

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Modern Rheumatology Journal

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

Научный редактор

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

2024;18(3)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.

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

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

Современная ревматология. 2024;18(3):1–139

Подписано в печать 14.06.2024
Отпечатано в типографии «Бипринт»

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс
в объединенном каталоге
«Пресса России» — 70678
<https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/f14098/>

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 Editor

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

2024;18(3)

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. Voino-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

Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе.

Часть I. Клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Шаранова Е.П., Стребкова Е.А., Савушкина Н.М., Хальметова А.Р., Нестеренко В.А., Авдеева А.С., Самаркина Е.Ю., Диатроптов М.Е., Алексеева О.Г.

Опыт применения олокизумаба у пациентов с воспалительным фенотипом остеоартрита 14

Федорова А.В., Банщикова Н.Е., Сизиков А.Э., Муллагалиев А.А., Летягина Е.А., Акимова А.А., Ильина Н.А., Курочкина Ю.Д., Убшаева Ю.Б., Омельченко В.О., Чумасова О.А., Шкаруба Н.С., Королев М.А.

Результаты 24-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2 25

Лиля А.М., Гайдукова И.З., Аношенкова О.Н., Банникова И.Г., Виноградова И.Б., Гольдман М.Л., Давидьян С.Ю., Евстигнеева Л.П., Епифанова О.Е., Земерова Е.В., Загребнева А.И., Иванова Л.В., Карибова А.К., Меньшикова И.В., Мироненко О.Н., Михайлова М.П., Никуленкова Н.Е., Патрикеева И.М., Плаксина Т.В., Саввина Г.Р., Самигуллина Р.Р., Саранцева Л.Е., Усачева Ю.В., Уханова О.П., Фатхуллина Г.Ф., Чудинов А.Л., Шафиева И.А., Якупова С.П.

Эффективность и безопасность левилимаба при лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования HELIOS 32

Лазарева Н.В., Бугрова О.В., Артемова Н.Э., Нагорнова К.А.

Выживаемость и структура летальных исходов в оренбургской популяции пациентов с системной красной волчанкой 44

Добровольская О.В., Феклистов А.Ю., Демин Н.В., Козырева М.В., Торопцова Н.В.

Остеосаркопения у женщин с ревматоидным артритом: связь с нутритивным статусом и физическим состоянием 52

Нестеренко В.А., Макаров М.А., Каратеев А.Е., Бялик Е.И., Бялик В.Е., Бялик А.А.

Эффективность низкомолекулярной гиалуроновой кислоты (500–730 кДа) при посттравматической патологии околоуставных мягких тканей различной локализации: данные открытого пилотного клинического исследования 58

Четина Е.В., Маркова Г.А., Глемба К.Е., Макаров М.А.

Развитие послеоперационной боли у больных с поздней стадией остеоартрита коленного сустава связано с нарушением метаболизма и транспорта жирных кислот в клетках крови 63

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Баранов А.А., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Никишина Н.Ю., Малыгина Е.А., Абиссова Т.О., Пименова Ж.Ю., Решетняк Т.М., Макаров С.А., Лапкина Н.А., Лиля А.М.

Быстрое достижение низкой активности заболевания на фоне применения ингибитора интерферона типа I у пациента с торпидным течением системной красной волчанки (описание клинического случая) 71

ОБЗОРЫ

Егорова О.Н., Тарасова Г.М., Дацина А.В., Сажина Е.Г.

Особенности применения внутривенных иммуноглобулинов при ревматических заболеваниях 78

Дацина А.В., Эрдес Ш.Ф.

Некоторые особенности остеогенеза при анкилозирующем спондилите и возможности лечения бисфосфонатами 85

Шайхутдинова А.А., Бурбеца Д.А., Стрельченко С.И., Фатхалла К., Раевский К.П.

Выявление закономерностей влияния микробиоты на патогенетические механизмы развития системной красной волчанки 92

Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А.

Вторичная фибромиалгия у детей с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями 99

Каратеев А.Е.

Локальная инъекционная терапия препаратами гиалуроновой кислоты: в центре внимания ревматологов и травматологов-ортопедов 107

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

Битва стратегий: диеты против медикаментозной терапии при подагре 114

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ

Асеева Е.А., Соловьев С.К., Решетняк Т.М., Лиля А.М.

Точка зрения на применение анифролумаба у больных системной красной волчанкой с недостаточной эффективностью стандартной терапии в реальной клинической практике. Комментарии российских экспертов 122

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

Стратегия лечения утомляемости при ревматических заболеваниях в свете рекомендаций EULAR 2023 г. 128

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Лиля А.М., Мазуров В.И., Насонов Е.Л., Лукьянов С.А., Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Клименко А.А., Лапкина С.А., Лукина Г.В., Королев М.А., Древаль Р.О., Пчельникова П.И., Шаталова Н.В.

Резолюция совета экспертов «Новые подходы к терапии аксиального спондилоартрита» 134

C O N T E N T S

LECTURE

Belov B.S., Tarasova G.M., Muravyova N.V.

Management of patients with infective endocarditis: current state-of-art. Part I: clinical picture, diagnosis, differential diagnosis	7
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Sharapova E.P., Strebkova E.A., Savushkina N.M., Khalmetova A.R., Nesterenko V.A., Avdeeva A.S., Samarkina E.Yu., Diatropov M.E., Alekseeva O.G.

Olokizumab in patients with inflammatory phenotype of osteoarthritis, treatment experience	14
--	----

Fedorova A.V., Banshchikova N.E., Sizikov A.E., Mullagaliev A.A., Letyagina E.A., Akimova A.A., Ilyina N.A., Kurochkina Yu.D., Ubshaeva Yu.B., Omelchenko V.O., Chumasova O.A., Shkaruba N.S., Korolev M.A.

Results of a 24-week open-label, non-interventional study on the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic	25
--	----

Lila A.M., Gaydukova I.Z., Anoshenkova O.N., Bannikova I.G., Vinogradova I.B., Goldman M.L., Davidian S.Yu., Evstigneeva L.P., Epifanova O.E., Zemerova E.V., Zagrebneva A.I., Ivanova L.V., Karibova A.K., Menshikova I.V., Mironenko O.N., Mikhailova M.P., Nikulenkov N.E., Patrikeeva I.M., Plaksina T.V., Savvina G.R., Samigullina R.R., Sarantseva L.E., Usacheva J.V., Ukhanova O.P., Fatkhullina G.F., Chudinov A.L., Shafieva I.A., Yakupova S.P.

Efficacy and safety of levilimab in the treatment of rheumatoid arthritis in real-life clinical practice: first results of the HELIOS observational study	32
---	----

Lazareva N.V., Bugrova O.V., Artemova N.E., Nagornova K.A.

Survival and lethal outcomes in Orenburg population of patients with systemic lupus erythematosus	44
---	----

Dobrovolskaya O.V., Feklistov A.Yu., Demin N.V., Kozyreva M.V., Toroptsova N.V.

Osteosarcopenia in women with rheumatoid arthritis: association with nutritional status and physical condition	52
--	----

Nesterenko V.A., Makarov M.A., Karateev A.E., Bialik E.I., Bialik V.E., Bialik A.A.

Efficacy of low molecular weight hyaluronic acid (500–730 kDa) in post-traumatic pathology of periarticular soft tissues at different sites: data from an open-label pilot clinical study	58
---	----

Chetina E.B., Markova G.A., Glemba K.E., Makarov M.A.

