дозы целекоксиба

Целекоксиб в дозе 200 мг/сут по соотношению хорошо доказанной терапевтической эффективности при продолжительном использовании и благоприятного профиля безопасности может считаться наиболее удачным средством для длительного контроля ХНБС (конечно, в рамках мультимодальной комплексной терапии). Способность целекоксиба 200 мг/сут быстро (в первые 7–14 дней) и значительно снижать боль, а затем в течение весьма продолжительного времени (до 24 мес на фоне регулярного приема) поддерживать приемлемый уровень симптомов при ОА была продемонстрирована в РКИ GAIT, MOVES, CONCEPT, в которых его сравнивали с «хондропротекторами» [38–40]. Однако в клинической практике нередко приходится сталкиваться с ситуацией, когда требуется более мощное средство для лечения острой боли или «обострений» ХСМБ (ее кратковременное усиление). Более высокие дозы препарата используются и при системных РЗ (РА, АС, ПсА). Таким пациентам целесообразно назначать удвоенную дозу препарата – 400 мг/сут.

Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП зависит от дозы: чем она выше, тем лучше терапевтический эффект [41]. Для целекоксиба эта зависимость подтверждается серией исследований, выполненных у пациентов с острой болью и различной скелетно-мышечной патологией. В 2015 г. было опубликовано принципиально важное исследование Р.А. Мооге и соавт. [42], представляющее собой метаанализ Кохрановского общества, оценивающий эффективность различных НПВП для купирования острой боли. Согласно полученным данным, основанным на результатах 9 исследований (n=1427), целекоксиб в дозе 400 мг обладал лучшим эффектом, чем в дозе 200 мг. Так, индекс NNT (number need to treat – число больных, которых необходимо пролечить для получения заданного отличия от плацебо) для целекоксиба 200 мг составил 4,2 (95% ДИ 3,4–

5,6), для целекоксиба 400 мг — 2,4 (95% ДИ 1,9–3,2). При этом среднее время действия препарата (до необходимости повторного приема) для двух доз достигало 6,6 и 8,4 ч соответственно.

В приведенном выше исследовании М. Fidahic и соавт. [34] оценивалось анальгетическое действие целекоксиба в дозе 200 и 400 мг/сут в сравнении с плацебо и неселективными НПВП при РА по данным 9 РКИ (n=3988). Этот эффект был ожидаемо выше при использовании более высокой дозы: в сравнении с плацебо уменьшение боли в среднем (по ВАШ) составило -12,4 мм у получавших целекоксиб 400 мг/сут и -9,6 мм у получавших этот препарат в дозе 200 мг/сут.

А. J. Kivitz и соавт. [43] изучали эффективность целекоксиба 400, 200 мг/сут и плацебо у 608 пациентов с ПсА. После 2 нед терапии 20% улучшение по критериям ACR (ответ по ACR20) в группе целекоксиба 400 мг отмечалось чаще, чем в группе целекоксиба 200 мг: соответственно у 49% и 39% больных (на фоне плацебо — у 28%). Правда, в дальнейшем (к 12 нед) уровень ответа при применении обеих доз целекоксиба сравнялся.

Еще одним примером более высокой эффективности целекоксиба 400 мг/сут может служить РКИ J. Sieper и соавт. [44], которые сравнивали целекоксиб 200 и 400 мг/сут с диклофенаком 150 мг/сут у 458 больных АС. После 12 нед терапии частота улучшения по ASAS20 (Assessment of SpondyloArthritis International Society) и снижение BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) при использовании целекоксиба 400 мг/сут существенно не отличались от соответствующих показателей при назначении диклофенака 150 мг/сут и были выше, чем при использовании целекоксиба 200 мг/сут: 59,7% и -1,32 пункта, 60,2% и -1,48 пункта, 46,0% и -0,99 пункта соответственно.

Целекоксиб в дозе 400 мг/сут — весьма эффективное обезболивающее и противовоспалительное средство. Он не уступает наиболее «сильным» неселективным НПВП, назначаемым в полной противовоспалительной дозе. Доказательством этого, в частности, может служить масштабное 6-месячное РКИ CONDOR, в котором 4484 пациента с РА и ОА получали целекоксиб по 200 мг 2 раза в сутки или диклофенак 75 мг 2 раза в сутки в комбинации с омепразолом 20 мг/сут. При этом не отмечено различия в динамике общей оценки активности заболевания пациентом: данный параметр в среднем снизился (оценка по шкале Ликерта 1–5) с 3,22 до 2,47 и с 3,22 до 2,46 соответственно (рис. 1). Число пациентов, которые к моменту завершения наблюдения оценили результат лечения как хороший или очень хороший, составило в группе целекоксиба 56,6%, в группе препарата сравнения — 56,3%. При этом число серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба оказалось статистически значимо меньше, чем при приеме диклофенака: 0,9% и 3,8% соответственно (p<0,001) [45].

Отличным доказательством высокого анальгетического потенциала целекоксиба в дозе 400 мг стали результаты двух 6-недельных РКИ (n=1598), в которых сравнивалась эффективность целекоксиба 400 мг/сут и трамадола 200 мг/сут у пациентов с ХНБС. В обеих работах целекоксиб однозначно показал лучший обезболивающий эффект, чем трамадол. Так, в первом РКИ число больных с улучшением >30% по сравнению с исходным уровнем достигло 63,2% и 49,9%, во втором — 64,1% и 55,1% соответственно (в обоих случаях p<0,001; рис. 2). Отметим, что число нежелательных реакций при исполь-

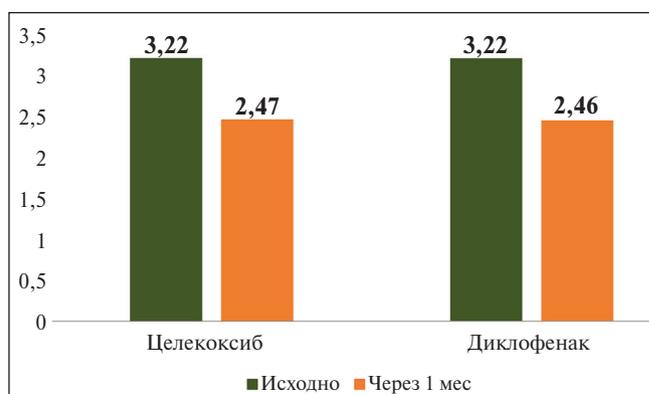


Рис. 1. Динамика общей оценки активности артрита пациентами с ОА и РА (шкала Ликерта 1–5) на фоне приема целекоксиба 400 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут, по данным исследования CONDOR (n=4484) [45]

Fig. 1. Dynamics of general arthritis activity assessment in patients with OA and RA (Likert scale 1–5) while taking celecoxib 400 mg/day and diclofenac 150 mg/day, according to the CONDOR study (n=4484) [45]

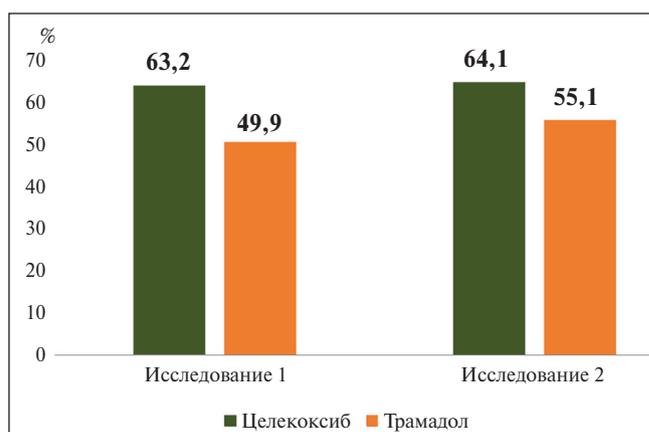


Рис. 2. Число пациентов с ХНБС с улучшением >30% на фоне 6-недельной терапии целекоксибом 400 мг/сут и трамадолом 200 мг/сут (два идентичных исследования, n=1598) [46]

Fig. 2. Number of patients with chronic nonspecific backpain with >30% improvement during 6 weeks of therapy with celecoxib 400 mg/day and tramadol 200 mg/day (two identical studies, n=1598) [46]

зовании трамадола было значительно выше, чем при терапии целекоксибом. Вследствие лекарственных осложнений лечение было прервано у 16% пациентов, получавших трамадол, и лишь у 4% больных, принимавших целекоксиб [46].

Добиться максимального обезболивающего действия целекоксиба можно, добавив в первый день лечения к дозе 400 мг еще 200 мг, т. е. использовав суммарно дозу 600 мг/сут. Именно такая схема применения целекоксиба была эффективной для купирования дисменореи [47]. Важно указать, что при использовании удвоенной дозы целекоксиба риск осложнений (в сравнении с применением дозы 200 мг/сут) не нарастает. В отношении осложнений со стороны ССС это было показано в метаанализе 25 популяционных исследований, выполненном С. Varas-Lorenzo и соавт. [48]. Согласно полученным данным, риск развития

инфаркта миокарда при приеме целекоксиба в низких и высоких дозах не различался: ОШ – 1,14 (95% ДИ 0,99–1,31) и ОШ – 1,24 (95% ДИ 0,99–1,57) соответственно, межгрупповое различие недостоверно ($p=0,53$).

Заключение

Лечение ХСМБ – сложная, но выполнимая задача. Залогом успеха является четкое понимание механизма развития и особенностей боли в каждом конкретном случае, индивидуализированное комплексное лечение с использованием анальгетиков, обладающих различными «точками приложения», а также немедикаментозных методов и реабилитационных техник.

НПВП были и остаются одним из центральных инструментов контроля боли. Учитывая риск осложнений, рационально в качестве препарата «первой линии» назначать це-

лекоксиб, обладающий доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности. При интенсивной боли следует начинать лечение с дозы 400 мг/сут, и в этом плане большим подспорьем для практикующих врачей является новая форма оригинального целекоксиба 400 мг (Целебрекс) для приема 1 раз в день. Такая форма удобна для пациентов и способна повысить приверженность терапии. Если боль очень выраженная (≥ 7 по ВАШ 0–10 см), то суточную дозу 400 мг можно «подкрепить» дополнительным назначением 200 мг препарата в первый день терапии. В дальнейшем, по мере уменьшения интенсивности болевых ощущений, нужно рассмотреть возможность перехода на поддерживающую дозу целекоксиба (200 мг/сут) и использовать препарат столь долго, сколько необходимо для успешного контроля боли на фоне комплексной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.).]
2. Bonanni R, Cariati I, Tancredi V, et al. Chronic Pain in Musculoskeletal Diseases: Do You Know Your Enemy? *J Clin Med*. 2022 May 6;11(9):2609. doi: 10.3390/jcm11092609.
3. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The Biology of Pain: Through the Rheumatology Lens. *Arthritis Rheumatol*. 2023 May; 75(5):650–660. doi: 10.1002/art.42429.
4. <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=SP.POP.65UP.TO.ZS&country=>
5. Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Aug 24;101836. doi: 10.1016/j.berh.2023.101836.
6. Chen S, Chen M, Wu X, et al. Global, regional and national burden of low back pain 1990–2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *J Orthop Translat*. 2021 Sep 10;32:49–58. doi: 10.1016/j.jot.2021.07.005.
7. Ciofoaia EI, Pillarisetty A, Constantinescu F. Health disparities in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Nov 19;14:1759720X221137127. doi: 10.1177/1759720X221137127.
8. Zhuang J, Mei H, Fang F, Ma X. What Is New in Classification, Diagnosis and Management of Chronic Musculoskeletal Pain: A Narrative Review. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022 Jul 15;3:937004. doi: 10.3389/fpain.2022.937004. eCollection 2022.
9. Zhao K, Ruan J, Nie L, et al. Effects of synovial macrophages in osteoarthritis. *Front Immunol*. 2023 Jul 10;14:1164137. doi: 10.3389/fimmu.2023.1164137.
10. Ohashi Y, Uchida K, Fukushima K, et al. Mechanisms of Peripheral and Central Sensitization in Osteoarthritis Pain. *Cureus*. 2023 Feb 22;15(2):e35331. doi: 10.7759/cureus.35331.
11. Coaccioli S, Sarzi-Puttini P, Zis P, et al. Osteoarthritis: New Insight on Its Pathophysiology. *J Clin Med*. 2022 Oct 12;11(20):6013. doi: 10.3390/jcm11206013.
12. Rutter-Locher Z, Arumalla N, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of questionnaires to screen for pain sensitisation and neuropathic like pain in inflammatory arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023 Aug;61:152207. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152207.
13. Zolio L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Aug;29(8):1096–1116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021. Epub 2021 May 8.
14. Bonilla-Jaime H, Sanchez-Salcedo JA, Estevez-Cabrera MM, et al. Depression and Pain: Use of Antidepressants. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(2):384–402. doi: 10.2174/1570159X19666210609161447.
15. Sheng J, Liu S, Wang Y, et al. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast*. 2017;2017:9724371. doi: 10.1155/2017/9724371.
16. Fonseca-Rodrigues D, Rodrigues A, Martins T, et al. Correlation between pain severity and levels of anxiety and depression in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 24;61(1):53–75. doi: 10.1093/rheumatology/keab512.
17. Каратеев АЕ, Лила АМ, Паневин ТС и др. Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):427–437. [Karateev AE, Lila AM, Panevin TS, et al. Dynamics of patient reported outcomes during the use various biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2022;60(4):427–437. (In Russ.).]
18. Albrecht K, Marschall U, Callhoff J. Prescription of analgesics in patients with rheumatic diseases in Germany: A claims data analysis. *Z Rheumatol*. 2021 Apr;80(3):243–250. doi: 10.1007/s00393-021-00962-z. Epub 2021 Feb 26.
19. Anastasiou C, Yazdany J. Review of publications evaluating opioid use in patients with inflammatory rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Mar 1;34(2):95–102. doi: 10.1097/BOR.0000000000000868.
20. Hallberg S, Rolfson O, Karppinen J, et al. Burden of disease and management of osteoarthritis and chronic low back pain: healthcare utilization and sick leave in Sweden, Norway, Finland and Denmark (BISCUITS): study design and patient characteristics of a real world data study. *Scand J Pain*. 2022 Jul 20; 23(1):126–138. doi: 10.1515/sjpain-2021-0212.
21. 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.
22. Ramasamy A, Martin ML, Blum SI, et al. Assessment of Patient-Reported Outcome Instruments to Assess Chronic Low Back Pain. *Pain Med*. 2017 Jun 1;18(6):1098–1110. doi: 10.1093/pm/pnw357.
23. Georgopoulos V, Smith S, McWilliams DF, et al. Harmonising knee pain patient-reported outcomes: a systematic literature review and meta-analysis of Patient Acceptable Symptom State (PASS) and individual participant data (IPD). *Osteoarthritis Cartilage*. 2023 Jan;31(1):83–95. doi: 10.1016/j.joca.2022.08.011.
24. Goh GS, Tarabichi S, Baker CM, et al. Should We Aim to Help Patients "Feel Better" or "Feel Good" After Total Hip Arthroplasty? Determining Factors Affecting the Achievement of the Minimal Clinically Important Difference and Patient Acceptable Symptom State. *J Arthroplasty*. 2023 Feb;38(2):293–299. doi: 10.1016/j.arth.2022.08.014.
25. Ribeiro H, Rodrigues I, Napolero L, et al.

- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jun;150:112958. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112958.
26. Ahmadi M, Bekeschus S, Weltmann KD, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors. *RSC Med Chem*. 2022 Feb 14;13(5):471-496. doi: 10.1039/d1md00280e.
27. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
28. van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 16;4(4):CD013581. doi: 10.1002/14651858.CD013581.
29. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
30. Osani MC, Vaysbrot EE, Zhou M, et al. Duration of Symptom Relief and Early Trajectory of Adverse Events for Oral Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 May;72(5):641-651. doi: 10.1002/acr.23884.
31. Zeng C, Doherty M, Persson MSM, et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Sep;29(9):1242-1251. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.004.
32. Krasselt M, Baerwald C. Celecoxib for the treatment of musculoskeletal arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Oct;20(14):1689-1702. doi: 10.1080/14656566.2019.1645123.
33. 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.
34. Fidahic M, Jelcic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 9;6(6):CD012095. doi: 10.1002/14651858.CD012095.pub2.
35. 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.
36. 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.
37. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29. (In Russ.)].
38. 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.
39. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
40. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1537-1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
41. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, et al; Protocol 007 Study Group. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Sep;41(9):1052-61. doi: 10.1093/rheumatology/41.9.1052.
42. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 28;2015(9):CD008659. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub3.
43. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, et al. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Dec;37(3):164-73. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.03.004.
44. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):323-9. doi: 10.1136/ard.2007.075309.
45. Kellner HL, Li C, Essex MN. Celecoxib and Diclofenac Plus Omeprazole are Similarly Effective in the Treatment of Arthritis in Patients at High GI Risk in the CONDOR Trial. *Open Rheumatol J*. 2013 Nov 13;7:96-100. doi: 10.2174/1874312901307010096.
46. 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.
47. Daniels S, Robbins J, West CR, Nemeth MA. Celecoxib in the treatment of primary dysmenorrhea: results from two randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, crossover studies. *Clin Ther*. 2009 Jun;31(6):1192-208. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.06.003.
48. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Jun;22(6):559-70. doi: 10.1002/pds.3437.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.10.2023/18.11.2023/23.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена при поддержке компании «Виатрис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

The article is sponsored by VIATRIS. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication.

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

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

Новая стратегия визуализации васкулитов крупных сосудов (по рекомендациям EULAR 2023 г.)

Егорова О.Н.¹, Тарасова Г.М.¹, Койлубаева Г.М.², Болотбекова А.М.²,
Гусева И.А.¹, Решетняк Т.М.¹, Туратбекова А.Т.², Суйунбай кызы Г.²,
Абдыкеримов А.О.², Окунова А.А.²

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

²Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3

Васкулит крупных сосудов (ВКС), включающий артериит Такаясу (АТ, или неспецифический аортоартериит) и гигантоклеточный артериит (ГКА), обусловлен гранулематозным воспалением, в основном аорты и ее главных ветвей. Поражение сосудистой стенки приводит к ишемии соответствующих органов и может осложняться потерей зрения, церебральной недостаточностью и другими жизнеугрожающими проявлениями. Ранняя диагностика этих заболеваний в клинической практике является сложной задачей, которая может быть решена только путем сопоставления клинических симптомов, результатов физического, лабораторно-инструментального обследования и биопсии сосуда.

Представлен сравнительный анализ рекомендаций EULAR 2018 и 2023 гг., посвященных визуализации при ВКС. При ГКА целесообразно использовать ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) не только височных, но и подмышечных артерий, а при АТ – магнитно-резонансную томографию (МРТ). Альтернативными методами при ГКА являются МРТ или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной томографией (КТ) и внутривенным введением фтордезоксиглюкозы, меченой короткоживущим изотопом фтора 18 (ФДГ-ПЭТ/КТ), а при АТ – ФДГ-ПЭТ/КТ, КТ или УЗДС. Для долгосрочного мониторинга структурных повреждений, особенно для оценки предшествующего сосудистого воспаления, могут применяться МРТ, КТ или УЗДС.

Ключевые слова: неспецифический аортоартериит; гигантоклеточный артериит; методы визуализации; рекомендации EULAR 2018 г.; рекомендации EULAR 2023 г.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Тарасова ГМ, Койлубаева ГМ, Болотбекова АМ, Гусева ИА, Решетняк ТМ, Туратбекова АТ, Суйунбай кызы Г, Абдыкеримов АО, Окунова АА. Новая стратегия визуализации васкулитов крупных сосудов (по рекомендациям EULAR 2023 г.). Современная ревматология. 2023;17(6):122–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-122-127

New imaging strategy for large vessel vasculitis (based on the EULAR-2023 recommendations)

**Egorova O.N.¹, Tarasova G.M.¹, Koylubaeva G.M.², Bolotbekova A.M.², Guseva I.A.¹,
Reshetnyak T.M.¹, Turatbekova A.T.², Suyunbai kyzy G.², Abdykerimov A.O.²,
Okunova A.A.²**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrahimov, Ministry of Health of Kyrgyz Republic, Bishkek

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²3, Togoloka Moldo Steet, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic

Large vessel vasculitis (LVV), including Takayasu's arteritis (AT, or non-specific aortoarteritis) and giant cell arteritis (GCA), is caused by granulomatous inflammation affecting mainly the aorta and its main branches. Damage to the vascular wall leads to ischemia of the corresponding organs and can be complicated by loss of vision, cerebral insufficiency and other life-threatening phenomena. The early diagnosis of these diseases in clinical practice is a difficult task that can only be solved by comparing the clinical symptoms, the results of the physical, laboratory and instrumental examination and the vascular biopsy.

A comparative analysis of the 2018 and 2023 EULAR recommendations for imaging in LVV is presented. Duplex ultrasound (USDS) of not only temporal but also axillary arteries is recommended for GCA and magnetic resonance imaging (MRI) for AT. Alternative methods for GCA are MRI or positron emission tomography (PET) in combination with computed tomography (CT) and intravenous administration of fluorodeoxyglucose labelled with the short-lived fluoride isotope 18 (FDG-PET/CT), and for AT – FDG-PET/CT, CT or ultrasound examination. MRI, CT or ultrasound can be used for long-term monitoring of structural damage, especially to assess pre-existing vascular inflammation.

Keywords: non-specific aortoarteritis; giant cell arteritis; visualization methods; EULAR recommendations 2018; EULAR recommendations 2023.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Tarasova GM, Koylubaeva GM, Bolotbekova AM, Guseva IA, Reshetnyak TM, Turatbekova AT, Suyunbai kyzy G, Abdykerimov AO, Okunova AA. New imaging strategy for large vessel vasculitis (based on the EULAR-2023 recommendations). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):122–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-122-127

Системные васкулиты — мультисистемные заболевания кровеносных сосудов, которые различаются размером преимущественно пораженных сосудов: мелких, средних, крупных или сосудов разного калибра. Международные консенсусные конференции в Чепел-Хилле 1994 и 2012 гг. определили и стандартизировали номенклатуру системных васкулитов [1]. Термин «крупный сосуд» относится к аорте и ее основным ветвям; «средний сосуд» — к главным висцеральным артериям и венам и их начальным ветвям; и «мелкий сосуд» — к артериолам, капиллярам, внутрипаренхиматозным артериям, венулам и некоторым венам. Однако артерии любого размера потенциально могут быть вовлечены при наличии любой из трех основных категорий доминирующего поражения сосудов.

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и артериит Такаясу (АТ, или неспецифический аортоартериит) — наиболее распространенные первичные васкулиты крупных сосудов (ВКС) [1, 2], которые характеризуются значительной заболеваемостью. Потеря зрения — нередкое явление при ГКА в случаях неадекватно назначенной терапии, в том числе при задержке лечения. Оклюзии и инсульты могут возникнуть как при ГКА, так и при АТ, поэтому ранняя диагностика имеет решающее значение. Сходные клинические, гистологические особенности и результаты визуализации предполагают, что эти заболевания в некоторой степени имеют общие звенья патогенеза. В остальном ГКА и АТ различаются по возрасту дебюта (ГКА >50 лет, АТ чаще всего <40 лет), гендерным особенностям (женщины чаще страдают АТ, чем ГКА), распределению поражения артерий, лечению и прогнозу. Морфологическая картина характеризуется наличием гранулематозного воспаления [3], а при визуализации экстракраниальных артерий часто обнаруживают вовлечение аорты и ее ветвей [4, 5]. В связи с этим важно дифференцировать ГКА от АТ, поскольку в недавних исследованиях показана различная реакция на одни и те же биологические препараты при этих заболеваниях [6, 7], что подчеркивает важность верификации диагноза, режима лечения и прогноза.

В настоящее время не существует универсального метода визуализации, который мог бы предоставить исчерпывающую информацию о состоянии крупных сосудов, отдельные методы дополняют друг друга. Стандартизация инструментальных методов для оценки степени активности и диагностика рецидива относятся к ключевым нерешенным проблемам ведения пациентов с ВКС. В связи с этим рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2018 г. и пересмотренные положения 2023 г. имеют большое значение для практических врачей и научного сообщества (см. таблицу).

Биопсия височной артерии (БВА) и обычная инвазивная рентгеноконтрастная ангиография (РКА) десятилетиями считались «золотым стандартом» диагностики ГКА и АТ. Однако БВА часто трудно выполнима, а РКА имеет ограничения, поскольку выявляет изменения просвета сосудов (стеноз, окклюзия, аневризма), но не позволяет охарактеризовать

изменения в сосудистой стенке. Кроме того, эти исследования сопряжены с более высоким риском осложнений по сравнению с другими методами визуализации.

В последние годы важное значение приобретают ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), магнитно-резонансная томография (МРТ) с ее вариантом — магнитно-резонансной ангиографией (МР-ангиография) — и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной томографией (КТ) и внутривенным введением фтордезоксиглюкозы, меченной короткоживущим изотопом фтора 18 (ФДГ-ПЭТ/КТ), которые стали неотъемлемой частью диагностики, что подтверждают рекомендации EULAR 2018 г. [8]. В 2021 г. опубликованы рекомендации ACR (American College of Rheumatology) по визуализации при ГКА. Их авторы считают, что БВА следует предпочесть УЗДС и МРТ черепных артерий. Данная точка зрения противоречит рекомендациям EULAR 2018 г. [9] и другим предложениям [10, 11]. ACR объясняет необходимость БВА тем, что клиницисты в США недостаточно подготовлены к анализу результатов инструментальных методов [9].

В связи с возникшим недопониманием, которое осложнило проведение научных исследований и затормозило внедрение перспективных стратегий фармакотерапии, с марта 2017 г. по 16 ноября 2022 г. под эгидой EULAR было проведено масштабное международное наблюдательное исследование с участием научных центров и экспертов-рецензентов различных медицинских специальностей из 14 стран [12]. Рабочая группа представила модифицированные рекомендации 2018 г., состоящие из 12 пунктов, которые включали три всеобъемлющих принципа и восемь конкретных рекомендаций (см. таблицу). По сравнению с первоначальным вариантом, два пункта остались неизменными (новые номера 5 и 6), два подверглись незначительной (4 и 8) и четыре — существенной коррекции (1–3, 7). Прежняя пятая рекомендация, трактуемая КТ с ангиографией и ФДГ-ПЭТ/КТ для оценки состояния черепных артерий как малоинформативные методы визуализации при ВКС, была исключена (см. таблицу).

Всеобъемлющие принципы носят общий характер и необязательно основаны на прямых доказательствах, которые отражают особенности клинической картины и создают основу для последующих конкретных предложений. Основным методом с высокой чувствительностью (88%) и специфичностью (96%) следует считать УЗДС височных и подмышечных артерий, позволяющее оценить воспалительные изменения в стенках сосудов у пациентов с подозрением на ГКА [13]. Наиболее патогномичным признаком заболевания считается выявление при УЗДС височных артерий несжимаемого «ореола» (halo) [8] — однородного гипеохогенного утолщения стенки, хорошо очерченного со стороны просвета сосуда, которое определяется как в продольной, так и в поперечной плоскостях, чаще всего концентрического на поперечном срезе. Но иногда при типичной клинической картине заболевания сканирование височных сосудов не выявляет характерных изме-

Сравнение рекомендаций EULAR 2023 г. и 2018 г., посвященных методам обследования пациентов с ВКС [8, 12]
Comparison of methods for examining g patients with LVV in the 2023 and 2018 EULAR recommendations [8, 12]

Обновленные рекомендации EULAR 2023 г.	Первоначальные рекомендации EULAR 2018 г.
Всеобъемлющие принципы	Рекомендации
А. Пациентам с подозрением на ГКА рекомендуется раннее проведение визуализирующего обследования для подтверждения клинического диагноза при условии высокой квалификации персонала и возможности быстрого доступа к визуализации. Визуализация не должна задерживать начало лечения	1. Пациентам с подозрением на ГКА рекомендуется раннее проведение визуализирующего обследования у специалиста высокой квалификации при возможности быстрого доступа к инструментальному методу. Визуализация не должна задерживать начало лечения
В. Визуализационное обследование должно проводиться квалифицированным специалистом с использованием соответствующего оборудования, стандартизированных операционных процедур и программ	12. Визуализационное исследование должно проводиться квалифицированным специалистом с использованием соответствующего оборудования, операционных процедур и программ. Надежность визуализации часто вызывает беспокойство и может быть повышена с помощью специальной подготовки персонала
С. У пациентов с выраженной клинической картиной и характерными изменениями по данным инструментальной визуализации диагноз ГКА может быть поставлен без дополнительного обследования (биопсии или альтернативной визуализации). У пациентов с недостоверной симптоматикой и отрицательным результатом визуализации диагноз ГКА можно считать маловероятным. Во всех других ситуациях (включая неубедительный результат визуализации) необходимы дополнительные методы исследования для верификации диагноза	2. У пациентов, с выраженной клинической картиной и характерными изменениями по данным инструментальной визуализации диагноз ГКА может быть поставлен без дополнительного обследования (биопсии или альтернативной визуализации). У пациентов с недостоверной симптоматикой и отрицательным результатом визуализации диагноз ГКА можно считать маловероятным. Во всех других ситуациях (включая неубедительный результат визуализации) необходимы дополнительные методы исследования для верификации диагноза
Рекомендации	
1. УЗИ височных и подмышечных артерий следует рассматривать в качестве первого метода визуализации для определения воспалительных изменений в стенках сосудов у пациентов с подозрением на ГКА	3. УЗИ височных и подмышечных артерий рекомендуется в качестве первого метода визуализации у пациентов с подозрением на преимущественно черепно-мозговой ГКА. Несжимаемый знак «ореола» — результат УЗИ, который больше всего наводит на мысль о ГКА
2. В качестве альтернативы УЗДС у пациентов с подозрением на ГКА для оценки состояния черепных артерий можно использовать МРТ высокого разрешения или ФДГ-ПЭТ/КТ	4. МРТ черепных артерий с высоким разрешением для исследования воспаления мозговых оболочек может быть использована в качестве альтернативы для диагностики ГКА, если УЗИ недоступно или дает неубедительный результат 5. КТ и ФДГ-ПЭТ/КТ не рекомендуются для оценки воспаления черепных артерий
3. ФДГ-ПЭТ/КТ в качестве альтернативы МРТ или КТ может быть использована для выявления воспаления стенок или изменений просвета экстракраниальных артерий у пациентов с подозрением на ГКА	6. УЗИ, ФДГ-ПЭТ/КТ, МРТ и/или КТ могут быть использованы для выявления воспаления стенок и/или изменений просвета экстракраниальных артерий для подтверждения диагноза ГКА. УЗИ имеет ограниченную ценность для оценки аортита
4. У пациентов с подозрением на АТ в качестве первого визуализирующего теста для установления диагноза следует использовать МРТ для выявления воспаления стенки или изменений просвета сосуда	7. У пациентов с подозрением на АТ в качестве первого визуализирующего теста для установления диагноза следует использовать МРТ для оценки воспаления стенки сосуда и/или изменений просвета, при условии высокой квалификации специалиста и технической доступности
5. ФДГ-ПЭТ/КТ, КТ или УЗДС могут применяться в качестве альтернативных методов визуализации у пациентов с подозрением на АТ. УЗИ имеет ограниченную ценность для оценки состояния грудной аорты	8. ФДГ-ПЭТ/КТ, КТ и/или УЗДС могут использоваться в качестве альтернативных методов визуализации у пациентов с подозрением на АТ. УЗИ имеет ограниченную ценность для оценки состояния грудной аорты
6. Обычная ангиография не рекомендуется для диагностики ГКА или АТ, ее лучше заменить другими методами визуализации	9. Обычная ангиография не рекомендуется для диагностики ГКА или АТ, ее лучше заменить другими методами визуализации
7. В случае подозрения на рецидив ГКА или АТ, особенно когда лабораторные маркеры активности заболевания малоинформативны, для оценки сосудистых аномалий могут быть рассмотрены УЗИ, ФДГ-ПЭТ/КТ или, как альтернатива, МРТ. Визуализация обычно не рекомендуется пациентам в состоянии клинической и биохимической ремиссии	10. У пациентов с ВКС (ГКА или АТ) с подозрением на рецидив заболевания визуализация может быть полезна для подтверждения или исключения активности заболевания. Визуализация обычно не рекомендуется пациентам в состоянии клинической и биохимической ремиссии
8. У пациентов с ГКА или АТ для долгосрочного мониторинга структурных повреждений, особенно в области предшествующих сосудистых поражений, могут быть использованы МРТ, КТ или УЗИ экстракраниальных сосудов. Частота скрининга, а также метод визуализации должны определяться индивидуально	11. У пациентов с ВКС (ГКА или АТ), МР-ангиография, КТ-ангиография и/или УЗИ могут быть использованы для длительного мониторинга структурных повреждений, в частности для выявления стеноза, окклюзии, дилатации и/или аневризм. Частота скрининга, а также метод визуализации должны определяться индивидуально

нений, тогда могут быть исследованы дополнительные сосуды – подмышечные, лицевые, затылочные, сонные, позвоночные, подключичные и бедренные артерии, а также аорта [14]. Оценка подмышечных артерий в настоящее время рекомендуется каждому пациенту с подозрением на ГКА, поскольку она повышает точность диагностики и может служить основой для динамической характеристики воспалительного процесса [13]. Достоверность результатов УЗДС, проведенного в специализированных центрах, была сопоставима с таковой морфологического исследования [15]. УЗДС обладает высоким разрешением и позволяет осуществлять частый мониторинг поражения сосудов, доступных локализаций, но исследование грудной аорты требует чреспищеводного доступа [16].