The development of postoperative pain in patients with late-stage knee osteoarthritis is associated with impaired metabolism and transport of fatty acids in blood cells	63
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Baranov A.A., Aseeva E.A., Soloviev S.K., Nikishina N.Yu., Malygina E.A., Abissova T.O., Pimenova Z.Yu., Reshetnyak T.M., Makarov S.A., Lapkina N.A., Lila A.M.

Rapid achievement of low disease activity during the use of a type I interferon inhibitor in a patient with torpid systemic lupus erythematosus (case report)	71
---	----

REVIEWS

Egorova O.N., Tarasova G.M., Datsina A.V., Sazhina E.G.

Peculiar features of intravenous immunoglobulins application in rheumatic diseases	78
--	----

Datsina A.V., Erdes S.F.

Some features of osteogenesis in ankylosing spondylitis and the possibilities of treatment with bisphosphonates	85
---	----

Shaykhutdinova A.A., Burbeza D.A., Strelchenko S.I., Fathallah K., Rayevsky K.P.

Identification of patterns of microbiota influence on the pathogenetic mechanisms of systemic lupus erythematosus development	92
---	----

Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A.

Secondary fibromyalgia in children with immune-inflammatory rheumatic diseases	99
--	----

Karateev A.E.

Local injection therapy with hyaluronic acid preparations: in focus of rheumatologists and orthopedic traumatologists	107
---	-----

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

Battle of the strategies: diet versus drug therapy for gout	114
---	-----

RECOMMENDATIONS OF THE EXPERTS

Aseeva E.A., Soloviev S.K., Reshetnyak T.M., Lila A.M.

Position on the use of anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus with insufficient efficacy of standard therapy in real-life clinical practice. Comments from Russian experts	122
---	-----

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

Treatment strategy for fatigue in rheumatic diseases in view of the 2023 EULAR recommendations	128
--	-----

EXPERT ADVICE

Lila A.M., Mazurov V.I., Nasonov E.L., Lukyanov S.A., Dubinina T.V., Gaidukova I.Z., Klimenko A.A., Lapshina S.A., Lukina G.V., Korolev M.A., Dreval R.O., Pchelnikova P.I., Shatalova N.V.

Resolution of the Expert Council “New approaches to the treatment of axial spondyloarthritis”	134
---	-----

Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе. Часть I. Клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика

Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

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

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) сохраняет свою актуальность из-за высоких показателей летальности и развития тяжелых осложнений. В современных условиях ИЭ – полиэтиологическое заболевание, возникновение и развитие которого может быть обусловлено чрезвычайно обширным перечнем возбудителей, пополняемым практически ежегодно. Выраженный клинический полиморфизм ИЭ определяет важность его ранней диагностики, в том числе с использованием новых медицинских технологий. Большое практическое значение имеет своевременное информирование врачей о современных принципах курации больных ИЭ. В части I статьи изложены клиническая характеристика, основные принципы диагностики и дифференциальной диагностики ИЭ с учетом рекомендаций Европейского кардиологического общества 2023 г.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит; клиническая картина; диагностика; дифференциальная диагностика; диагностические критерии.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе. Часть I. Клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика. Современная ревматология. 2024;18(3):7–13.
DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-7-13

Management of patients with infective endocarditis: current state-of-art.

Part I: clinical picture, diagnosis, differential diagnosis

Belov B.S., Tarasova G.M., Muravyova N.V.

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

The problem of infective endocarditis (IE) remains relevant due to the high mortality rate and the development of severe complications. IE is a polyetiological disease, the occurrence and development of which can be caused by an extremely extensive list of pathogens, which is replenished almost annually. The pronounced clinical polymorphism of IE determines the importance of its early diagnosis, including the use of new medical technologies. Timely informing physicians about the modern principles of monitoring of patients with IE is of great practical importance. Part I of the article describes the clinical features, basic principles of diagnosis and differential diagnosis of IE, taking into account the recommendations of the European Society of Cardiology 2023.

Keywords: infective endocarditis; clinical picture; diagnosis; differential diagnosis; diagnostic criteria.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Tarasova GM, Muravyova NV. Management of patients with infective endocarditis: current state-of-art. Part I: clinical picture, diagnosis, differential diagnosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):7–13.
DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-7-13

Инфекционный эндокардит (ИЭ) характеризуется инфекционно-воспалительным поражением эндокарда клапанных структур, пристеночного эндокарда, а также искусственных внутрисердечных устройств (ВУ), которое обусловлено инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами). При ИЭ отмечается полипозно-язвенное повреждение структур сердца, протекающее с системным воспалением, прогрессирующей сердечной недостаточностью, тромбемор-

рагическими и иммунокомплексными внесердечными проявлениями [1].

В современных условиях проблема ИЭ сохраняет свое значение для клиницистов разных специальностей, в том числе для ревматологов. Заболеваемость ИЭ варьируется от 46,3 до 150 человек на 1 млн жителей в год, увеличиваясь с возрастом (у лиц старше 50 лет – 150 случаев, а у лиц старше 80 лет – 220 случаев на 1 млн) [2–4]. По данным официальной

статистики, в России в 2010–2020 гг. госпитальная летальность, связанная с ИЭ, составила 23,11%, в Москве – 34,71% [1, 5]. Соотношение мужчин и женщин – 2:1. Рост заболеваемости ИЭ вызван увеличением числа кардиохирургических вмешательств по поводу пороков сердца, установки ВУ, в частности электрокардиостимуляторов (ЭКС), имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), а также ЭКС/ИКД, используемых для сердечной ресинхронизирующей терапии, аортокоронарного шунтирования и других инвазивных медицинских процедур (установка сосудистых катетеров или лечебные/диагностические манипуляции). В России сохраняется высокая доля ИЭ, обусловленного внутривенным употреблением психоактивных веществ [4, 6, 7].

Данной проблеме уделяется пристальное внимание национальными и международными научными медицинскими ассоциациями, многие из которых за последнее время опубликовали как первичные, так и обновленные варианты рекомендаций, касающихся ИЭ. Эти рекомендации, несомненно, важны как для научных работников, так и для практических врачей, занимающихся терапией больных ИЭ.

В части I настоящей статьи рассмотрены основные положения, затрагивающие этиологию, клинику, диагностику и дифференциальную диагностику ИЭ, с учетом обновленных рекомендаций Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC) 2023 г. [8].

Одним из важнейших аспектов рекомендаций является концепция специализированных центров и мультидисциплинарной команды, занимающейся лечением ИЭ (Endocarditis Team). Учитывая выраженный клинический полиморфизм ИЭ, в такую команду должны входить врачи разного профиля, обладающие высоким уровнем компетентности в отношении ИЭ. Специализированный центр, в который предполагается направлять больных ИЭ для консультации и лечения, должен функционировать на базе многопрофильного стационара и иметь хорошее оснащение для безотлагательного проведения высокотехнологичных медицинских манипуляций и кардиохирургических операций.

Этиология

Как видно из табл. 1, сегодня ведущую роль в развитии ИЭ играют стафилококки. Это обусловлено широким применением в клинической практике инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, интенсивным развитием кардиохирургии, а также распространением употребления наркотиков. Зеленыяя стрептококки, ранее занимавшие главные позиции в этиологии ИЭ, в настоящее время отошли на второй план. Необходимо отметить увеличение частоты энтерококкового ИЭ, что, учитывая нарастающую устойчивость этого возбудителя к антибиотикам, серьезно осложняет лечение. Грибковый ИЭ чаще развивается у наркоманов, пациентов с искусственными клапанами сердца и иммунокомпрометированных больных. В качестве редко встречающихся этиологических факторов ИЭ указываются риккетсии (*Coxiella burnetii*), бруцеллы, хламидии и легионеллы. Поскольку выделение перечисленных микроорганизмов требует особых условий культивирования, доступных только в хорошо оснащенных микробиологических лабораториях, эта инфекция может быть идентифицирована с помощью серологических тестов.

Клиническая картина

Клиническая симптоматика ИЭ развивается, как правило, спустя 2 нед с момента возникновения бактериемии (табл. 2). Одним из частых и наиболее ранних симптомов является лихорадка (в большинстве случаев неправильного типа), сопровождающаяся ознобом различной выраженности. В то же время температура тела может быть субфебрильной (и даже нормальной) у пожилых и истощенных пациентов, при застойной недостаточности кровообращения, печеночной и/или почечной недостаточности. Характерны значительная потливость, быстрая утомляемость, прогрессирующая слабость, анорексия, быстрая потеря массы тела (до 10–15 кг).

«Периферические» симптомы ИЭ, описываемые при классической клинической картине, в настоящее время встречаются значительно реже, в основном при длительном и тяжелом течении болезни у пожилых пациентов. Однако

Таблица 1. Этиология ИЭ (адаптировано из [9], в модификации)
Table 1. Etiology of IE (adapted from [9], modified)

Патоген	Частота, %				
	в целом	ИЭНК	ИЭНК, ИЭВН	ИЭКП	ИЭВУ
<i>Staphylococcus spp.</i> , в том числе:	40,3	35,3	55,8	43,2	58,8
<i>S. aureus</i>	23,6	25,8	50,0	15,3	26,6
MSSA	84,5	84,5	92,3	83,2	82,3
MRSA	15,5	15,5	7,7	16,8	17,7
КоНС	16,7	9,7	7,7	28,8	31,5
<i>Streptococcus spp.</i> , в том числе:	24,4	30,5	15,4	17,1	10,1
<i>S. bovis</i>	6,4	7,4	0	6,5	3,0
<i>S. viridans</i>	12,3	16,0	13,5	7,5	4,1
другие	5,5	7,3	1,9	3,0	5,3
<i>Enterococcus spp.</i> Другие:	12,7	13,2	9,6	15,3	3,6
грамположительные микробы	1,4	1,3	3,8	1,5	1,1
грамотрицательные микробы	5,2	4,9	0	5,0	8,9
грибы	2,4	1,9	3,8	3,0	3,6
негативная гемокультура	14,7	14,0	9,6	14,8	18,9

Примечание. ИЭНК – ИЭ нативных (естественных) клапанов; ИЭКП – ИЭ клапанных протезов; ИЭВН – ИЭ у внутривенных наркоманов; MSSA – метициллин-чувствительные *S. aureus*; MRSA – метициллин-резистентные *S. aureus*; КоНС – коагулазонегативные стафилококки.

Таблица 2. Клинические симптомы ИЭ (сводные данные)
Table 2. Clinical symptoms of IE (summary data)

Симптомы	Частота, %
Общие:	
лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$	78–94
озноб	37–80
повышенная потливость	70
слабость, утомляемость	66–91
одышка	50
отсутствие аппетита	52–70
потеря массы тела	35–50
Поражение опорно-двигательного аппарата:	
артрит	20
артралгии	25–38
миалгии	14–25
тендинит, энтезопатия	20
боль в спине	12–15
спондилит	15
остеомиелит позвонков	4,6–19
Васкулит	18–60
Миокардит	12
Перикардит	18
Гломерулонефрит	28–41
Поражение ЦНС	20–40
Гепатомегалия	15–66
Спленомегалия	31–70
Примечание. ЦНС – центральная нервная система.	

геморрагические высыпания на коже, слизистых оболочках и переходной складке конъюнктивы (симптом Лукина), узелковые плотные болезненные гиперемированные образования в подкожной клетчатке пальцев кистей или на тенаре ладоней (узлы Ослера), мелкие эритематозные высыпания на ладонях и подошвах (пятна Джейнуэя), а также овальные с бледным центром геморрагические высыпания на глазном дне (пятна Рота) по-прежнему сохраняют диагностическое значение и входят в состав малых клинических критериев.

Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата встречаются в 40–60% случаев, нередко являясь начальными признаками, а иногда и опережая на несколько месяцев истинную картину ИЭ. При этом у трети больных выявляют моно- или олигоартрит с преимущественным поражением коленных и голеностопных суставов, реже – мелких суставов кистей и стоп. Характерны распространенные миалгии и артралгии. Примерно в 20% случаев встречаются тендинит и энтезопатия, сочетание которых с поражением суставов нижних конечностей может напоминать клиническую симптоматику при реактивных артритах. Возможно развитие септических артритов различной локализации (чаще у наркоманов). Интенсивная боль в нижнем отделе спины может развиваться как без видимых причин, так и вследствие метастатического бактериального дисцита или остеомиелита позвонков.

Ведущий клинический синдром заболевания – эндокардит с быстрым (примерно за 3 нед) формированием клапанной регургитации, преимущественно аортальной. В последнее время наблюдается учащение локализации процесса и на

других клапанах сердца. По сводным данным, средняя частота первичного поражения аортального клапана при ИЭ составляет 36–66%, митрального – 30–36%, митрального и аортального одновременно – 10–20%, трикуспидального – 4–6%, клапана легочной артерии – 2–3%, прочей локализации – 10–15%. Нередко развивается миокардит, сопровождающийся дилатацией полостей сердца, глухостью тонов и прогрессированием недостаточности кровообращения. У 10–18% пациентов встречается эфемерный фибринозный перикардит. В отдельных случаях при прорыве миокардиального абсцесса возможен гнойный перикардит. Следует отметить, что нарастание застойной недостаточности кровообращения у пожилых пациентов может быть одним из косвенных симптомов развивающегося ИЭ.

Поражение почек чаще протекает по типу очагового или диффузного гломерулонефрита, у части больных возникают тромбоэмболические инфаркты или абсцессы. В 5–30% случаев развивается почечная недостаточность различной степени выраженности.

Более чем у половины пациентов наблюдается спленомегалия, ее степень обычно коррелирует с длительностью болезни. Однако ранняя диагностика и назначение соответствующего лечения ведут к снижению частоты развития данного симптома, в достаточной степени характерного для ИЭ.

Поражение ЦНС или периферической нервной системы встречается у 20–40% больных и является ведущим синдромом в клинической картине ИЭ в 15% случаев. Неврологическая патология при ИЭ отличается разнообразием. Наиболее характерно развитие ишемического инсульта, обусловленного тромбозом в русле средней мозговой артерии, что составляет 90% всех случаев поражения ЦНС. Данный синдром может развиваться на всех стадиях болезни (в том числе во время и после лечения), но наиболее часто в первые 2 нед антибактериальной терапии. У 2–10% больных наблюдается геморрагический инсульт, обусловленный разрывом микотических аневризм мозговых сосудов. В отдельных случаях развивается гнойный менингит или эмболические абсцессы мозга. У пожилых пациентов возможно появление симптомов токсической энцефалопатии разной степени выраженности вплоть до возникновения галлюцинаций и делирия.