При отсутствии экспертного заключения по результатам УЗДС могут быть использованы другие методы визуализации, являющиеся адекватной альтернативой, особенно у пациентов пожилого возраста или с тяжелым атеросклерозом, – это МРТ высокого разрешения или ФДГ-ПЭТ/КТ, которые имеют высокую диагностическую ценность (чувствительность 81% и 76%, специфичность 98% и 95% соответственно) [13]. МРТ представляется приоритетным методом и сочетает в себе визуализацию с трехмерным изображением (3D) стенок сосудов любой локализации и изучение перфузии органов с выявлением гипоперфузии, в частности легких [17]. При подозрении на АТ в первую очередь необходимо проводить МРТ для определения степени воспаления стенки и/или стеноза/окклюзии сосудов, включая грудную аорту, которая часто поражается у таких пациентов и недоступна для обычного УЗИ [18].

В пересмотренных положениях рекомендаций EULAR 2023 г. представлены новые методы визуализации при ВКС, первоначальная значимость некоторых из них была переосмыслена. Например, ФДГ-ПЭТ/КТ ранее считалась малоинформативным методом для оценки воспалительного процесса в височных артериях из-за технической погрешности, обусловленной близостью к головному мозгу [8]. В настоящее время показано, что изучение краниальных артерий с помощью ФДГ-ПЭТ/КТ возможно и представляет собой альтернативу УЗИ, поскольку обеспечивает более высокую диагностическую точность, выявляет вовлечение дополнительных краниальных артерий и уменьшает количество необходимых диагностических тестов [19]. Подтверждается высокая чувствительность и специфичность ФДГ-ПЭТ/КТ при обнаружении очагов воспаления сосудистой стенки, в том числе на ранней стадии, когда активация воспалительных клеток может предшествовать появлению структурных изменений [19, 20]. В последние 3 года все чаще обсуждаются диагностические перспективы применения ФДГ-ПЭТ/КТ при АТ, поскольку она позволяет определить активность и ремиссию заболевания во время лечения [21, 22]. Данный метод может быть особенно информативен при наличии неспецифических симптомов ВКС для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.

Авторы рекомендаций EULAR 2023 г. предлагают включить в список необходимых методов визуализации и КТ, так как возможны клинические ситуации, требующие получения быстрого результата для назначения адекватного лечения. В качестве альтернативных методов визуализации у пациентов с подозрением на АТ может использоваться КТ или УЗДС.

РКА не рекомендуется для диагностики ГКА или АТ, поскольку не позволяет оценить структурные изменения стенки артерий и отличить фазу активного воспаления от фазы сосудистой ремиссии [23]. Поэтому РКА лучше заменить перечисленными выше инструментальными методами исследования [12].

Прямых сравнений методов визуализации мало. Сообщалось, что УЗДС височных артерий обладало более высокой чувствительностью, чем ФДГ-ПЭТ/КТ, в то время как с помощью ФДГ-ПЭТ/КТ можно более корректно определять признаки воспаления в подключичных и сонных артериях [24]. При УЗДС подмышечных артерий признаки васкулита выявлены только в 76% случаев, а при ФДГ-ПЭТ/КТ – в 93% [25]. Преимущества МРТ и ФДГ-ПЭТ/КТ по сравнению с УЗДС заключаются в более высокой стандартизации данных и возможности исследования одновременно нескольких сосудов. К.А. Quinn и соавт. [26] продемонстрировали, что у пациентов с ВКС ФДГ-ПЭТ/КТ лучше выявляет воспалительную активность, в то время как МРТ позволяет оценить степень заболевания. МРТ остается более дешевым методом, чем ФДГ-ПЭТ/КТ [26]. Основными ограничениями этих исследований являются низкая доступность, высокая стоимость, возможные побочные эффекты от введения контрастных веществ при МРТ и облучения при ФДГ-ПЭТ/КТ [27].

Оценка изменений просвета возможна с помощью ФДГ-ПЭТ/КТ, однако для этих целей бывает достаточно МРТ или КТ [26]. Сравнения информативности МРТ и КТ для анализа артериальных стенозов или аневризм при ГКА в проспективных исследованиях до сих пор не проводилось, что требует дальнейшего изучения этих методов.

При сомнительных результатах инструментального обследования, например, когда утолщение стенки ограниченное или немного превышает нормальное значение, необходимо дополнительное исследование для подтверждения диагноза ГКА [28]. При некоторых заболеваниях, таких как гранулематоз с полиангиитом, лимфома или амилоидоз, описаны изменения, аналогичные обнаруживаемым при ГКА, поэтому соответствующие диагнозы необходимо исключить по клиническим признакам, с помощью лабораторного и/или гистологического исследования [29–31].

В рекомендациях EULAR 2018 г. применение ФДГ-ПЭТ/КТ и КТ для оценки экстракраниальных артерий не предусматривалось, поскольку не было достаточных доказательств, подтверждающих их диагностическую ценность при ГКА [8]. В обновленных рекомендациях EULAR 2023 г. эти методы визуализации и МРТ рассматриваются как наиболее перспективные при ГКА [12].

По мнению экспертной группы, визуализацию при ГКА лучше проводить до или в течение первых 72 ч после начала терапии глюкокортикоидами (ГК) [12]. Это подтверждает исследование В.Д. Nielsen и соавт. [32], которое продемонстрировало высокую чувствительность ФДГ-ПЭТ/КТ для диагностики ГКА. Результаты ФДГ-ПЭТ/КТ, проводившейся до и через 72 ч после начала лечения преднизолоном в дозе 60 мг/сут, были сопоставимыми, но после 10 дней терапии число случаев выявления признаков васкулита снижалось до 36%. Аналогичные данные получены при УЗДС височных артерий, выполненном в первый день терапии ГК. Оно показало значимо большую толщину комплекса интима-медиа, чем через день после начала лечения [33]. Однако, даже не-

смотря на прием ГК в течение 2–4 нед и исчезновение феномена halo, у пациентов с ГКА еще несколько месяцев могут сохраняться остаточные изменения в экстракраниальных артериях по данным УЗДС [34].

Безусловно, визуализирующее обследование должно проводиться специалистом с использованием соответствующего оборудования, стандартизированных операционных процедур и программ. По мнению экспертов EULAR, следует разработать специальную учебную программу для ревматологов, которая позволит им освоить навыки самостоятельной оценки результатов разных методов визуализации при ВКС.

Рекомендации 4–6 (см. таблицу), касающиеся применения методов визуализации для диагностики АТ, в основном остались неизменными по сравнению с предыдущей версией из-за отсутствия новых данных проспективных исследований [8].

В случае подозрения на рецидив, особенно при сомнительных результатах исследования лабораторных маркеров активности заболевания, для оценки сосудистых изменений могут использоваться УЗДС, ФДГ-ПЭТ/КТ или МРТ. Визуализация обычно не рекомендуется пациентам с клинической и лабораторной ремиссией.

Пациентов с ВКС при длительном динамическом наблюдении целесообразно периодически обследовать с применением МРТ, КТ или УЗДС, частота таких исследований определяется характером течения заболевания.

В обновленной версии рекомендаций EULAR, как и в предыдущей, предлагается проводить скрининг больных с признаками стеноза/окклюзии или аневризмы, а также пациентов с рецидивирующим или персистирующим воспале-

нием крупных артерий, включая аорту, на предмет повреждения внутренних органов.

Таким образом, в новые рекомендации EULAR 2023 г. по применению методов визуализации при ВКС внесены актуальные изменения – положение о необходимости исследования подмышечных артерий с помощью УЗДС и применении ФДГ-ПЭТ/КТ для диагностики ГКА, а также о проведении динамического анализа результатов инструментальных методов у данной когорты больных [8, 12]. Как и в прежнем варианте рекомендаций, в обновленной версии отмечается целесообразность применения БВА, однако подчеркивается, что данная процедура повышает риск осложнений, отодвигает назначение адекватного лечения и связана с экономическими затратами [35]. В то же время в руководстве ACR 2021 г. БВА представлена как основной диагностический тест при ГКА [9]. В рекомендациях EULAR 2023 г. отмечается отсутствие новых доказательств для использования перспективных методов визуализации при АТ по сравнению с рекомендациями EULAR 2018 г. [8, 12, 13]. Выбор инструментальной методики должен определяться клинической ситуацией, доступностью исследований и опытом специалистов, при этом разные методы могут дополнять друг друга. Вероятно, в будущем такая комплексная оценка станет возможной с помощью искусственного интеллекта [36].

Рекомендации EULAR 2023 г. являются еще одним важным шагом в разработке современных подходов к ведению пациентов с воспалительным поражением аорты и крупных сосудов. Они позволят диагностировать и уточнить фазы болезни, более корректно определять тактику лечения посредством новых визуализационных стратегий.

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

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- Pugh D, Karabayas M, Basu N, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2022 Jan 6;7(1):93. doi: 10.1038/s41572-021-00327-5.
- Stone JR, Bruneval P, Angelini A, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases. *Cardiovasc Pathol.* 2015 Sep–Oct; 24(5):267–78. doi: 10.1016/j.carpath.2015.05.001. Epub 2015 May 16.
- Shima N, Nagashima T, Iwamoto M, Minota S. Comment on: retrospective analysis of 95 patients with large vessel vasculitis: a single center experience. *Int J Rheum Dis.* 2017 Dec; 20(12):2211–2213. doi: 10.1111/1756-185X.12945. Epub 2016 Aug 12.
- Furuta S, Cousins C, Chaudhry A, Jayne D. Clinical features and radiological findings in large vessel vasculitis: are Takayasu arteritis and giant cell arteritis 2 different diseases or a single entity? *J Rheumatol.* 2015 Feb;42(2): 300–8. doi: 10.3899/jrheum.140562. Epub 2014 Nov 15.
- Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Apr;69(4):837–845. doi: 10.1002/art.40044. Epub 2017 Mar 3.
- Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Apr;69(4):846–853. doi: 10.1002/art.40037. Epub 2017 Mar 8.
- Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2018 May;77(5):636–643. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212649. Epub 2018 Jan 22.
- Maz M, Chung SA, Abril A, et al. 2021 American college of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of giant cell arteritis and takayasu arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Aug;73(8): 1071–1087. doi: 10.1002/acr.24632. Epub 2021 Jul 8.
- Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, et al. British society for rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis: executive summary. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Mar 1;59(3):487–494. doi: 10.1093/rheumatology/kez664.
- Haaverset AB, Brekke LK, Bakland G, et al. Norwegian society of rheumatology recommendations on diagnosis and treatment of patients with giant cell arteritis. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jan 6;9:1082604. doi: 10.3389/fmed.2022.1082604. eCollection 2022.
- Dejaco C, Ramiro S, Bond M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Aug 7;ard-2023-224543. doi: 10.1136/ard-2023-224543. Online ahead of print.
- Bosch P, Bond M, Dejaco C, et al. Imaging in diagnosis, monitoring and outcome prediction of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the 2023 update of the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:124–5. doi:10.1136/annrheumdis-2023-eular.1046.
- Chrysidis S, Døhn UM, Terslev L, et al. Diagnostic accuracy of vascular ultrasound in patients with suspected giant cell arteritis (EUREKA): a prospective, multicentre, non-Interventional, cohort study. *The Lancet Rheumatology.* 2021;3:e865–73. doi:10.1016/S2665-9913(21)00246-0.
- Luqmani R, Lee E, Singh S, et al. The role of ultrasound compared to biopsy of temporal arteries in the diagnosis and treatment of giant cell arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess.* 2016 Nov;20(90):1–238. doi: 10.3310/hta20900.
- German G, Monti S, Ponte C, et al. The role of ultrasound in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Mar–Apr;35 Suppl 103(1):194–198. Epub 2017 Mar 29.