Тромбоземболические осложнения, оказывающие серьезное влияние на течение и прогноз заболевания, встречаются в 20–50% случаев и наиболее часто локализируются в легких, селезенке и головном мозге. Выделяют несколько факторов, ассоциирующихся с нарастающим риском эмболий: определенные возбудители – *S. aureus*, *Str. gallolyticus* (ранее – *Str. bovis*), *Candida spp.*; пожилой возраст; сопутствующий сахарный диабет; фибрилляция предсердий; наличие эмболий в анамнезе; размеры и подвижность вегетаций (наиболее значимый независимый предиктор) и их локализация на митральном клапане; многоклапанное поражение.

Основные изменения лабораторных показателей: анемия (35%), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (63%) при нормальном (76%) или уменьшенном (6,1%) количестве лейкоцитов, тромбоцитопения (29%), резко увеличенная СОЭ (78%), гиперфибриногенемия (60%), гипергаммаглобулинемия (58%), повышение уровня СРБ (50%), ревматоидного фактора (72%), циркулирующих иммунных комплексов (60%), антинуклеарный фактор в низких титрах (36%), протеинурия (58%), гематурия (45%). В ряде случаев выявляют антиней-

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Таблица 3. Алгоритм применения ЭхоКГ при ИЭ [8]

Table 3. Algorithm for using echocardiography in IE [8]

А. Диагностика

ТТЭ рекомендуется как метод визуализации первого ряда при предполагаемом ИЭ

ЧПЭ показана всем больным с клинической симптоматикой ИЭ и негативной или малоинформативной ТТЭ

ЧПЭ рекомендуется больным с клинической симптоматикой ИЭ и наличием клапанного протеза или ВУ

Повторные ТТЭ и/или ЧПЭ проводятся через 5–7 дней в случаях негативного первоначального результата у больных с сохраняющейся клинической симптоматикой ИЭ

Проведение ЧПЭ следует иметь в виду у больных с предполагаемым ИЭ даже при позитивном результате ТТЭ, за исключением изолированного правосердечного ИЭНК с ТТЭ хорошего качества и однозначными данными ЭхоКГ

Проведение ЭхоКГ следует иметь в виду у больных с бактериемией, вызванной *S. aureus*, *E. faecalis* и некоторыми видами стрептококков

В. Исследование в процессе антибиотикотерапии

Повторные ТТЭ и/или ЧПЭ рекомендуются в случаях предполагаемого осложнения (новый сердечный шум, эмболии, стойкая лихорадка, сердечная недостаточность, абсцесс, атриовентрикулярная блокада)

ЧПЭ показана при стабильном состоянии пациента перед переходом с внутривенной на пероральную антибактериальную терапию

Повторные ТТЭ и/или ЧПЭ следует иметь в виду при наблюдении за больным с неосложненным ИЭ с целью выявления скрытых осложнений

Выбор времени и метода (ТТЭ или ЧПЭ) для повторного исследования зависит от данных исходного исследования, типа возбудителя и начального ответа на терапию

С. Интраоперационная ЭхоКГ

Интраоперационная ЭхоКГ рекомендуется во всех случаях ИЭ, требующего хирургического лечения

D. После окончания терапии

После окончания антибиотикотерапии рекомендуются ТТЭ и/или ЧПЭ для оценки функции миокарда, а также морфологии и функции клапанов у пациентов с ИЭ, которые не подвергались операции на клапанах сердца

трофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) и антитела к фосфолипидам [10].

Краеугольным камнем диагностики и выбора лечения являются данные исследования крови на гемокультуру с последующим определением чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. Перед началом антибиотикотерапии (!) следует взять как минимум три образца крови (по 10 мл в каждом) с 30-минутными интервалами с посевом на транспортные среды для дальнейшего исследования на аэробную и анаэробную микрофлору. Образцы берут из периферической вены, но не из центрального венозного катетера (из-за риска контаминации и ошибочной интерпретации результатов), с тщательным выполнением требований асептики и антисептики. При соблюдении соответствующих правил взятия проб крови и применении современных методов микробиологического исследования частота выделения возбудителя, по данным зарубежных авторов, превышает 80%. В условиях российских клиник данный показатель, к большому сожалению, значительно ниже.

Основными причинами получения отрицательных результатов посевов крови или неправильной их интерпретации могут быть: предшествовавшая антибиотикотерапия, несоблюдение правил получения образцов крови и их транспортировки, недостаточно качественная техника микробиологического исследования, особенности возбудителя.

Следует отметить, что при нелеченом ИЭ бактериемия имеет место практически всегда, поэтому выбор определенного времени для взятия крови (повышение температуры тела больного) не имеет под собой достаточных оснований. Также не отмечено существенных различий в частоте выделения возбудителя из артериальной или венозной крови.

При наличии у больного остро протекающего ИЭ (выраженные явления интоксикации, быстро прогрессирующая клапанная регургитация, нарастание застойной недостаточности кровообращения) следует выполнить трехкратный посев крови, взятой из разных вен, с интервалом 0,5–1 ч, а затем начинать эмпирическую антибиотикотерапию.

В случаях подострого ИЭ, когда состояние больного позволяет отложить антибактериальную терапию, проводят трехкратный посев крови в течение 24 ч. Если после 48–72 ч инкубации роста микрофлоры в пробах крови не наблюдается, следует выполнить повторные 2–3-кратные посевы. При дальнейшем отсутствии бактериального роста целесообразна консультация клинического микробиолога с целью выбора оптимальной методики исследования (длительное культивирование, применение обогащенных питательных сред и т. д.), а также использование специфических серологических реакций. Последнее нередко дает ценную информацию для диагностики ИЭ, вызванного микоплазмами, хламидиями, легионеллами, риккетсиями, бруцеллами.

Из инструментальных методов исследования наиболее информативной является эхокардиография (ЭхоКГ), позволяющая выявить вегетации на клапанах и хордах, перфорации или разрывы створок клапанов, разрывы хорд, миокардиальные абсцессы, а также оценить степень и динамику клапанной регургитации. В табл. 3 представлен рекомендуемый экспертами ESC алгоритм применения ЭхоКГ у больных ИЭ. Разрешающая диагностическая способность трансторакальной двухмерной ЭхоКГ (ТТЭ) с использованием доплеровской техники при ИЭ составляет 80%. Применение чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭ) повышает чувствительность данного метода для диагностики ИЭ до 90–94%, поскольку при этом устраняется преграда для ультразвукового сигнала в виде ребер, подкожного жирового слоя, воздуха в легких, а также обеспечивается непосредственная близость от исследуемого участка, что дает возможность улучшить качество визуализации при использовании высокочастотных датчиков.