17. Li D, Lin J, Yan F. Detecting disease extent and activity of Takayasu arteritis using whole-body magnetic resonance angiography and vessel wall imaging as a 1-stop solution. *J Comput Assist Tomogr.* 2011 Jul-Aug;35(4):468-74. doi: 10.1097/RCT.0b013e318222d698.
18. Bezerra Lira-Filho E, Campos O, Lazaro Andrade J, et al. Thoracic aorta evaluation in patients with takayasu's arteritis by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Jun;19(6):829-34. doi: 10.1016/j.echo.2005.12.023.
19. Nienhuis PH, Sandovici M, Glaudemans AW, et al. Visual and semiquantitative assessment of cranial artery inflammation with FDG-PET/CT in giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Aug;50(4):616-623. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.002. Epub 2020 Jun 2.
20. Nielsen BD, Hansen IT, Kramer S, et al. Simple dichotomous assessment of cranial artery inflammation by conventional 18F-FDG PET/CT shows high accuracy for the diagnosis of giant cell arteritis: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Jan;46(1):184-193. doi: 10.1007/s00259-018-4106-0. Epub 2018 Jul 31.
21. van der Geest KSM, Treglia G, Glaudemans AWJM, et al. Diagnostic value of [18F]FDG-PET/CT for treatment monitoring in large vessel vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Nov;48(12):3886-3902. doi: 10.1007/s00259-021-05362-8.
22. Yang Y, Wang Y, Lin J, et al. The diagnostic value of FDG PET/CT in Takayasu arteritis. *J Nucl Cardiol.* 2022 Aug;29(4):2029-2030. doi: 10.1007/s12350-020-02412-w.
23. Юдин В.И. Ошибки в диагностике и результаты лечения больных неспецифическим аортоартериитом. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 1993. С. 7-14. [Yudin VI. Errors in diagnosis and results of treatment of patients with nonspecific aortoarteritis. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 1993. P. 7-14].
24. Imfeld S, Aschwanden M, Rottenburger C, et al. [18F]FDG positron emission tomography and ultrasound in the diagnosis of giant cell arteritis: congruent or complementary imaging methods. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Apr 1;59(4):772-778. doi: 10.1093/rheumatology/kez362.
25. Nielsen BD, Hansen IT, Keller KK, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound for detecting large-vessel giant cell arteritis using FDG PET/CT as the reference. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Aug 1;59(8):2062-2073. doi: 10.1093/rheumatology/kez568.
26. Quinn KA, Ahlman MA, Malayeri AA, et al. Comparison of magnetic resonance angiography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Aug;77(8):1165-1171. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213102. Epub 2018 Apr 17.
27. American College of Radiology. ACR manual on contrast media. <https://www.acr.org/media/ACR/Files/Clinical-Resources/ContrastMedia.pdf>
28. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, et al. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Ann Intern Med.* 1981 Apr;94(4 Pt 2):557-92.
29. Fernandez-Fernandez E, Monjo-Henry I, Bonilla G, et al. False positives in the ultrasound diagnosis of giant cell arteritis: some diseases can also show the halo sign. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Sep 1;59(9):2443-2447. doi: 10.1093/rheumatology/kez641.
30. Lötscher F, Pop R, Seitz P, et al. Spectrum of Large- and medium-vessel vasculitis in adults: neoplastic, infectious, drug-induced, autoinflammatory, and primary immunodeficiency diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2022 Oct;24(10):293-309. doi: 10.1007/s11926-022-01083-5. Epub 2022 Aug 3.
31. Molina Collada J, Ruiz Bravo-Burguillos E, Monjo I, et al. Positive ultrasound halo sign of temporal arteries due to amyloidosis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Nov 1;58(11):2067-2069. doi: 10.1093/rheumatology/kez182.
32. Nielsen BD, Gormsen LC, Hansen IT, et al. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Jul;45(7):1119-1128. doi: 10.1007/s00259-018-4021-4.
33. Ponte C, Serafim AS, Monti S, et al. Early variation of ultrasound halo sign with treatment and relation with clinical features in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Dec 1;59(12):3717-3726. doi: 10.1093/rheumatology/keaa196.
34. Habib HM, Essa AA, Hassan AA. Color duplex ultrasonography of temporal arteries: role in diagnosis and follow-up of suspected cases of temporal arteritis. *Clin Rheumatol.* 2012 Feb;31(2):231-7. doi: 10.1007/s10067-011-1808-0. Epub 2011 Jul 9.
35. Gunawardene AR, Chant H. Facial nerve injury during temporal artery biopsy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014 May;96(4):257-60. doi: 10.1308/003588414X13814021679438.
36. Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 2023 Feb 24;ard-2022-223429. doi: 10.1136/ard-2022-223429. Online ahead of print.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.09.2023/20.11.2023/24.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (№/№ государственных заданий РК 122040400024-7) и международного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Россия) и Национального центра кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики (Кыргызстан).

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 a part of the research work (№/№ of government tasks PK 122040400024-7) and international cooperation of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Russia) and the National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrakhimov at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Kyrgyz Republic).

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

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

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

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

Болотбекова А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1880-5678>

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

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

Туратбекова А.Т. <https://orcid.org/0000-0002-1189-3698>

Суйунбай кызы Г. <https://orcid.org/0000-0002-3871-2324>

Абдыкеримов А.О. <https://orcid.org/0009-0007-1444-5376>

Окунуова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-2431-2039>

Трудный для лечения остеоартрит – обоснование для мультимодальной тактики лечения

Каратеев А.Е.

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

Эффективный контроль боли – основная задача лечения остеоартрита (ОА). Международный совет экспертов, обсуждавший возможность внедрения принципа «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) при ОА, признал наиболее обоснованным критерием успеха терапии показатель PASS (Patient Acceptable State Status) – состояние симптомов, приемлемое для пациента. Однако, по данным ряда популяционных исследований, у 20–30% больных ОА не удается добиться существенного улучшения состояния. К факторам, которые могут определять недостаточный ответ на терапию при ОА, относятся тяжелые структурные изменения суставов, дисфункция ноцицептивной системы (нейропластические изменения, центральная сенситизация), психоэмоциональные нарушения, коморбидная патология. Поэтому выбор лечебной тактики у пациентов с ОА, испытывающих умеренную или сильную боль, должен быть индивидуальным и учитывать фенотип болезни, особенности клинической ситуации и наличие коморбидной патологии. Ведущие эксперты в области ОА признают наиболее рациональным мультидисциплинарный, мультимодальный подход к лечению этого заболевания, включающий комплексное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, локальной инъекционной терапии, симптоматических средств замедленного действия (SYSADOA) и немедикаментозных методов.

Имеется серьезная доказательная база эффективности и безопасности SYSADOA (в частности, комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата). Это позволяет рассматривать препараты этой группы как обязательный компонент лечения ОА, независимо от его стадии, фенотипа и наличия сопутствующей патологии.

Новым направлением терапии ОА является использование препаратов нативного (неденатурированного) коллагена, действие которых связано с формированием иммунологической толерантности к аутоантигенам этого белка и снижением выраженности хронического суставного воспаления. Эффективность препаратов нативного коллагена подтверждена в серии клинических исследований. Появление новой биологически активной добавки, содержащей нативный коллаген, глюкозамин, хондроитин, витамины группы В, витамин С и экстракт имбиря, расширяет возможности фармаконутрицевтической поддержки пациентов с ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; умеренная/выраженная боль; мультимодальный подход; глюкозамин; хондроитин; нативный (неденатурированный) коллаген.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Трудный для лечения остеоартрит – обоснование для мультимодальной тактики лечения. Современная ревматология. 2023;17(6):128–135. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-128-135

Difficult-to-treat osteoarthritis – justification for multimodal treatment tactics

Karateev A.E.

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

Effective pain control is the most important clinical task in the treatment of osteoarthritis (OA). The International Expert Council, which discussed the possibility of introducing the principle of "treatment to target" to OA treatment, recognized the PASS (patient acceptable symptoms state) index as the most reasonable criterion for the successful treatment of this disease. However, according to several population studies, it is not possible to achieve a significant improvement in OA in 20–30% of patients. Factors that may be responsible for an inadequate response to the treatment of OA are severe structural changes in the joints, dysfunction of the nociceptive system (neuroplastic changes, central sensitization), psychoemotional disorders and comorbid pathologies. Therefore, the choice of therapeutic tactics in patients with OA who have moderate or severe pain should be individualized and take into account the phenotype of the disease, the characteristics of the clinical situation and the presence of comorbid pathologies. Leading experts in OA believe that the most rational approach to the management of this disease is a multidisciplinary, multimodal treatment that includes the complex use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, local injection therapy, Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis (SYSADOA) and non-pharmacological approaches. There is currently a strong evidence base confirming the efficacy and safety of SYSADOA (particularly the combination of glucosamine and chondroitin). This allows us to consider SYSADOA as a mandatory component of OA treatment, regardless of stage, phenotype and concomitant pathology. A new direction of OA therapy is the use of native (undenatured) collagen preparations, the effect of which is associated with the formation of immunological tolerance to autoantigens of this protein and a reduction in the severity of chronic joint inflammation. Several clinical studies have confirmed the effectiveness

of native collagen supplements. The appearance of a new dietary supplement containing native collagen, glucosamine, chondroitin, B vitamins and ginger extract expands the possibilities of pharmaconutraceutical support for patients with OA.

Keywords: osteoarthritis; moderate/severe pain; multimodal approach; glucosamine; chondroitin; native (undenatured) collagen.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Difficult-to-treat osteoarthritis – justification for multimodal treatment tactics. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):128–135. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-128-135

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное хроническое заболевание суставов, определяющее серьезные страдания, потерю трудоспособности и снижение качества жизни миллионов жителей Земли [1, 2]. По данным серии эпидемиологических исследований, число больных клинически выраженным и рентгенологически позитивным ОА достигает 500–600 млн (примерно 7% общей популяции) [3]. Исследование глобального бремени болезней (Global Burden of Diseases), проводившееся ВОЗ, показало, что на 2019 г. в мире насчитывалось 365 млн пациентов с ОА коленного сустава (КС), 142 млн с ОА суставов кистей и 33 млн с ОА тазобедренного сустава (ТБС) [4].

Неизбежное старение популяции (в 2022 г. доля лиц ≥ 65 лет достигала почти 10% [5]) и увеличение продолжительности жизни приводят к росту числа больных ОА. Так, в сравнении с 90-ми годами прошлого столетия распространенность ОА к третьему десятилетию 21 в. выросла на 9%. В частности, если в 1995 г. в США насчитывался 21 млн пациентов с ОА, то в 2005 – уже 27 млн [6].

ОА традиционно рассматривается как заболевание преимущественно людей старших возрастных групп; однако его дебют обычно приходится на 40–50 лет, т. е. на активный трудоспособный возраст. В этот период боль, скованность и нарушение функции суставов становятся одними из ведущих факторов, ограничивающих социальную и функциональную активность «среднего класса», составляющего основу общества развитых стран [3, 6].

ОА, таким образом, представляет собой глобальную медицинскую и социальную проблему. ОА – тяжелое бремя для государства и общества, учитывая его растущую распространенность и огромные затраты не только на диагностические и лечебные мероприятия (в том числе на миллионы дорогостоящих операций тотального эндопротезирования, ТЭ), но и на медицинскую и социальную поддержку инвалидов и престарелых пациентов.

Поэтому разработка новых и оптимизация уже существующих методов профилактики, медикаментозной и немедикаментозной терапии, а также реабилитации больных ОА относится к числу принципиальных задач, стоящих перед современной медициной.

Проблема Difficult-to-Treat (D2T) ОА

ОА – непрерывно прогрессирующее заболевание. К сожалению, до настоящего времени не существует четко разработанной системы его патогенетической терапии, позволяющей добиться стойкой «ремиссии» (да и сам этот термин при ОА представляется спорным) и остановить развитие характерных для этой болезни необратимых структурных изменений суставов [7, 8].

Весьма показательным, что состоявшийся в 2019 г. совет ведущих экспертов по проблеме ОА, возглавляемый А. Migliore и призванный выработать концепцию «Лечение

до достижения цели» (Treat to Target) для этого заболевания, признал наиболее рациональной целью лечения ОА показатель PASS (patient acceptable symptom state) – состояние симптомов, приемлемое для пациента. По сути, тем самым было указано на приоритет контроля симптомов, а не предупреждения прогрессирования заболевания как основной задачи терапии ОА [9].

Однако добиться эффективного контроля симптомов ОА удается далеко не всегда. В последнее время в ревматологии активно обсуждается проблема «трудного для лечения» (D2T) ревматического заболевания. Первым в центре внимания ревматологов оказался D2T ревматоидный артрит – фенотип болезни, характеризующийся недостаточным ответом на синтетические базисные противовоспалительные препараты и два и более последовательно назначенных генно-инженерных биологических препарата с разным механизмом действия или ингибитора Янус-киназа [10]. Затем проблема D2T стала рассматриваться применительно к псориатическому артриту и аксиальному спондилоартриту [11, 12], а в настоящее время – и применительно к ОА. Термин «D2T ОА» был предложен в статье известного специалиста по лечению хронической боли L. Arendt Nielsen и соавт. [13], в которой проанализированы данные масштабного популяционного исследования BISCUIITS. Эта работа проводилась в течение 5 лет в Дании, Норвегии, Финляндии и Швеции и охватила 288 174 пациентов с ОА. Авторы выделили ряд критериев, под которые должны подходить пациенты с D2T ОА: 1) наличие ≥ 2 хронических сопутствующих заболеваний; 2) топ 10% пользователей ресурсов здравоохранения; 3) использование ≥ 3 видов отпускаемых по рецепту обезболивающих препаратов в течение года с интервалами в ≥ 30 дней; 4) наличие противопоказаний к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Эти критерии ассоциировались с высоким риском (порядка 50%) перехода к постоянному приему опиоидов [13].

Исследование BISCUIITS, включающее данные о 1,4 млн пациентов с ОА, показало высокую потребность в анальгетиках: 20,9% больных регулярно и длительно принимали НПВП, а 44,7% – опиоиды [14].

Проблемы лечения ОА наглядно демонстрирует недавно опубликованная работа испанских исследователей F. Castro-Dominguez и соавт. [15]. Оценив назначения лекарств 136 556 больным ОА (национальная база данных IQVIA's), они отметили сохранение умеренной/сильной боли у 29 866 из них (26%). Эти пациенты преимущественно использовали комбинацию НПВП со «слабыми» опиоидами (трамадол, тапентадол), однако они прибегали и к сильным опиоидам (оксикодон, гидроморфон, трансдермальные формы фентанила и др.). Любопытно, что, экстраполировав полученные данные на все население Испании, авторы пришли к выводу, что в стране должно быть более 1,5 млн «трудных для лечения» пациентов с ОА.

Больные ОА со стойкой умеренной и выраженной болью представляют серьезную медицинскую и социальную проблему. Это демонстрирует работа P. Scherpan и соавт. [16], которые сравнили ряд клинических параметров у 3798 пациентов с ОА, испытывающих умеренную/сильную боль, и 2038 пациентов с ОА со слабой болью. Пациенты с умеренной/сильной болью ощущали ее практически ежедневно (соответственно в 80,8% и 48,8% случаев), имели больше коморбидных состояний (ожирение, нарушение сна, бессонница, депрессия и тревожность), худшее состояние здоровья (по HRQoL), им значительно чаще требовались обезболивающие препараты (в 41,0% и 17,0% случаев соответственно), при этом они были менее удовлетворены результатами лечения ($p < 0,001$). У таких пациентов значительно выше оказалось количество посещений врача и госпитализаций ($p < 0,05$).

Британские исследователи G. Coates и соавт. [17] проанализировали стоимость лечения 5931 больного ОА с умеренной/сильной болью. Затраты системы здравоохранения оказались весьма существенными: в среднем на каждого такого пациента ежегодно «уходит» £4199, в то время как на пациентов без ОА и боли – всего £781.

Трудности лечения больных ОА могут быть связаны с тремя основными причинами: тяжелыми структурными изменениями с выраженными нарушениями биомеханики и функции; дисфункцией ноцицептивной системы и центральной сенситизацией (ЦС), определяющей низкий болевой порог и более высокую ноцицептивную реакцию; психоэмоциональными нарушениями (депрессия, тревога, катастрофизация, негативные поведенческие реакции).

Большая часть пациентов с ОА обращается на прием к врачу (даже первично) уже в продвинутой стадии заболевания. В известном проспективном международном исследовании Osteoarthritis Initiative (OAI) изучались факторы развития и прогрессирования раннего ОА. Так, при первичном включении в группу наблюдения OAI 4796 амбулаторных пациентов III–IV стадия по Kellgren–Lawrence (K–L) была зафиксирована у 24,7% (!) из них [18]. При дальнейшем наблюдении когорты из 4674 больных ОА, у которых исходно имелась II стадия или ниже по K–L в среднем в течение 4,3 года (максимально до 8 лет), ТЭ было выполнено у 8,3% пациентов, а III–IV стадия по K–L была выявлена у 8,9% пациентов, которым операция не была проведена [19].

ОА может быстро прогрессировать. По данным двух когортных наблюдений – OAI ($n=3760$) и MOST ($n=2562$), – в течение 5 лет частота прогрессирования с I до III–IV стадии по K–L составила соответственно 3,1% и 9,9% [20].