Компьютерная томография (КТ) сердца применяется для диагностики параклапанных и парапротезных осложнений ИЭ (абсцессы, псевдоаневризмы и свищи); выявления отдаленных очагов поражения (септические эмболии, микотические аневризмы сосудов головного мозга и т. д.) и экстракардиальных источников бактериемии; предопера-

Таблица 4. Диагностические критерии ИЭ в модификации ESC (2023) [8]
Table 4. Diagnostic criteria for IE as modified by the European Society of Cardiology (2023) [8]

Определенный ИЭ

2 больших критерия,
или 1 большой и как минимум 3 малых критерия,
или 5 малых критериев

Возможный ИЭ

1 большой и 1–2 малых критерия,
или 3–4 малых критерия

Отвергнутый ИЭ

Несоответствие критериям определенного или возможного ИЭ на момент госпитализации с точным альтернативным диагнозом или без него

Большие критерии**I. Позитивная гемокультура:**

a) типичные для ИЭ возбудители, выделенные из двух отдельно взятых проб крови:

зеленящие стрептококки, *Str. gallolyticus* (ранее – *Str. bovis*), группа НАСЕК (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardio-*

bacterium hominis, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*), *S. aureus*, *E. faecalis*,

или б) согласующиеся с ИЭ возбудители, выделенные из гемокультуры при следующих условиях:

как минимум 2 положительных результата исследования проб крови, взятых с интервалом не менее 12 ч,

или 3 положительных результата из 3, или большинство положительных результатов из ≥ 4 проб крови (интервал между взятием первой и

последней пробы должен составлять как минимум 1 ч),

или в) однократный высев *S. burnetii* или *titer IgG-антител* $>1:800$

II. Позитивные для ИЭ результаты визуализационных методов диагностики:

анатомические и метаболические изменения клапанов, параклапанных/парапротезных структур, обнаруженные с помощью любого из

следующих методов визуализации:

- ЭхоКГ
- КТ сердца
- ПЭТ/КТ с F^{18} -ФДГ
- ОФЭТ/КТ с мечеными лейкоцитами

Малые критерии

1. Предрасположенность: кардиогенные факторы высокого/умеренного риска ИЭ* или «инъекционная» наркомания
2. Температура тела $>38^{\circ}\text{C}$
3. Эмболические сосудистые феномены (включая таковые, определяемые только методами визуализации): эмболии крупных артерий, септические инфаркты/абсцессы легкого, гематогенные костно-суставные септические осложнения (например, спондилит, микотические аневризмы, внутричерепные ишемические и геморрагические расстройства, геморрагии на переходной складке конъюнктивы, пятна Джейнуэя)
4. Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор
5. Микробиологические данные: позитивная гемокультура, не удовлетворяющая большому критерию, или серологическое подтверждение активной инфекции, обусловленной потенциальным возбудителем ИЭ

*См. часть II.

ционной оценки перед кардиохирургическим вмешательством по поводу ИЭ; выявления альтернативных инфекционных очагов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана для диагностики неврологических осложнений ИЭ, поскольку обладает большей чувствительностью в отношении обнаружения мозговых последствий ИЭ, чем КТ; как метод выбора для определения спондилита и остеомиелита позвонков (точность диагностики – 89–94%).

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ (ангиография) и однофотонная эмиссионная томография (ОФЭТ)/КТ используются при подозрении на ИЭ КП в случае неубедительных данных ЭхоКГ; для выявления отдаленных поражений, микотических аневризм и ворот прониновения инфекции.

Диагностические критерии

В настоящее время в мировой клинической практике для диагностики ИЭ применяют критерии, разработанные научно-исследовательской группой Duke Endocarditis Service из Даремского университета (США). Эти критерии предусматривают диагностические градации определенного, возможного и отвергнутого ИЭ. В эпидемиологических исследова-

ниях указанные критерии продемонстрировали высокую чувствительность (80%). Однако их диагностическая ценность существенно снижалась при ИЭКП и ИЭВУ, поскольку у таких больных результаты ЭхоКГ были нормальными или сомнительными в 30% случаев. Таким образом, был введен мультимодальный подход к визуализации, включающий ЭхоКГ, КТ сердца/всего тела, МРТ головного мозга, ПЭТ/КТ с использованием F^{18} -фтордезоксиглюкозы (F^{18} -ФДГ) и ОФЭТ/КТ, совмещенную с рентгеновской КТ с мечеными лейкоцитами, для улучшения диагностических результатов. Этот новый подход доказал превосходство над традиционными диагностическими критериями. В связи с этим экспертами ESC предложен ряд дополнений в Duke-критерии с целью повышения их чувствительности в трудных для диагностики клинических ситуациях (табл. 4).

Вместе с тем хотелось бы отметить, что сложный и многогранный процесс диагностики ИЭ, как и любого другого заболевания, невозможно уложить в рамки какой-либо схемы. Любая система критериев требует высокой врачебной квалификации, а также правильной интерпретации клинической симптоматики и данных дополнительных исследований. Решающая же роль в диагностике принадлежит опыту и суждениям клинициста.

Дифференциальная диагностика

Чрезвычайное разнообразие форм и вариантов течения, нередкая стертость клинической и лабораторной симптоматики, моносиндромный дебют болезни в виде так называемых масок (легочной, почечной, неврологической, гематологической и т. д.) служат источником как гипо-, так и гипердиагностики ИЭ. По нашим данным, диагностические проблемы возникают в 70% наблюдений в силу объективных и субъективных причин. При этом на первоначальном этапе обследования могут фигурировать разные диагнозы. Данное обстоятельство влечет за собой значительную задержку с диагностикой ИЭ и, соответственно, назначением адекватной антибиотикотерапии. Поэтому проблема дифференциальной диагностики ИЭ представляется весьма актуальной. Спектр нозологических форм, с которыми приходится разграничивать ИЭ, особенно на ранних стадиях заболевания, чрезвычайно широк. Ниже представлен перечень только тех болезней, при которых чаще всего возникают дифференциально-диагностические проблемы.

При *острой ревматической лихорадке* (ОРЛ), в отличие от первичного ИЭ, прослеживается хронологическая связь с А-стрептококковой инфекцией глотки (что подтверждается микробиологическими и серологическими исследованиями), полиартрит имеет симметричный и мигрирующий характер, отмечаются преимущественное поражение митрального клапана сердца с более медленным формированием порока, высокая подвижность и быстрое обратное развитие клинических и лабораторных симптомов на фоне противовоспалительной терапии.

Более сложен процесс дифференциальной диагностики повторной атаки ОРЛ и вторичного ИЭ при приобретенном пороке сердца. Наличие в ближайшем анамнезе медицинских манипуляций, сопровождающихся бактериемией (стоматологических, урогинекологических и др.), озноб даже при субфебрильной температуре тела, быстрое формирование нового порока сердца (или усугубление уже имеющегося) с преобладанием клапанной регургитации и развитием застойной недостаточности кровообращения, появление петехий на коже и слизистых оболочках, увеличение селезенки, высокие лабораторные параметры воспалительной активности, отсутствие эффекта противовоспалительной терапии, — все это заставляет заподозрить наличие вторичного ИЭ еще до получения данных ЭхоКГ и исследования на гемокультуру.

Возможность раннего развития иммунной патологии в клинической картине ИЭ обуславливает необходимость его своевременного разграничения с системными заболеваниями соединительной ткани, в первую очередь с *системной красной волчанкой* (СКВ). Важность этого вопроса обусловлена как определенной общностью клинико-лабораторных проявлений (лихорадка, серозит, артрит и артралгии, миокардит, поражение клапанов сердца, нефрит, анемия, увеличение СОЭ и т. д.), так и возможностью сочетания указанных нозологических форм. Для установления диагноза СКВ большое значение имеют молодой возраст, женский пол, усиленное выпадение волос, эритема на щеках и над скуловыми дугами, фотосенсибилизация, язвы в полости рта или носа. Наиболее частым симптомом поражения сердца при этом заболевании является перикардит; клапанная патология (эндокардит Либмана—

Сакса) развивается значительно позже и указывает на высокую активность болезни. Следует отметить, что антинуклеарный фактор и антитела к нативной ДНК могут выявляться и при ИЭ, однако повторное их обнаружение в высоких титрах более характерно для СКВ.

Болезнь Стилла может дебютировать с пятнисто-папулезных кожных высыпаний, локализующихся на груди, животе, руках и ногах и сопровождающихся лимфаденопатией и гепатоспленомегалией, выраженность которых коррелирует с воспалительной активностью заболевания. Характерны перикардит и выпотной плеврит. Развитие артрита и вовлечение шейного отдела позвоночника существенно облегчают диагностику.

В процессе обследования больного нередко требуется проведение дифференциальной диагностики ИЭ с поражением сердца в рамках *антифосфолипидного синдрома* — своеобразного симптомокомплекса, при котором наблюдаются артериальные и/или венозные тромбозы любой локализации, различные формы акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопения, а также разнообразные неврологические (хорея, судороги, ишемия мозга), кардиологические (клапанные пороки, инфаркт миокарда), кожные (сетчатое ливедо, язвы голени), почечные (почечная недостаточность, нефрогенная артериальная гипертензия), гематологические (гемолитическая анемия) расстройства. У некоторых больных возможно быстрое развитие тяжелой клапанной патологии, обусловленной тромботическими вегетациями, неотличимыми от таковых при ИЭ. В подобных ситуациях решающую роль в дифференциальной диагностике играет повторно выделенная гемокультура.

Определенные проблемы могут возникать при дифференциальной диагностике ИЭ и *неспецифического аортоартериита (болезни Такаэсу)*, протекающего с формированием аортальной недостаточности, обусловленной дилатацией аорты. Последнему чаще свойственны преходящие парестезии, перемежающаяся хромота у молодых женщин, сосудистые шумы, асимметрия или отсутствие пульса (в основном в зоне локтевой, лучевой и сонной артерий), различия артериального давления на конечностях. Важное значение для верификации диагноза аортоартериита имеют данные ультразвукового сканирования сосудов и контрастной ангиографии. В то же время у больных неспецифическим аортоартериитом возможно развитие вторичного ИЭ.

Выраженность и стойкость лихорадочного синдрома, особенно в дебюте первичного ИЭ, требует проведения дифференциальной диагностики с *АНЦА-ассоциированными васкулитами и лимфопролиферативными заболеваниями*. При этих нозологических формах не отмечается формирования пороков сердца и положительной гемокультуры, однако в ряде случаев может потребоваться морфологическое подтверждение (соответственно гранулематозное воспаление в стенке артерии/периваскулярном и экстраваскулярном пространстве в биоптате пораженных тканей и наличие клеток Березовского—Штернберга в биоптате лимфатического узла).

Заключение. ИЭ обязательно должен быть включен в алгоритм диагностического поиска у всех больных с лихорадкой неясного генеза.

1. Клинические рекомендации – Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств – 2021–2022–2023 [Clinical recommendations – Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices – 2021–2022–2023]. http://disuria.ru/_ld/12/1217_kr21133139MZ.pdf?ysclid=lu6xs6y5gr773038579
2. Тюрин ВП. Инфекционные эндокардиты. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 368 с. [Tyurin VP. *Infezioniy endokardity* [Infective endocarditis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 368 p.]
3. Шевченко ЮЛ. Инфекционный эндокардит. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 4: Заболевания сердечно-сосудистой системы (II) Москва: Практика; 2014. 976 с. [Shevchenko YuL. *Infezioniynyi endokardit. Rukovodstvo po kardiologii v chetyrekh tomakh. Tom 4: Zabolevaniya serdechno-sosudistoi sistemy (II)* [Infective endocarditis. Cardiology guidelines in four volumes. Volume 4: Diseases of the cardiovascular system (II)]. Moscow: Praktika; 2014. 976 p.]
4. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Tellez A, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 May; 19(5):21. doi: 10.1007/s11908-017-0574-9.
5. Моисеев ВС, Кобалава ЖД, Писарюк АС и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Кардиология*. 2018;58(12):66–75. [Moiseev VS, Kobalava ZD, Pisaryuk AS, et al. Infective Endocarditis in Moscow General Hospital: Clinical Characteristics and Outcomes (Single-Center 7 Years' Experience). *Kardiologiya*. 2018;58(12):66–75. (In Russ.)].
6. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075–3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319
7. Николаевский ЕН. Инфекционный эндокардит как медико-социальная проблема современной России. *Новая Наука Стратегии и Векторы Развития*. 2016; (6–2):26–9. [Nikolaevskii EN. Infectious endocarditis as a medical and social problem in modern Russia. *Novaya Nauka Strategii i Vektory Razvitiya*. 2016;(6–2):26–9. (In Russ.)].
8. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):3948–4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.
9. Munoz P, Kestler M, De Alarcon A, et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct; 94(43): e1816. doi: 10.1097/MD.0000000000001816
10. Белов БС, Тарасова ГМ. Инфекционный эндокардит: этиология, патогенез, клиническая картина (часть I). *Современная ревматология*. 2008;2(2):32–38. [Belov BS, Tarasova GM. Infectious endocarditis: etiology, pathogenesis, clinical picture (part I). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(2):32–38. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2008-470

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.03.2024/12.05.2024/15.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, государственное задание №1021051503137-7.

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

The article was prepared within the framework 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.

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

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

Муравьева Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>

Опыт применения олокизумаба у пациентов с воспалительным фенотипом остеоартрита

Лила А.М.^{1,2}, Алексеева Л.И.^{1,2}, Таскина Е.А.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Шарапова Е.П.¹,
Стребкова Е.А.¹, Савушкина Н.М.¹, Хальметова А.Р.¹, Нестеренко В.А.¹,
Авдеева А.С.¹, Самаркина Е.Ю.¹, Диатроптов М.Е.¹, Алексеева О.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

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения олокизумаба (ОКЗ) у больных остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС) с синовитом, постоянной болью и неэффективностью предшествующей консервативной терапии.

Материал и методы. В исследование включено 15 пациентов с ОА КС II–III стадии, соответствовавших критериям АСР, у которых отмечались боль ≥ 50 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), синовит и неэффективность терапии. Возраст пациентов варьировался от 54 до 75 лет, длительность заболевания – от 1 года до 23 лет. Длительность исследования составила 12 нед, в течение которых пациенты получили 3 подкожные инъекции ОКЗ в дозе 64 мг.

Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли по ВАШ; индексов WOMAC и KOOS; значений опросников невропатической боли DN4 и качества жизни EQ-5D. Дополнительно учитывали общую оценку состояния здоровья пациента (ОСЗП) по ВАШ, оценку эффективности лечения врачом и пациентом, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП). Всем пациентам проводилось лабораторное обследование.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии отмечены выраженное уменьшение интенсивности боли по ВАШ, статистически значимое улучшение индексов KOOS и WOMAC ($p < 0,05$), качества жизни по опроснику EQ-5D и ОСЗП. Пациенты и врачи высоко оценили результаты лечения: улучшение и значительное улучшение зарегистрировано в 92,3% случаев. У 4 больных выявлены неблагоприятные явления, что в 2 случаях послужило поводом для отмены ОКЗ и прекращения участия в исследовании. На фоне лечения ОКЗ наблюдались статистически значимое снижение уровня СРБ и СОЭ, повышение концентрации интерлейкина 6 ($p = 0,003$), СОМР ($p = 0,03$) и PIIIP ($p = 0,01$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о значимом симптоматическом и противовоспалительном эффекте ОКЗ у пациентов с воспалительным фенотипом ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; воспалительный фенотип; интерлейкин 6; олокизумаб.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Шарапова ЕП, Стребкова ЕА, Савушкина НМ, Хальметова АР, Нестеренко ВА, Авдеева АС, Самаркина ЕЮ, Диатроптов МЕ, Алексеева ОГ. Опыт применения олокизумаба у пациентов с воспалительным фенотипом остеоартрита. Современная ревматология. 2024;18(3):14–24. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-14-24

Olokizumab in patients with inflammatory phenotype of osteoarthritis, treatment experience

Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva L.I.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.¹, Sharapova E.P.¹,
Strebkova E.A.¹, Savushkina N.M.¹, Khalmetova A.R.¹, Nesterenko V.A.¹, Avdeeva A.S.¹,
Samarkina E.Yu.¹, Diatroptov M.E.¹, Alekseeva O.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

Objective: to investigate the efficacy and safety of olokizumab (OKZ) in patients with knee osteoarthritis (OA) with synovitis, persistent pain and ineffectiveness of previous conservative therapy.

Material and methods. The study included 15 patients with stage II–III knee OA who fulfilled the ACR criteria and had pain ≥ 50 mm on a visual analogue scale (VAS), synovitis and treatment failure. The age of patients ranged from 54 to 75 years; the duration of the disease was from 1 to 23 years. The duration of the study was 12 weeks, during which the patients received 3 subcutaneous injections of OKZ at a dose of 64 mg. The effectiveness of the treatment was assessed by the dynamics of pain intensity according to VAS, WOMAC and KOOS indices, the values of the DN4 questionnaire and the quality of life according to EQ-5D. In addition, the general assessment of the patient's health (GHA) according to

VAS, the assessment of treatment efficacy by doctor and patient and the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were considered. All patients underwent laboratory testing.

Results and discussion. During treatment, there was a significant decrease in pain intensity according to VAS, a statistically significant improvement in the KOOS and WOMAC indices ($p < 0.05$), quality of life according to the EQ-5D questionnaire and GHA. Patients and doctors rated the treatment results very positively: an improvement or significant improvement was observed in 92.3% of cases. Adverse events were identified in 4 patients, which in 2 cases served as the reason for discontinuation of OKZ treatment and termination of participation in the study. During treatment with OKZ, a statistically significant decrease in CRP and ESR values, an increase in the concentration of interleukin 6 ($p = 0.003$), COMP ($p = 0.03$) and PIIINP ($p = 0.01$) were observed.

Conclusion. The results obtained suggest a significant symptomatic and anti-inflammatory effect of OKZ in patients with the inflammatory phenotype of OA.

Keywords: osteoarthritis; inflammatory phenotype; interleukin 6; olokizumab.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, Sharapova EP, Strebkova EA, Savushkina NM, Khalmetova AR, Nesterenko VA, Avdeeva AS, Samarkina EYu, Diatropov ME, Alekseeva OG. Olokizumab in patients with inflammatory phenotype of osteoarthritis, treatment experience. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):14–24. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-14-24

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний суставов, частота которого неуклонно растет. По оценкам глобального исследования бремени болезней за 2020 г., ОА диагностирован у 7,6% населения планеты, или 595 млн (95% доверительный интервал, ДИ 535–656). С 1990 по 2020 г. количество пациентов с ОА увеличилось на 132,2% (95% ДИ 130,3–134,1) и, по прогнозам, к 2050 г. по сравнению с 2020 г. это увеличение для ОА коленных суставов (КС) составит 74,9% (95% ДИ 59,4–89,9), суставов кистей – 48,6% (95% ДИ 35,9–67,1), тазобедренных суставов – 78,6% (95% ДИ 57,7–105,3), других локализаций – 95,1% (95% ДИ 68,1–135) [1].

В настоящее время ОА рассматривается как гетерогенное заболевание с различными фенотипами и эндотипами [2]. Выделение клинических фенотипов/молекулярных эндотипов ОА является одним из стратегических направлений изучения этой болезни, которое позволит в дальнейшем персонализированно подходить к терапии пациентов и более рационально использовать ресурсы здравоохранения.

Сегодня многие исследователи признают воспалительный фенотип и эндотип ОА. Известно большинство патофизиологических механизмов его развития, разрабатываются подходы к лечению [3–5]. Ключевая роль при данном фенотипе/эндотипе отводится синовииту как проявлению воспалительного процесса. Считается, что этот фенотип часто сопровождается выраженной болью, нарушением функции сустава и характеризуется быстрым прогрессированием [6, 7].

В диагностике воспалительного ОА важную роль играют инструментальные методы обследования, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) и УЗИ, а также определение биохимических маркеров. Так, A. Dell'Isola и соавт. [8] для выявления таких пациентов предложили идентифицировать с помощью МРТ синовит, соответствующий максимальной оценке – 3 балла (выраженный выпот/синовит) по системе MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). Y. Nenrotin [9] отмечает, что в качестве значимых биомаркеров данного фенотипа необходимо рассматривать онкостатин М, цитокин из семейства интерлейкина (ИЛ) 6, и метаболит СРБ. Перспективным методом диагностики этого эндотипического варианта является также определение в сыворотке крови повышенного уровня СРБ, С1М и С3М (фрагменты

деградации зрелого коллагена I и III типов за счет опосредованного разрушения матриксными металлопротеиназами, ММП) [10].

Признание ведущей роли воспаления в патогенезе этого фенотипа/эндотипа послужило основой для изучения эффективности препаратов, влияющих на провоспалительные цитокины (рис. 1), в первую очередь на фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ1 и ИЛ6 [11]. В настоящее время нет однозначных данных о целесообразности использования генно-инженерных биологических препаратов при ОА, так как препараты этой группы (тоцилизумаб, адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, гевокизумаб, лутикизумаб, анакинра, канакинумаб и др.) или находятся на разных фазах клинических исследований, или продемонстрировали недостаточную эффективность [11, 12].

Среди потенциальных болезней-модифицирующих препаратов для терапии этого фенотипа ОА особый интерес вызывает российский препарат олокизумаб (ОКЗ), представляющий собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4-к, блокирующее сигнальные пути на этапе финальной сборки гексамерного комплекса ИЛ6, рецептора ИЛ6 (ИЛ6Р), gp130 [13]. Считается, что данный ИЛ, помимо других цитокинов, принадлежащих к семейству белков ИЛ6, играет одну из основных ролей в развитии воспалительной реакции при ОА и является главной мишенью для таргетной терапии, что и послужило основанием для изучения эффективности и безопасности ОКЗ у пациентов с воспалительным фенотипом заболевания [14]. Сегодня как в Российской Федерации, так и за рубежом нет исследований, в которых этот препарат изучался бы при ОА.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения ОКЗ у больных ОА КС с синовиитом, постоянной болью и неэффективностью предшествующей консервативной терапии.