В ряде случаев наблюдаются очень высокие темпы прогрессирования ОА, что создает серьезные диагностические и терапевтические проблемы. Так, выделяется особая быстропрогрессирующая форма ОА (Rapidly Progressive Osteoarthritis, RPOA), при которой отмечается сужение суставной щели на 2 мм или >50% за 1 год. Для этой формы характерны преимущественное поражение ТБС и плечевого сустава, интенсивная боль, быстрая утрата функции и высокая потребность в ТЭ [21].

Наличие признаков ЦС (ноципластическая боль), которая сопровождается значительным снижением болевого порога, более интенсивными болевыми ощущениями и их невропатической «окраской» (боль, «как удар током», «холодящая», «разрезающая» и др.), – отнюдь не редкость при ОА. Согласно

данному метаанализу 39 исследований, проведенного L. Zolio и соавт. [22], выявление у пациентов с ОА КС и ТБС высоковероятной ЦС по опроснику PainDETECT отмечалось в 20,0% и 9,0% случаев, по опроснику CSI (Central Sensitization Inventory) – в 36,0% и 29,0% соответственно.

Многие пациенты с ОА имеют и психоэмоциональные нарушения. Так, по данным метаанализа 49 исследований, выполненного B. Stubbs и соавт. [23], наличие клинически значимой депрессии отмечается у 19,9%, тревоги – у 21,3% лиц с этим заболеванием. При этом психоэмоциональные нарушения четко ассоциированы с выраженностью боли, что подтверждает метаанализ 121 исследования ($n=38\ 085$), представленный D. Fonseca-Rodrigues и соавт. [24]. Согласно полученным данным, коэффициент корреляции (r) между выраженностью боли (WOMAC боль) и психоэмоциональных нарушений (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS) для тревоги составил 0,31 ($p < 0,001$), для депрессии – 0,36 ($p < 0,001$).

Существенно ограничивает возможности эффективного лечения ОА и вносит вклад в формирование D2T ОА коморбидный фон, который закономерно сопровождает данное заболевание. Это иллюстрирует работа S. Swain и соавт. [25], которые оценили бремя коморбидности при ОА по результатам метаанализа 42 исследований. Было показано, что в сравнении с общей популяцией при ОА риск наличия >3 коморбидных заболеваний выше в 1,9 раза, ишемического инсульта – в 2,6 раза, язвы желудка – в 2,4 раза, метаболического синдрома – в 1,9 раза.

Мультимодальная модель терапии ОА

Патогенез хронической боли при ОА сложен и включает множество взаимовлияющих параметров. Это вызванное механическим стрессом повреждение и некробиоз высокодифференцированных клеток (хондроциты, остециты, синовиальные фибробласты, теноциты) и межклеточного матрикса под влиянием матриксных металлопротеиназ (ММП) и ADAMTS; хроническое воспаление, захватывающее все области сустава (синовит, остеоит, энтезит); дегенеративные процессы, связанные с активацией M2-макрофагов и гиперпродукцией факторов роста (неоангиогенез, фиброз, гетеротопическая ossификация), упомянутая выше дисфункция ноцицептивной системы (ЦС), биомеханические нарушения и психосоциальные проблемы [26–28].

В настоящее время практикующие врачи располагают широким спектром лекарственных средств, которые могут использоваться для контроля боли при ОА [29]. К ним относятся НПВП (селективные и неселективные ингибиторы циклооксигеназы 2 – ЦОГ2 – для локального и системного применения) [30], SYSADOA [31, 32], глюкокортикоиды (ГК) для локальных (внутри- и околосуставных) инъекций, препараты гиалуроновой кислоты [33, 34], антидепрессанты (которые можно использовать при наличии ЦС и психоэмоциональных нарушений) [35], опиоидные анальгетики [36], а также различные немедикаментозные средства и методы медицинской и социальной реабилитации [37]. Определенное значение может иметь назначение парацетамола (который в настоящее время считается относительно малоэффективным анальгетиком), миорелаксантов и антиконвульсантов (габепентиноиды) [38]. В случае сохранения рефрактерной боли все шире применяются локальная инъекционная терапия с использованием аутологичных клеточных препаратов (обо-

гащенная тромбоцитами плазма, мезенхимальные стволовые клетки, аутологичная хондропластика), а также такие интервенционные методы, как радиочастотная денервация и селективная транскатетерная артериальная эмболизация [33, 34, 39–41].

Однако, поскольку прогрессирование ОА и развитие хронической боли при ОА – многофакторный процесс, добиться существенного улучшения с помощью какого-либо одного средства едва ли возможно. Поэтому лечение этого заболевания должно основываться на комплексном применении различных методов и лекарственных средств, влияющих на разные звенья патогенеза. Отражением такого подхода стал опубликованный в 2022 г. консенсус ведущих специалистов по ОА «Мультимодальное мультидисциплинарное ведение пациентов с умеренной и сильной болью при остеоартрите коленного сустава: необходимо соответствовать ожиданиям пациентов» [42]. Эта публикация постулирует принципиально новую концепцию контроля боли при ОА: ступенчатый подход («если не помогает предыдущее назначение, перейти к следующему»), представленный в международных рекомендациях [43–45], заменяется на индивидуализированный подбор изначально комплексной терапии. Так, N. Veronesi и соавт. [42] пишут: «Все пациенты различны: необходимо титровать и адаптировать лечение при всех клинических ситуациях». «Мультимодальный/мультикомпонентный подход должен базироваться, во-первых, на различных комбинациях нефармакологических и фармакологических вмешательств. Потенциальные фармакологические комбинации включают SYSADOA и НПВП, НПВП и слабые опиоиды, внутрисуставную терапию с SYSADOA/НПВП». По сути, предлагается переход к системе лечения хронической боли (также комплексный и мультидисциплинарный подход), которая в течение последних лет активно внедряется в реальную клиническую практику российскими и зарубежными специалистами [38, 46, 47].

Обязательный компонент терапии ОА

По мнению российских и многих зарубежных экспертов, важное место в комплексном лечении ОА занимают SYSADOA – глюкозамин и хондроитин. Эти препараты обладают значимым анальгетическим эффектом, а также структурно-модифицирующим действием, позволяющим замедлить прогрессирование заболевания. Важнейшим их достоинством является весьма благоприятный профиль безопасности, который дает возможность использовать SYSADOA у пациентов с серьезными коморбидными заболеваниями и состояниями, у которых применение других противоревматических средств (НПВП и локальные инъекции ГК) существенно ограничено или невозможно [1, 31, 32].

Учитывая соотношение терапевтического потенциала, хорошей переносимости и относительно невысокой стоимости SYSADOA, а также их благоприятное влияние на коморбидную патологию, препараты данной группы следует рассматривать как необходимую составляющую комплексной терапии ОА при любой его стадии и фенотипе [1].

Одним из наиболее популярных SYSADOA является комбинация глюкозамина и хондроитина. Оба активных компонента оказывают влияние на механизмы хронического воспаления, ноцицепции, клеточного апоптоза и катаболизма. Предполагается, что глюкозамин и хондроитин обладают синергическим эффектом благодаря взаимодействию этих

молекул с поверхностными рецепторами хондроцитов, остеоцитов и синовиальных фибробластов: толл-подобными рецепторами (TLR 2,4), интегринами, ICAM1, CD44, рецептором (R) I интерлейкина (ИЛ) 1 β и ИЛ1 β RII (опосредовано), HAS2. Это взаимодействие препятствует эпигеномным эффектам универсального ядерного фактора NF- κ B (вероятно, за счет влияния на компоненты внутриклеточных сигнальных путей ERK1/2 и p38MAPK), стимулирующего апоптоз; усиливает синтез эндогенных протеогликанов (принципиально важного компонента межклеточного матрикса хряща, связок и сухожилий, а также синовиальной жидкости), подавляет экспрессию генов провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления и боли, а также ряда агрессивных протеолитических ферментов: фактора некроза опухоли α , ИЛ1 β , ИЛ6, интерферона γ , ADAMTS, матриксной ММП13, iNOS, ЦОГ2 и др. [31, 32].

Реализация этих эффектов обеспечивает уменьшение боли, снижает интенсивность хронического воспаления и стимулирует анаболические процессы. Терапевтический потенциал комбинации глюкозамина и хондроитина подтвержден в большой серии хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Так, недавно была опубликована работа Z. Meng и соавт. [48], представляющая собой метаанализ эффективности лечения ОА по данным 8 РКИ (1076 пациентов, получавших комбинацию глюкозамина и хондроитина, и 2726 пациентов, находившихся на другой терапии). Было показано, что комбинированная терапия обеспечивала значимое преимущество в отношении облегчения боли – различие средних значений ее интенсивности (по индексу WOMAC боль) составило -12,04 (95% доверительный интервал, ДИ от -22,33 до -1,75; $p=0,02$).

В нашей стране комбинация глюкозамина и хондроитина используется давно и завоевала доверие врачей и пациентов как эффективное, надежное и безопасное средство, о чем свидетельствуют данные ряда российских клинических работ [49, 50]. Так, большой интерес представляет недавно опубликованное в World Journal of Orthopedics российское наблюдательное исследование, в котором оценивалась эффективность комбинации глюкозамина гидрохлорида 500 мг и хондроитина сульфата 400 мг (по 3 капсулы в день первые 3 нед, затем по 2 капсулы в день) у 1102 пациентов с ОА КС и ТБС. При обеих локализациях ОА в течение наблюдения (56–64 нед) отмечалось выраженное и статистически значимое уменьшение боли и функциональной недостаточности по индексам KOOS (Knee Injury And Osteoarthritis Outcome Score) и HOOS (Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score), для всех параметров $p<0,001$ (рис. 1) [51].

Недавно состоялся совет российских экспертов под председательством акад. В.И. Мазурова, посвященный проблемам мультиморбидности при ОА. Российские эксперты в своем заключении отметили, что комбинация глюкозамина и хондроитина (препарат Терафлекс®) является «универсальным средством» лечения ОА. Причем преимущества этого SYSADOA заключаются не только в его терапевтическом потенциале и безопасности, но и в плейротропных эффектах, оказывающих благоприятное действие на коморбидную кардиоваскулярную патологию и метаболические нарушения [52].

Роль пероральных препаратов коллагена

В последнее время большой интерес ученых и практикующих врачей вызывают препараты на основе натурального

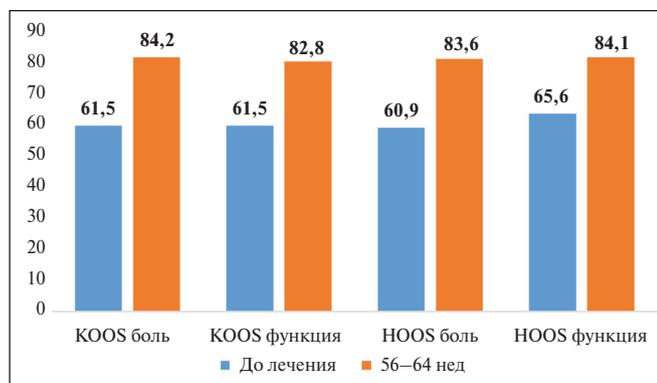


Рис. 1. Динамика индексов KOOS и HOOS у 1102 пациентов с ОА КС и ТБС на фоне лечения комбинацией глюкозамина и хондроитина [51]

Fig. 1. Dynamics of KOOS and HOOS indices in 1102 patients with knee and hip OA during treatment with a combination of glucosamine and chondroitin [51]

(неденатурированного) коллагена. Коллаген – основной структурный белок человеческого организма (25–40% общей белковой массы), образующий продольно ориентированные пучки шестигранных фибрилл тропоколлагена (левозакрученная спираль из трех α -цепей), фиксированные агрегатами и протеогликанами. Коллаген (преимущественно II типа) обеспечивает механическую стабильность суставов и связочного аппарата, выполняет роль матрикса для хондроцитов и остеоцитов, определяет динамическую устойчивость капсулы сустава, сухожилий и связок [53]. Патологические процессы, обуславливающие поражение скелетно-мышечной системы, неразрывно связаны с деградацией макромолекул коллагена. Ведущую роль в разрушении этого белка играют ММП – вначале ММП1, ММП8 и ММП13 (коллагеназы), затем ММП2 и ММП9 (желатиназы) и ММП3, ММП10 (стромелизины). «Обломки» коллагена являются важным элементом развития хронического воспаления при ОА и тендинитах [54].

При первичном повреждении короткие фрагменты коллагена выступают в роли одного из компонентов DAMP (молекулярного паттерна повреждения), неспецифически активирующего через TLR4 резидентные макрофаги, что становится пусковым моментом для экспрессии генов инфламасомы (NLRP3), продукции ИЛ1 β и триггером синтеза каскада провоспалительных цитокинов, хемокинов, медиаторов боли и воспаления [28, 55].

Поврежденный коллаген с измененной структурой, особенно на фоне эпигеномных нарушений «стареющих» (сенесцентных) клеток, становится источником аутоантигенной стимуляции для адаптивного иммунитета. Появляющийся в процессе тканевой деструкции растворимый нативный коллаген (фрагменты массой до 300 kDa, несущие соответствующий эпитоп) может восприниматься макрофагами как чужеродный и вызывать активацию Т-хелперов с последующим развитием клеточной и гуморальной аутоиммунной реакции, направленной на компоненты скелетно-мышечной системы. Этот механизм входит в число причин развития воспаления, связанного со старением (Inflammaging), и играет важную

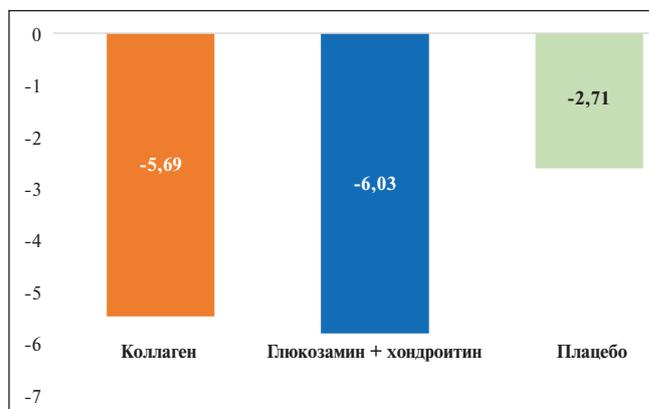


Рис. 2. Динамика боли (индекс WOMAC боль) на фоне 12 нед применения препарата нативного коллагена (40 мг/сут), комбинации глюкозамина и хондроитина (1500 + 1200 мг/сут) и плацебо при ОА (n=101) [61]

Fig. 2. Pain dynamics (WOMAC pain index) during the 12-week intake of a native collagen preparation (40 mg/day), a combination of glucosamine and chondroitin (1500 + 1200 mg/day) and placebo in OA (n=101) [61]

роль в поддержании «низкоинтенсивного» хронического воспаления при ОА [56, 57].

Понимание этого механизма стало основой для разработки оригинального терапевтического подхода, направленного на подавление аутоиммунной агрессии против фрагментов коллагена II типа (формирование оральной толерантности). Суть метода заключается в регулярном приеме небольшой дозы неденатурированного (т. е. сохраняющего трехмерную структуру и несущего соответствующий набор антигенов) коллагена II типа. Этот белок как носитель потенциально важной антигенной структуры захватывается дендритными клетками лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (GALT). Здесь он становится объектом «тренировки» иммунной системы (формирования иммунной толерантности), в ходе которой образуется соответствующий клон Т-регуляторных клеток, способных подавлять Т-хелперы и Т-киллеры и выделять ряд противовоспалительных субстанций, таких как ИЛ10 и трансформирующий фактор роста β . Тем самым фрагменты коллагена, образующиеся при повреждении соединительной ткани, перестают быть «мишенью» для аутоиммунной реакции и больше не поддерживают хроническое воспаление при ОА [56, 58].

В настоящее время проведена серия клинических исследований, подтверждающих эффективность препаратов, содержащих нативный (неденатурированный) коллаген. Так, недавно была опубликована работа Р. Kumar и соавт. [59], представляющая собой метаанализ 8 РКИ (n=243) продолжительностью от 3 до 6 мес. В этих исследованиях препараты нативного коллагена сравнивались с плацебо и другими SYSADOA при ОА. Согласно полученным данным, новый препарат обеспечивал уменьшение боли на 30–40% по сравнению с исходным уровнем. При этом препараты коллагена статистически значимо превосходили по эффективности плацебо и препараты сравнения. Так, различие средних составило для динамики боли (оценка по числовой рейтинговой шкале 0–10) -1,65 (95% ДИ от -2,77 до -0,54; p=0,004); для динамики индекса WOMAC боль -8,91 (95% ДИ от -13,74 до -4,08; p=0,0003).

Ранее J.M. Garcia-Coronado и соавт. [60] представили метаанализ 5 РКИ продолжительностью 10–48 нед (n=519), в которых также оценивалась эффективность препаратов, содержащих коллаген при ОА. Как оказалось, это средство имело значимое преимущество в сравнении с плацебо: средневзвешенное различие средних для снижения интенсивности боли составило -16,57 (95% ДИ от -26,24 до -6,89; p<0,001), динамики индекса WOMAC общий – -8,00 (95% ДИ от -13,04 до -2,95; p=0,002).

В качестве примера можно привести также 12-недельное исследование С. Luo и соавт. [61], которые сопоставляли результаты применения препарата, содержащего 40 мг нативного коллагена, комбинации глюкозамина и хондроитина 1500 + 1200 мг/сут и плацебо у 101 пациента с ОА, испытывавшего выраженную боль (>60 мм ВАШ). К концу наблюдения эффект препарата коллагена не уступал комбинации глюкозамина и хондроитина, и существенно превосходил плацебо (рис. 2).

Заключение

Эффективный контроль боли – первая и основная задача ведения пациентов с ОА. Добиться хорошего результата удастся не всегда, так как патогенез боли при ОА носит многокомпонентный, комплексный характер; наличие тяжелых структурных изменений, элементов ЦС и психоэмоциональных нарушений может существенно усложнять ситуацию и снижать ответ на терапию. Серьезным ограничением при использовании ряда противоревматических препаратов является наличие коморбидных заболеваний, которые неизбежно имеются у большинства пациентов с ОА.

Наиболее правильная тактика ведения пациентов с ОА, испытывающих умеренную или выраженную боль, – индивидуальный выбор лекарственных препаратов и нефармакологических методов с учетом особенностей клинической ситуации и коморбидного фона. Применение SYSADOA (комбинация глюкозамина и хондроитина) следует рассматривать как обязательный компонент комплексной терапии ОА, независимо от его стадии и фенотипа.

Использование препаратов нативного коллагена – перспективное направление лечения ОА. В настоящее время в практику российских врачей входит новая биологически активная добавка к пище, содержащая нативный коллаген, глюкозамин, хондроитина сульфат, комплекс витаминов группы В, витамин С и гингерол из экстракта имбиря (Терафлекс® Ультра), которая специально разработана для комплексной интенсивной фармаконутрицевтической поддержки при воспалительных и дегенеративно-дистрофических процессах в тканях суставов и позвоночника. Терапевтические эффективные дозы глюкозамина (1500 мг) и хондроитина сульфата (1000 мг) в комбинации с нативным коллагеном II типа и гингеролом из экстракта имбиря в сочетании с комплексом витаминов группы В и аскорбиновой кислотой оказывают благоприятное влияние на восстановительные процессы в хрящевой ткани суставов и позвоночника, при этом разные механизмы действия компонентов дополняют друг друга, что повышает эффективность их действия на метаболические процессы и симптомы ОА, такие как боль.

Представляется, что Терафлекс® Ультра за счет синергического действия его активных компонентов станет эффективным инструментом в комплексном ведении пациентов с ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. *Терапия*. 2022;(5):119-128. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Resolution of the consensus of experts of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Terapiya*. 2022;(5):119-128. (In Russ.)].
2. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019 Apr 27;393(10182):1745-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
3. Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Aug 24;101836. doi: 10.1016/j.berh.2023.101836.
4. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925
5. <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=SP.POP.65UP.TO.ZS&country=>
6. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):819–828. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
7. Englund M. Osteoarthritis, part of life or a curable disease? A bird's-eye view. *J Intern Med*. 2023 Jun;293(6):681–693. doi: 10.1111/joim.13634. Epub 2023 Apr 2.
8. Oo WM, Yu SP, Daniel MS, Hunter DJ. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018 Dec;23(4):331–347. doi: 10.1080/14728214.2018.1547706. Epub 2018 Dec 3.
9. 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.
10. Conran C, Kolfenbach J, Kuhn K, et al. A Review of Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis: Definition, Clinical Presentation, and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2023 Sep 30. doi: 10.1007/s11926-023-01117-6. Epub ahead of print.
11. Philippoteaux C, Marty-Ane A, Cailliau E, et al. Characteristics Of Difficult-To-Treat Psoriatic Arthritis: A Comparative Analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023 Oct 5;63:152275. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152275. Epub ahead of print.
12. Fakhri O, Desmarests M, Martin B, et al. Difficult-to-treat axial spondyloarthritis is associated with psoriasis, peripheral involvement and comorbidities: results of an observational nationwide study. *RMD Open*. 2023 Nov 23;9(4):e003461. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003461.
13. Arendt Nielsen L, Schepman P, Hygge Blakeman K, et al. Prescription patterns and predictors of unmet pain relief in patients with difficult-to-treat osteoarthritis in the Nordics: analyses from the BISCUITS study. *Scand J Pain*. 2022 Jul 22;23(1):149–160. doi: 10.1515/sjpain-2021-0211.
14. Hallberg S, Rolfson O, Karppinen J, et al. Burden of disease and management of osteoarthritis and chronic low back pain: healthcare utilization and sick leave in Sweden, Norway, Finland and Denmark (BISCUITS): study design and patient characteristics of a real world data study. *Scand J Pain*. 2022 Jul 20; 23(1):126–138. doi: 10.1515/sjpain-2021-0212.
15. Castro-Dominguez F, Vargas-Negrin F, Perez C, et al. Unmet Needs in the Osteoarthritis Chronic Moderate to Severe Pain Management in Spain: A Real World Data

- Study. *Rheumatol Ther.* 2021 Sep;8(3):1113-1127. doi: 10.1007/s40744-021-00327-7.
16. Schepman P, Thakkar S, Robinson R, et al. Moderate to Severe Osteoarthritis Pain and Its Impact on Patients in the United States: A National Survey. *J Pain Res.* 2021 Jul 28;14:2313-2326. doi: 10.2147/JPR.S310368.
17. Coates G, Clewes P, Lohan C, et al. Health economic impact of moderate-to-severe chronic pain associated with osteoarthritis in England: a retrospective analysis of linked primary and secondary care data. *BMJ Open.* 2023 Jul 12;13(7):e067545. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067545.
18. Törmälehto S, Aarnio E, Mononen ME, et al. Eight-year trajectories of changes in health-related quality of life in knee osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative (OAI). *PLoS One.* 2019 Jul 19;14(7):e0219902. doi: 10.1371/journal.pone.0219902. eCollection 2019.
19. Dorais M, Martel-Pelletier J, Raynauld JP, et al. Impact of oral osteoarthritis therapy usage among other risk factors on knee replacement: a nested case-control study using the Osteoarthritis Initiative cohort. *Arthritis Res Ther.* 2018 Aug 7;20(1):172. doi: 10.1186/s13075-018-1656-2.
20. Riddle DL, Stratford PW, Perera RA. The incident tibiofemoral osteoarthritis with rapid progression phenotype: development and validation of a prognostic prediction rule. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Dec;24(12):2100-2107. doi: 10.1016/j.joca.2016.06.021.
21. Flemming DJ, Gustas-French CN. Rapidly Progressive Osteoarthritis: a Review of the Clinical and Radiologic Presentation. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Jul;19(7):42. doi: 10.1007/s11926-017-0665-5.
22. Zolio L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021 Aug;29(8):1096-1116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021. Epub 2021 May 8.
23. Stubbs B, Aluko Y, Myint P, Smith T. Prevalence of depressive symptoms and anxiety in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2016 Mar;45(2):228-35. doi: 10.1093/ageing/afw001. Epub 2016 Jan 20.
24. Fonseca-Rodrigues D, Rodrigues A, Martins T, et al. Correlation between pain severity and levels of anxiety and depression in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Dec 24;61(1):53-75. doi: 10.1093/rheumatology/keab512.
25. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Jul;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008. Epub 2020 Jun 7.
26. Serge P, Anne-Priscille T. Pain in osteoarthritis from a symptom to a disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023 May 24;101825. doi: 10.1016/j.berh.2023.101825. Epub ahead of print.
27. Ohashi Y, Uchida K, Fukushima K, et al. Mechanisms of Peripheral and Central Sensitization in Osteoarthritis Pain. *Cureus.* 2023 Feb 22;15(2):e35331. doi: 10.7759/cureus.35331.
28. Wood MJ, Miller RE, Malfait AM. The Genesis of Pain in Osteoarthritis: Inflammation as a Mediator of Osteoarthritis Pain. *Clin Geriatr Med.* 2022 May;38(2):221-238. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.013.
29. Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023 Apr;31(4):458-466. doi: 10.1016/j.joca.2022.11.005. Epub 2022 Nov 19.
30. Cadet C, Maheu E; French AGRHUM Group (Association Geriatric and Rheumatology). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pharmacological management of osteoarthritis in the very old: prescribe or proscribe? *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021 Jun 18;13:1759720X211022149. doi: 10.1177/1759720X211022149.
31. 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.
32. 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.
33. Лила АМ, Загородний НВ, Каратеев АЕ и др. Локальная инъекционная терапия в комплексном лечении болезней костно-мышечной системы: основные принципы использования, доказательная база, безопасность. Современная ревматология. 2023;17(4):120-137. [Lila AM, Zagorodny NV, Karateev AE, et al. Local injection therapy in the complex treatment of musculoskeletal disorders: principles of application, evidence base, safety. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(4):120-137. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-120-137
34. Phillips M, Bhandari M, Grant J, et al. A Systematic Review of Current Clinical Practice Guidelines on Intra-articular Hyaluronic Acid, Corticosteroid, and Platelet-Rich Plasma Injection for Knee Osteoarthritis: An International Perspective. *Orthop J Sports Med.* 2021 Aug 31;9(8):23259671211030272. doi: 10.1177/23259671211030272.
35. Leaney AA, Lyttle JR, Segan J, et al. Anti-depressants for hip and knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Oct 21;10(10):CD012157. doi: 10.1002/14651858.CD012157.pub2.
36. Abdel Shaheed C, Awal W, Zhang G, et al. Efficacy, safety, and dose-dependence of the analgesic effects of opioid therapy for people with osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust.* 2022 Apr 4;216(6):305-311. doi: 10.5694/mja2.51392. Epub 2022 Feb 9.
37. Ferreira RM, Torres RT, Duarte JA, Goncalves RS. Non-Pharmacological and Non-Surgical Interventions for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Reumatol Port.* 2019 Jul 29;44(3):173-217.
38. 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.)].
39. Mayoral Rojals V, Amescua Garcia C, Denegri P, et al. The Invasive Management of Pain: Diagnosis and New Treatment Options. *Cureus.* 2023 Jul 31;15(7):e42717. doi: 10.7759/cureus.42717.
40. Liu J, Wang T, Zhu ZH. Efficacy and safety of radiofrequency treatment for improving knee pain and function in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2022 Jan 15;17(1):21. doi: 10.1186/s13018-021-02906-4.
41. Epelboym Y, Mandell JC, Collins JE, et al. Genicular Artery Embolization as a Treatment for Osteoarthritis Related Knee Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2023 Jun;46(6):760-769. doi: 10.1007/s00270-023-03422-0. Epub 2023 Mar 29.
42. 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.
43. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
44. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Feb;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
45. 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.

46. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2082-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
47. D'Souza RS, Langford B, Wilson RE, et al. The state-of-the-art pharmacotherapeutic options for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2022 May;23(7):775-789. doi: 10.1080/14656566.2022.2060741. Epub 2022 Apr 4.
48. 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. Epub 2022 Jan 13.
49. Лила АМ, Мазуров ВИ, Шидловская ОВ, Шостак НА. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). *Русский Медицинский Журнал*. 2005; 13(24):1618-1622. [Lila AM, Mazurov VI, Shidlovskaya OV, Shostak NA. Teraflex in the complex therapy of osteoarthritis of the knee joints and osteochondrosis of the spine (results of a clinical study). *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(24):1618-1622. (In Russ.)].
50. Чичасова НВ. Клиническое обоснование применения различных форм препарата Терафлекс при остеоартрозе. *Современная ревматология*. 2010;4(4):59-64. [Chichasova NV. Clinical justification of the use of various forms of the drug Teraflex in osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(4): 59-64. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-639
51. Lila AM, Alekseeva LI, Baranov AA, et al. Chondroitin sulfate and glucosamine combination in patients with knee and hip osteoarthritis: A long-term observational study in Russia. *World J Orthop*. 2023 Jun 18;14(6): 443-457. doi: 10.5312/wjo.v14.i6.443.
52. Мазуров ВИ, Лила АМ, Алексеева ЛИ и др. Мультиморбидность при остеоартрите и плейотропные эффекты симптоматических средств замедленного действия. Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов. *Современная ревматология*. 2023;17(5):123-131. [Mazurov VI, Lila AM, Alekseeva LI, et al. 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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-123-131
53. Siadat SM, Ruberti JW. Mechanochemistry of collagen. *Acta Biomater*. 2023 Jan 17;S1742-7061(23)00025-9. doi: 10.1016/j.actbio.2023.01.025.
54. Mohindra R, Mohindra R, Agrawal DK, Thankam FG. Bioactive extracellular matrix fragments in tendon repair. *Cell Tissue Res*. 2022 Nov;390(2):131-140. doi: 10.1007/s00441-022-03684-z. Epub 2022 Sep 8.
55. Xu M, Ji Y. Immunoregulation of synovial macrophages for the treatment of osteoarthritis. *Open Life Sci*. 2023 Jan 31;18(1):20220567. doi: 10.1515/biol-2022-0567.
56. Martinez-Puig D, Costa-Larrion E, Rubio-Rodriguez N, Galvez-Martin P. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. *Nutrients*. 2023 Mar 8;15(6):1332. doi: 10.3390/nu15061332.
57. Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammation and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Apr;64(2):222-238. doi: 10.1007/s12016-022-08941-1. Epub 2022 Jun 18.
58. Rezende RM, Weiner HL. Oral tolerance: an updated review. *Immunol Lett*. 2022 May; 245:29-37. doi: 10.1016/j.imlet.2022.03.007. Epub 2022 Apr 5.
59. Kumar P, Bansal P, Rajnish RK, et al. Efficacy of undenatured collagen in knee osteoarthritis: review of the literature with limited meta-analysis. *Am J Transl Res*. 2023 Sep 15;15(9):5545-5555.
60. Garcia-Coronado JM, Martinez-Olvera L, Elizondo-Omana RE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019 Mar;43(3): 531-538. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5. Epub 2018 Oct 27.
61. Luo C, Su W, Song Y, Srivastava S. Efficacy and safety of native type II collagen in modulating knee osteoarthritis symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Exp Orthop*. 2022 Dec 23;9(1):123. doi: 10.1186/s40634-022-00559-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.11.2023/02.12.2023/03.12.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Байер». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

The article is sponsored by Bayer. Author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

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

Резолюция Совета экспертов «Итоги многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Артнео у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава II–III стадии»

**Ли́ла А.М.^{1,2}, Алексе́ева Л.И.^{1,2}, Бе́ляева И.Б.³, Виноградова И.Б.⁴,
Демидова Н.А.⁵, Калю́жин О.В.⁶, Нестерович И.И.⁷, Сороцкая В.Н.⁸,
Широ́кова Л.Ю.⁹, Якупова С.П.¹⁰**

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; ⁴ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ⁵ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁶ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва; ⁷ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁸ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт, Тула; ⁹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ¹⁰ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

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

³Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; ⁴Россия, 432063, Ульяновск, ул. 3-го Интернационала, 7; ⁵Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁶Россия, 119048, Москва, Трубецкая ул. 8, стр. 2;

⁷Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ⁸Россия, 300028, Тула, ул. Болдина, 128;

⁹Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ¹⁰Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

31 августа 2023 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» состоялось заседание Совета экспертов с участием главных исследователей и соисследователей по протоколу Artneo-2021 «Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Артнео у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава II–III стадии». Разработана согласованная позиция в отношении возможности и целесообразности использования комбинации неденатурированного (нативного) коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминных С и D (комплекс Артнео) в клинической практике. Основываясь на результатах исследования, в составе комплексной терапии пациентов с остеоартритом может быть рекомендовано применение комплекса Артнео общим курсом до 6 мес. Результаты исследования могут быть интерпретированы только по отношению к Артнео и не могут распространяться на композиции с иным составом.

Ключевые слова: остеоартрит; гонартроз; Артнео; неденатурированный (нативный) коллаген II типа; оральная иммунная толерантность; босвеллиевые кислоты.

Контакты: Александр Михайлович Ли́ла; amlila@mail.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Бе́ляева ИБ, Виноградова ИБ, Демидова НА, Калю́жин ОВ, Нестерович ИИ, Сороцкая ВН, Широ́кова ЛЮ, Якупова СП. Резолюция Совета экспертов «Итоги многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Артнео у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава II–III стадии». Современная ревматология. 2023;17(6):136–142. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-136-142

Resolution of the Council of Experts “Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ARTNEO in patients with stage II–III primary knee osteoarthritis”

**Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva L.I.^{1,2}, Belyaeva I.B.³, Vinogradova I.B.⁴, Demidova N.A.⁵,
Kalyuzhin O.V.⁶, Nesterovich I.I.⁷, Sorotskaya V.N.⁸, Shirokova L.Yu.⁹, Yakupova S.P.¹⁰**

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; ⁴Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; ⁷Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University), Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; ⁸Tula State University, Medical Institute, Tul; ⁹Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ¹⁰Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; ⁴7, III Internatziional Street, Ulyanovsk 432063, Russia; ⁵1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia; ⁶8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁷6–8, Lva Tolstogo Street, Saint-Petersburg 197022, Russia; ⁸128, Boldin Street, Tula 300028, Russia; ⁹5, Revolutzionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia; ¹⁰49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia

On August 31, 2023 in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology a meeting of the Expert Council was held at which the principal investigators and co-investigators of the ARTNEO-2021 protocol "Multicenter randomized double-blind, placebo-controlled study of ARTNEO in patients with stage II-III primary knee osteoarthritis" was held. A consensus position was developed on the possibility and feasibility of using a combination of undenatured (native) type II collagen, methylsulfonylmethane, boswellic acids, vitamins C and D (ARTNEO complex) in clinical practice. Based on the results of the study, the use of the ARTNEO complex can be recommended as part of a complex therapy for patients with osteoarthritis as a course treatment with total duration up to 6 months. The results of the study can only be interpreted in relation to ARTNEO and cannot be transferred to preparations with a different composition.

Keywords: osteoarthritis; gonarthrosis; ARTNEO; undenatured (native) type II collagen; oral immune tolerance; boswellic acids.

Contact: Alexander Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM, Alekseeva LI, Belyaeva IB, Vinogradova IB, Demidova NA, Kalyuzhin OV, Nesterovich II, Sorotskaya VN, Shirokova LYu, Yakupova SP. Resolution of the Council of Experts "Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ARTNEO in patients with stage II–III primary knee osteoarthritis". *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):136–142. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-136-142

31 августа 2023 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» под председательством члена-корреспондента РАН, главного внештатного специалиста-ревматолога Минздрава России, д.м.н., профессора А.М. Лила состоялось заседание Совета экспертов по протоколу Artneo-2021, версия 1.2 от 20.09.2022 «Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Артнео у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава II–III стадии» с участием главных исследователей и соисследователей: Л.И. Алексеевой, И.Б. Беляевой, В.Н. Сороской, Н.А. Демидовой, Л.Ю. Широковой, И.И. Нестерович, С.П. Якуповой и И.Б. Виноградовой. Целью заседания была разработка согласованной позиции в отношении возможности и целесообразности использования комбинации неденатурированного (нативного) коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D (комплекс Артнео) в клинической практике на основании результатов рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Состоялась дискуссия об итогах исследования и исходах отдельных клинических случаев; проанализированы возможные и доказанные механизмы действия неденатурированного коллагена II типа, данные экспериментальных работ и феномен оральной иммунной толерантности; рассмотрены результаты доклинических и клинических исследований нативного коллагена II типа и других компонентов Артнео. В резолюции отмечены рекомендации экспертов для внедрения инновационного комплекса в рутинную клиническую прак-

тику при ведении пациентов с первичным ОА коленного сустава II–III стадии.

ОА является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Исследование глобального бремени болезней показало, что число больных ОА составило около 300 млн в 2017 г. и быстро выросло до 530 млн в 2019 г. Ожидается, что к 2032 г. распространенность ОА достигнет 29,5% [1]. Она быстро повышается из-за увеличения продолжительности жизни и частоты ожирения [2], ее пиковый уровень регистрируется в возрастной группе 60–64 лет [1]. В настоящее время каждый 3-й человек старше 65 лет (непропорционально больше женщин, чем мужчин) страдает ОА [2].

Предполагается, что рост заболеваемости ОА станет тяжелым бременем для общества и системы здравоохранения [3]. ОА приводит к ограничению активности, ухудшению качества жизни, являясь основной причиной боли и инвалидности взрослых пациентов во всем мире. Отмечается снижение удовлетворенности больных ОА лечением по мере увеличения тяжести заболевания, несмотря на применение современных препаратов, включая опиоиды [4]. Боль в суставах – самый распространенный симптом ОА, и, по данным когортного исследования (n=12 859), через 1 год после тотальной замены сустава 41% и 23% пациентов продолжали принимать соответственно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды [5]. Растущее бремя и ущерб здоровью, связанные с ОА, требуют дополнительных усилий по оказанию эффективной и безопасной медицинской помощи пациентам с этим заболеванием [2].

В последние годы было опубликовано несколько вариантов клинических рекомендаций по лечению ОА. Они разрабатываются на основе анализа данных литературы и консенсуса экспертов и обычно включают нефармакологические (например, физические упражнения и обучение пациента), фармакологические (например, анальгетики и НПВП) и хирургические методы. Клинические руководства способствуют улучшению результатов лечения и уменьшению вариативности при принятии клинических решений [6]. Вместе с тем лечение ОА в реальной практике должно быть основано на индивидуальной оценке пациента с учетом его потребностей, предпочтений и наличия мультиморбидности [7].

Терапия ОА направлена на уменьшение симптомов и замедление прогрессирования заболевания, однако ограничения фармакологических методов препятствуют достижению основных ее целей. Ограничения связаны, помимо прочего, с проблемами эффективности, биодоступности, скорости наступления эффекта и нежелательными явлениями (НЯ). По данным исследования, в котором участвовали 489 специалистов (врачи первичной медико-санитарной помощи, ревматологи, ортопеды) из пяти стран ЕС (Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания), наиболее часто назначаемыми препаратами были НПВП (31%) и опиоиды (27%) [4]. В то же время хорошо известно, что использование широкодоступных НПВП и парацетамола связано с риском гепатотоксичности, сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных НЯ, что ограничивает возможности длительного применения этих препаратов, особенно у пациентов с сопутствующей патологией.

Существует ряд других опций в лечении ОА, которые используются во многих странах и нередко обсуждаются с пациентами при подборе терапии, но единого экспертного мнения и прямых указаний в клинических руководствах относительно возможности и целесообразности их назначения пока нет. История фармацевтической разработки и клинического применения соединений глюкозамина и хондроитина, которые уже более двух десятилетий используются во всем мире в качестве нутрицевтиков или лекарственных средств (в зависимости от регистрационного статуса), свидетельствует о наличии предпосылок для разработки и клинической оценки подобных вариантов лечения [8].

Потенциал коллагена II типа как биологически активной субстанции, пригодной для клинического применения, всесторонне изучается уже много лет, и его использование при ОА расширяется. Только за последнее десятилетие было опубликовано более 20 тыс. статей о коллагене [8]. Сообщалось о некоторых преимуществах неденатурированного коллагена II типа в сравнении с комбинацией глюкозамина и хондроитина у пациентов с ОА II–III стадии, однако, учитывая его текущую принадлежность к нутрицевтикам и регистрационный статус лекарственного средства у комбинации глюкозамина и хондроитина при обращении на территории России, настоятельность относительно реальной терапевтической эффективности неденатурированного (нативного) коллагена II типа неизбежна. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании J.P. Lugo и соавт. [9] в группе больных ОА, получавших неденатурированный (нативный) коллаген II типа, были отмечены значимо более выраженные снижение боли и улучшение функции коленного сустава по WOMAC, а также улучшение общего счета WOMAC в сравнении с группой, в которой

проводилось стандартное лечение комбинацией хондроитина сульфата (1200 мг/сут) и глюкозамина гидрохлорида (1500 мг/сут). В двухцентровом двойном слепом рандомизированном канадском исследовании D.C. Crowley и соавт. [10] также обнаружено, что неденатурированный коллаген II типа в большей степени, чем комбинация глюкозамина и хондроитина, уменьшает выраженность боли и улучшает показатели функции сустава. В обеих указанных работах объектом исследования был неденатурированный коллаген II типа куриного происхождения в дозе 40 мг с содержанием активного ингредиента UC-II® 10 мг. По данным метаанализа исследований нутрицевтиков, применяющихся при ОА и представленных веществами растительного и животного происхождения, гидролизат коллагена, экстракт *Curcuma longa*, экстракт *Boswellia serrata*, куркумин, пикногенол и L-карнитин демонстрировали высокий (величина эффекта >0,80) и клинически значимый эффект по уменьшению боли в краткосрочной перспективе. Неденатурированный коллаген II типа, неомыляемые соединения сои и авокадо, метилсульфонилметан, диацереин, глюкозамин и хондроитин обеспечивали статистически значимое уменьшение боли при ОА. В среднесрочной перспективе значимое воздействие на боль отмечено у неденатурированного коллагена II типа [11].

Производные коллагена, изученные на данный момент, представлены гидролизованной и неденатурированной (нативной) формой. Доступные исследования предполагают четкую связь между химической структурой коллагена и механизмом его действия. Неденатурированный (нативный) коллаген сохраняет структуру тройной спирали, в том числе активные пространственные эпитопы. В свою очередь, гидролизированный коллаген представляет собой потерявшие пространственную конфигурацию и лишённые активных эпитопов олигопептиды или аминокислоты коллагена. Нативный коллаген II типа индуцирует иммуноопосредованный ответ, известный как оральная толерантность, — совершенно другой саногенетический механизм по сравнению с описанным для гидролизированных коллагенов [8]. Эти различия и оральная толерантность при использовании коллагена II типа впервые продемонстрированы С. Nagler-Anderson и соавт. [12] в 1986 г. Этими авторами было показано, что пероральное введение нативной (неденатурированной) формы коллагена II типа, но не его денатурированной формы, снижает частоту развития артрита *in vivo*. Это свидетельствует о важности неизменной трехцепочечной структуры и сохранности активных пространственных эпитопов для реализации механизма оральной иммунной толерантности.

Индукция оральной толерантности к собственному коллагену типа II теоретически может оказывать положительное влияние при ОА, поскольку продукты развивающейся у таких пациентов дегградации коллагена II типа являются потенциальными источниками аутоантигенов [8]. Аутоиммунная составляющая может присутствовать при ОА любого генеза. Ее провоцируют повреждения хряща, которые обуславливают утрату толерантности к его основному белку — коллагену II типа. Эта иммунологически привилегированная молекула в норме скрыта от иммунной системы, поскольку в гиалиновом хряще нет кровеносных сосудов. При повреждении хряща происходит его разволокнение, фрагменты коллагена попадают в синовиальную жидкость и воздействуют на синовиальную оболочку. Здесь они становятся «добычей» макрофагоподобных синовиальных и дендритных клеток. Захватив фрагменты

неденатурированного коллагена, эти клетки мигрируют в дренирующие лимфатические узлы и запускают аутоиммунные механизмы. В результате по организму начинают циркулировать клоны аутореактивных Т- и В-лимфоцитов. Толерантность к собственному коллагену утрачивается. В зонах воспалительных реакций, в частности в пораженном суставе, активно выделяются хемокины, привлекающие аутореактивные лимфоциты. Миграция этих клеток в воспаленные суставы поддерживает в них аутоиммунную составляющую патологического процесса [13].

Известно, что продолжительная нагрузка низкими дозами определенных антигенов *per os* может впоследствии предотвращать развитие избыточной иммунной реакции на эти антигены [14]. Иными словами, происходит формирование толерантности к этим антигенам и подавление aberrантных иммунных реакций. В основе этого процесса лежит феномен оральной иммунной толерантности. Обычно этот феномен обеспечивает отсутствие гиперергических реакций на регулярно поступающие в организм чужеродные пищевые антигены, однако он может реализовываться не только в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), но и на уровне организма в целом. Его используют в терапии для подавления аутоиммунитета и аллергии, например в аллерген-специфической иммунотерапии [15].

При приеме *per os* неденатурированный коллаген II типа устойчив к действию соляной кислоты и пищеварительных ферментов [16]. Эта молекула имеет жесткую природную (нативную) трехпечечную спиральную структуру и повреждается медленно, до определенного предела [17]. В таком виде она способна достигать тонкого кишечника и сохранять антигенные свойства. Они обусловлены наличием эпитопов, которые являются участками распознавания.

В зонах пейеровых бляшек, которые покрывают значительную часть тонкой кишки, присутствуют М-клетки (микроскладчатые клетки, от англ. microfold) [18]. М-клетка за счет активного эндоцитоза способна захватывать на своей апикальной поверхности разные, в том числе крупные, молекулы из просвета ЖКТ и доставлять их к базальной плазмалемме, которая формирует «портал», обеспечивающий передачу захваченных молекул клеткам иммунной системы — дендритным клеткам и макрофагам. Последние могут захватывать крупные молекулы непосредственно из просвета ЖКТ и без участия М-клеток, с помощью своих отростков, которые поднимаются на поверхность слизистой оболочки, — процесс, описанный как «перископинг». Макрофаги или дендритные клетки, участвующие в первичном захвате антигенов, передают их нижележащим в собственной пластинке слизистой оболочки толерогенным дендритным CD103+ клеткам, которые мигрируют в дренирующие лимфатические узлы.

Внутри толерогенных дендритных клеток крупные молекулы подвергаются частичному разрушению. Ключевые активные эпитопы, важные как для иммунного ответа, так и для индукции иммунной толерантности, при этом сохраняются. Толерогенные дендритные клетки представляют активные эпитопы антигенов незрелым Т-лимфоцитам, которые имеют рецепторы к этим эпитопам. Выработывая интерлейкин (ИЛ) 10, ретиноевую кислоту и другие толерогенные молекулы, дендритные CD103+ клетки создают микроокружение, обеспечивающее дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в регуляторные Т-клетки. В данном случае происходит селекция, дифференцировка и экспансия регуляторных Т-клеток с рецепторами к эпитопам коллагена II типа. В итоге формируются клоны таких регуляторных Т-клеток [19], которые из лимфатических узлов, дренирующих тонкий кишечник, попадают в системный кровоток и обеспечивают толерантность к соответствующим антигенам в различных тканях [20].

Выработка хемокинов при воспалительном процессе привлекает циркулирующие регуляторные Т-клетки в пораженные суставы и дренирующие их лимфатические узлы. Поскольку Т-клетки обладают рецепторами к активным эпитопам коллагена II типа, то при встрече с ним в суставе они активируются, вырабатывая *in situ* противовоспалительные медиаторы (ИЛ10, трансформирующий фактор роста β) и подавляя выброс и негативное воздействие провоспалительных медиаторов (фактора некроза опухоли α — ФНО α , — ИЛ1 и др.) [16]. Все это в конечном счете способствует восстановлению утраченной толерантности по отношению к собственному коллагену и блокировке и аутовоспалительной, и аутоиммунной составляющих ОА.

Недавно были предложены первые варианты лечения ОА с учетом молекулярных механизмов патогенеза. Z. Lv и соавт. [21] выделяют различные подтипы ОА (см. таблицу) и наряду с глюкозамином, хондроитином и гиалуроновой кислотой предлагают рассматривать неденатурированный (нативный) коллаген II как средство для лечения подтипа ОА, в основе которого лежит дегградация хряща.

Большая гетерогенность ОА обуславливает актуальность подобной стратификации для принятия более эффективных клинических решений после оценки состояния пациента. Однако при этом важно принимать во внимание, что, согласно современным представлениям, дегенеративные и воспалительные процессы имеют сложные взаимосвязи. Поэтому разработка мультимодальной терапии, направленной сразу на несколько аспектов патогенеза, представляет особый интерес.

Комбинированный состав препаратов позволяет воздействовать на различные патогенетические механизмы од-

Потенциальные варианты лечения подтипов прогрессирующего ОА КС [21] Potential treatment options for subtypes of advanced knee OA [21]

Прогрессирующий подтип ОА КС	Потенциальные варианты лечения
Подтип, в основе которого лежит дегградация хряща	Гиалуроновая кислота, глюкозамин, хондроитин, неденатурированный коллаген II типа
Подтип, в основе которого лежит ремоделирование кости	Бисфосфонаты, остеопротегерин, кальцитонин, MIV-711
Воспалительный подтип	Ингибиторы ИЛ1, ингибиторы ФНО α , ингибиторы ЦОГ2, НПВП
Подтип с интенсивной болью	Опиоиды, НПВП, ингибиторы NGF, ингибиторы CGRP, капсаицин

Примечание. КС — коленный сустав; ЦОГ — циклооксигеназа.

новременно или влиять только на один аспект заболевания, но с большей, чем при использовании компонентов по отдельности, эффективностью. Однако разработка комбинированного состава затруднена. Чтобы доказать наличие синергического эффекта, подобрать корректные дозы каждого из соединений, учитывая потенциальные взаимодействия и повышение риска развития НЯ, а также определить оптимальный режим применения в отношении комбинированного состава в целом, необходимы валидированные доклинические модели и правильно организованные клинические исследования [22].

Сочетание неденатурированного (нативного) коллагена II типа и стандартизированного по босвеллиевым кислотам экстракта *Boswellia serrata* можно рассматривать как один из примеров мультимодального подхода к лечению ОА [23]. И если первый компонент влияет преимущественно на хрящ, то экстракт *Boswellia serrata*, исходя из описанного механизма действия его активных веществ (босвеллиевых кислот), может снижать активность воспаления. Босвеллиевые кислоты селективно ингибируют одну из ветвей каскада арахидоновой кислоты, связанную с выработкой лейкотриенов — медиаторов воспаления. Смола *Boswellia serrata* содержит β -босвеллиевую кислоту, ацетил- β -босвеллиевую кислоту, 11-кето- β -босвеллиевую кислоту и ацетил-11-кето- β -босвеллиевую кислоту. Инновационный терапевтический подход с применением комбинации неденатурированного коллагена II типа и экстракта *Boswellia serrata* показал положительные результаты как у больных ОА, так и на животных моделях [24]. Например, в многоцентровом observationalном пострегистрационном исследовании больных ОА наблюдалось уменьшение боли и улучшение функции сустава при использовании такой комбинации в течение 90 дней [25]. Систематические обзоры с метаанализом исследований демонстрируют эффективность применения 40 мг/сут куриного неденатурированного коллагена II типа [11, 26] и стандартизированных экстрактов *Boswellia serrata* у пациентов с ОА [11, 27, 28]. В метаанализе сообщалось об умеренном положительном влиянии неденатурированного коллагена II типа на боль (стандартизированная разница средних, СРС -0,67; 95% доверительный интервал, ДИ от -1,01 до -0,33) и функцию (СРС -0,55; 95% ДИ от -0,94 до -0,17) [11]. В трех метаанализах [11, 27, 28] проведена оценка эффективности и безопасности экстракта *Boswellia serrata*. В них отмечено значительное влияние на боль и функцию: в одном — большой размер эффекта (боль: СРС 1,61; 95% ДИ от -2,10 до -1,13; функция: СРС -1,15; 95% ДИ от -1,63 до -0,68); в другом — умеренный размер эффекта (боль, 100-балльная шкала: СРС -17; 95% ДИ от -26 до -8; функция, 100-балльная шкала: СРС -8; 95% ДИ от -14 до -2); в третьем, метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, также указано на анальгетический эффект *Boswellia serrata* и ее экстрактов (боль по ВАШ: СРС -8,33; 95% ДИ от -11,19 до -5,46; $p < 0,00001$; боль по WOMAC: СРС -14,22; 95% ДИ от -22,34 до -6,09; $p = 0,0006$), влияние на скованность (скованность по WOMAC: СРС -10,04; 95% ДИ от -15,86 до -4,22; $p = 0,0007$), улучшение функции сустава (функция по WOMAC: СРС -10,75; 95% ДИ от -15,06 до -6,43; $p < 0,00001$; индекс Лекена: СРС -2,27; 95% ДИ от -3,08 до -1,45; $p < 0,00001$).

Рабочая группа EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2021 г., проанализировав опубли-

кованные исследования, пришла к выводу, что существуют умеренные доказательства пользы в отношении определенных нутрицевтиков, но, несмотря на накопленные данные об уменьшении симптомов ОА, требуются более качественные и обширные доказательства для их использования в лечении [29].

Проведение российских клинических исследований высокого методологического качества, несмотря на наличие многочисленных зарубежных исследований, остается ключевым требованием для внедрения нового препарата в российскую клиническую практику. Данной позиции придерживается российское экспертное сообщество в целом и Ассоциация ревматологов России в частности.

Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования считаются «золотым стандартом» доказательной медицины для подтверждения эффективности и безопасности. При разработке дизайна таких исследований у пациентов с ОА следует учитывать высокий эффект плацебо [30] и необходимость продолжительного периода наблюдения — не менее 8 нед [31]. В настоящее время OARSI (Osteoarthritis Research Society International) рекомендует длительность клинических исследований не менее 12 нед [32].

Проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование препарата Артнео, который содержит неденатурированный коллаген II типа (UC-II) и не имеет в настоящее время аналогов в России. Исследование зарегистрировано в реестре clinicaltrials.gov (NCT05975879). Хотя имеются теоретические основания и доказательства эффективности и безопасности компонентов Артнео по отдельности, исследования с высоким методологическим качеством для комбинации компонентов ранее не проводились.

Эффективность, безопасность и переносимость комплексного состава, представленного неденатурированным коллагеном II типа (UC-II) куриного происхождения (40 мг), экстрактом *Boswellia serrata* (50 мг, из них не менее 32,5 мг босвеллиевых кислот), метилсульфонилметаном (300 мг), витамином С (80 мг) и витамином D₃ (10 мкг), оценивали в двойном слепом режиме в течение 6 мес. 212 больных первичным ОА КС II–III стадии, отвечающих критериям включения, были рандомизированы на две группы. Одна из них получала Артнео по 1 капсуле в сутки в течение 6 мес, а другая — плацебо, внешне идентичное исследуемому препарату. Через 2 мес в группе Артнео наблюдались значимо более выраженные улучшение общего счета WOMAC и KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), снижение интенсивности боли по подшкале WOMAC-A и улучшение функции сустава по подшкале WOMAC-C по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) со значимой положительной динамикой по этим показателям после 6 мес лечения, при этом в группе Артнео снижение общего счета WOMAC на 50% (WOMAC-50T) отмечено у 76,9% пациентов, уменьшение боли по WOMAC на 50% (WOMAC-50P) — у 48,1%, уменьшение боли, или скованности, или функциональных нарушений по WOMAC на 50% (WOMAC-50PFS) — у 41,3%.

Исследуемый препарат при приеме внутрь по 1 капсуле в день в течение 6 мес продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, подтвержденный низкой частотой и легкой степенью НЯ. Статистически значимых различий между группами по числу пациентов с НЯ не выявлено.

Участники Экспертного совета постановили:

1. Комплексный препарат Артнео показал эффективность и безопасность у пациентов с первичным ОА КС II–III стадии: отмечены значимое снижение боли, в том числе при ходьбе, уменьшение скованности и функциональных нарушений. Положительные результаты получены после 2 мес применения. В течение последующих 4 мес терапии сохранялась положительная динамика. Продемонстрированы хорошая переносимость и высокая безопасность применения Артнео на протяжении 6 мес.

2. Основываясь на результатах многоцентрового рандо-

мизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного у пациентов с первичным ОА КС II–III стадии, применение Артнео в составе комплексной терапии у пациентов с ОА может быть рекомендовано общим курсом до 6 мес.

3. Согласно принципам доказательной медицины, результаты данного исследования могут быть интерпретированы только по отношению к фиксированной комбинации пяти определенных субстанций в исследуемых дозах и режиме применения (Артнео) и не могут распространяться на композиции с иным составом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yao Q, Wu X, Tao C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Feb 3;8(1):56. doi: 10.1038/s41392-023-01330-w.
2. Hawker GA, King LK. The Burden of Osteoarthritis in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2022 May;38(2):181-192. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.005.
3. Favero M, Belluzzi E, Ortolan A, et al. Erosive hand osteoarthritis: latest findings and outlook. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Mar;18(3):171-183. doi: 10.1038/s41584-021-00747-3. Epub 2022 Feb 1.
4. Conaghan PG, Abraham L, Graham-Clarke P, et al. OP0190 Understanding current prescription drug treatment paradigms for patients with osteoarthritis in Europe. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:118.
5. Namba RS, Inacio MC, Pratt NL, et al. Postoperative opioid use as an early indication of total hip arthroplasty failure. *Acta Orthop*. 2016 Jul;87 Suppl 1(Suppl 1):37-43. doi: 10.1080/17453674.2016.1181820. Epub 2016 May 11.
6. Conley B, Bunzli S, Bullen J, et al. Core Recommendations for Osteoarthritis Care: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Sep;75(9):1897-1907. doi: 10.1002/acr.25101. Epub 2023 Mar 17.
7. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. *Терапия*. 2022;8(5):119-128. [Resolution of the consensus of experts of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Терапия*. 2022;8(5):119-128. (In Russ.)].
8. Honvo G, Lengele L, Charles A, et al. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):703-740. doi: 10.1007/s40744-020-00240-5. Epub 2020 Oct 17.
9. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016 Jan 29;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8.
10. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009 Oct 9;6(6):312-21. doi: 10.7150/ijms.6.312.
11. Liu X, Machado GC, Eyles JP, et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018 Feb;52(3):167-175. doi: 10.1136/bjsports-2016-097333. Epub 2017 Oct 10.
12. Nagler-Anderson C, Bober LA, Robinson ME, et al. Suppression of type II collagen-induced arthritis by intragastric administration of soluble type II collagen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Oct;83(19):7443-6. doi: 10.1073/pnas.83.19.7443.
13. Milojevic D, Nguyen KD, Wara D, Mellins ED. Regulatory T cells and their role in rheumatic diseases: a potential target for novel therapeutic development. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008 Dec 1:6:20. doi: 10.1186/1546-0096-6-20.
14. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Oct;55(2):107-117. doi: 10.1007/s12016-018-8680-5.
15. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: therapeutic implications for autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2006 Jun-Dec;13(2-4):143-57. doi: 10.1080/17402520600876804.
16. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2002;22(3-4):101-10.
17. Collagenase and rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1968 Oct 24;279(17):942-3. doi: 10.1056/NEJM196810242791710.
18. Mabbott NA, Donaldson DS, Ohno H, et al. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol*. 2013 Jul;6(4):666-77. doi: 10.1038/mi.2013.30. Epub 2013 May 22.
19. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol*. 2012 May;5(3):232-9. doi: 10.1038/mi.2012.4. Epub 2012 Feb 8.
20. Wambre E, Jeong D. Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 Feb;38(1):27-37. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.003. Epub 2017 Oct 26.
21. Lv Z, Yang YX, Li J, et al. Molecular Classification of Knee Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Aug 27;9:725568. doi: 10.3389/fcell.2021.725568.
22. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Developing Multimodal Therapies for Brain Disorders: Proceedings of a Workshop. Washington: The National Academies Press; 2017.
23. Mahajan R, Rathod NR, Narayanan V. (2019). Multimodal Anti-Inflammatory Approach to Osteoarthritis Management – Review of T Cell Immunomodulation with Undenatured (Native) Collagen Type II, and LOX Inhibition with Boswellia. *Nov Tech Arthritis Bone Res*. 2019;3(4):555618. doi: 10.19080/NTAB.2019.03.555618.
24. Zapata A, Fernandez-Parra R. Management of Osteoarthritis and Joint Support Using Feed Supplements: A Scoping Review of Undenatured Type II Collagen and Boswellia serrata. *Animals (Basel)*. 2023 Feb 27;13(5):870. doi: 10.3390/ani13050870.
25. Jain AV, Jain KA, Vijayaraghavan N. AflaB2® and Osteoarthritis: A Multicentric, Observational, Post-Marketing Surveillance Study in Indian Patients Suffering from Knee Osteoarthritis. *Int J Res Orthop*. 2021 Jan;7(1):110-115. doi: 10.18203/issn.2455-4510. IntJResOrthop20205570.
26. Sadigursky D, Sanchez M, Garcia N, et al. Effectiveness of the use of non-hydrolysed type II collagen in the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023;6(1):1649-1660. doi:10.34119/bjhrv6n1-131.
27. Yu G, Xiang W, Zhang T, et al. Effectiveness of Boswellia and Boswellia extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2020 Jul 17;20(1):225. doi: 10.1186/s12906-020-02985-6.
28. Cameron M, Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 22;2014(5):CD002947. doi: 10.1002/14651858.CD002947.pub2.
29. Gwinnutt JM, Wiecek M,

- Rodriguez-Carrio J, et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open*. 2022 Jun; 8(2):e002167. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002167.
30. Neogi T, Colloca L. Placebo effects in osteoarthritis: implications for treatment and drug development. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Oct;19(10):613-626. doi: 10.1038/s41584-023-01021-4. Epub 2023 Sep 11.
31. Wen X, Luo J, Mai Y, et al. Placebo Response to Oral Administration in Osteoarthritis Clinical Trials and Its Associated Factors: A Model-Based Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Oct 3;5(10):e2235060. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.35060.
32. Lane NE, Hochberg MC, Nevitt MC, et al. OARSI clinical trials recommendations: design and conduct of clinical trials for hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 May;23(5):761-71. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.006.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.10.2023/19.11.2023/23.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «НПО Петровакс 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 Petrovax. 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.

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

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

Беляева И.Б. <https://orcid.org/0000-0002-7981-6349>

Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>

Демидова Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Калюжин О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

Нестерович И.И. <https://orcid.org/0000-0002-3199-9537>

Сороцкая В.Н. <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>

Широкова Л.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7058-9410>

Якупова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>