Материал и методы

Критерии включения: мужчины и женщины в постменопаузе в возрасте 45–75 лет; диагноз первичного тиббиофemorального ОА, соответствующего критериям ACR (American College of Rheumatology), II или III стадии по Kellgren–Lawrence; боль при ходьбе ≥ 50 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); наличие рецидивирующего/постоянного синовита КС; потребность в приеме нестероидных противо-

воспалительных препаратов (НПВП), использовавшихся в течение как минимум 30 дней за последние 3 мес; неэффективность консервативного лечения ОА, в том числе различными симптоматическими средствами замедленного действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA); отрицательный результат Диаскин-теста, отсутствие патологических изменений по данным флюорографии/рентгенографии грудной клетки давностью до 6 мес; подписанное информированное согласие.

Критерии не включения: I или IV рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence; вторичный ОА КС; наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол); внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, препаратов гиалуроновой кислоты, PRP-терапия в течение 3 мес до начала исследования; повышенная чувствительность к компонентам препарата; наличие других ревматических заболеваний; хондрокальциноз; остеонекроз головки бедренной кости и/или мышелков бедренной/большеберцовой

разованное в анамнезе, за исключением немеланомного рака кожи или локализованной карциномы шейки матки *in situ*, по поводу которых пациент успешно прошел лечение; вакцинация живыми вакцинами за последние 6 мес; непереносимость/противопоказания к терапии НПВП; распространенный (даже один эпизод) простой герпес, рецидивирующий или распространенный (даже один эпизод) опоясывающий герпес; ВИЧ, активный вирусный гепатит (В, С) в анамнезе или цирроз печени; острые и хронические инфекционные заболевания; неспособность пациента выполнять условия протокола; женщины с сохраненной менструальной функцией; злоупотребление алкоголем, в том числе в анамнезе; одновременное участие в клиническом испытании других лекарственных средств.

Этическая экспертиза. До начала исследования (05.10.2021, протокол №19) было получено разрешение Ученого совета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой)

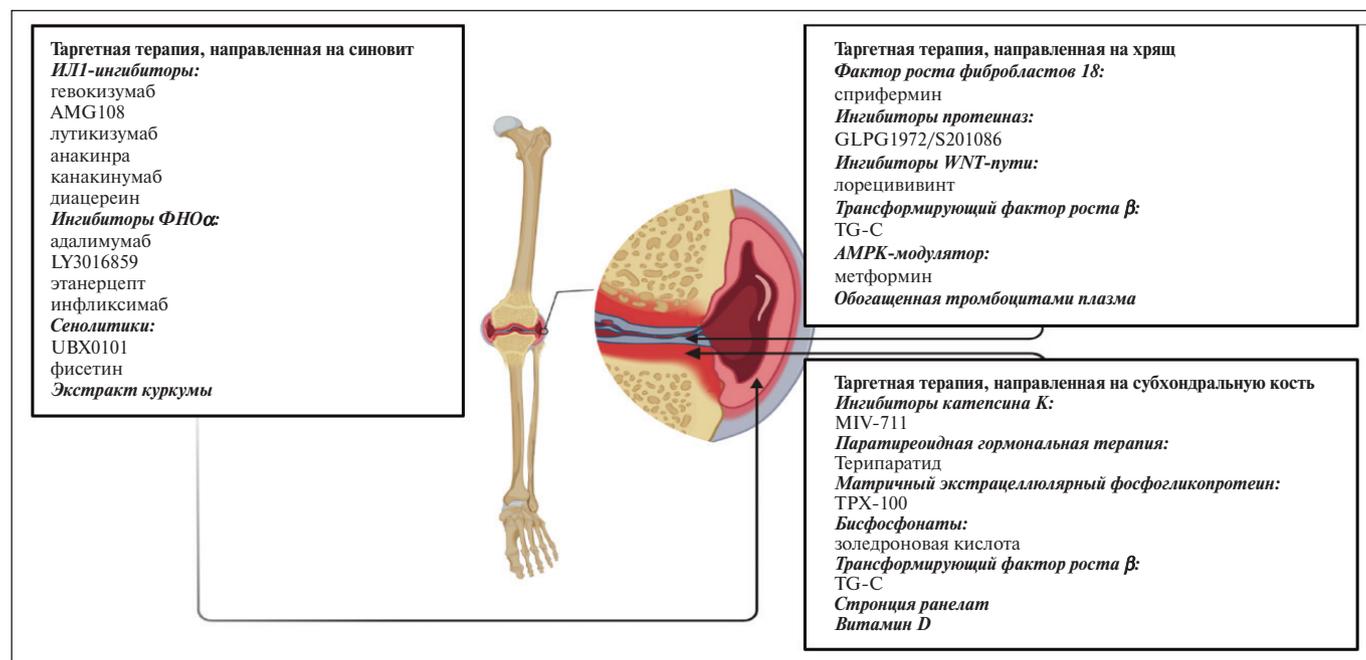


Рис. 1. Потенциальные болезнь-модифицирующие препараты при ОА (адаптировано из [11])

Fig. 1. Potential disease-modifying drugs for OA (adapted from [11])

кости; хирургическое вмешательство на анализируемом суставе; язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 12 мес; тяжелые сопутствующие заболевания печени, почек, крови, легких и сердечно-сосудистой системы, а также другие заболевания, которые, по мнению исследователя, могли бы повлиять на результаты работы; сахарный диабет (СД) 1-го типа, декомпенсированный СД 2-го типа; желудочно-кишечные кровотечения, цереброваскулярные кровоизлияния в анамнезе; дивертикулит в анамнезе или повышенный риск перфораций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); нарушения системы кроветворения: уровень гемоглобина <120 г/л у женщин и <140 г/л у мужчин, количество лейкоцитов <3500/мм³, количество тромбоцитов <100 000/мм³; нарушение функции почек (клиренс креатинина <90 мл/мин); уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ)/аланинаминотрансферазы (АЛТ) ≥1,5 норм; любое злокачественное об-

на выполнение данной работы. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой от 28.10.2021 (протокол №19, государственное задание № 1021051403074-2).

В исследование было включено 15 пациентов (80% женщин и 20% мужчин). Возраст больных — от 54 до 75 лет, длительность заболевания — от 1 года до 23 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. При оценке сопутствующей патологии в 73% случаев выявлена гипертоническая болезнь, в 66,7% — ожирение, в 13% — дислипидемия, в 20% — СД 2-го типа, в 13% — ишемическая болезнь сердца, в 13% — мочекаменная болезнь, в 6% — остеопороз, в 6% — хронический гастрит, в 6% — первичный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита. Из-за боли все пациенты были вынуждены принимать НПВП, преимущественно ацеклофенак (26,7%), нимесулид (26,7%) и ибупрофен (20%).

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

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	64 [58; 68]
Длительность ОА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [5; 15]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [27; 36]
Стадия ОА, %:	
II	53,3
III	46,7
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	65 [55; 75]
Синовит, %:	
клинически	100
по данным УЗИ	100
DN4 ≥4, %	33,3

Длительность исследования составила 12 нед, в течение которых пациенты получили 3 подкожные инъекции ОКЗ в дозе 64 мг (1 введение – в условиях стационара НИИР им. В.А. Насоновой и 2 последующих – амбулаторно): визит (В)1 – начало терапии (1-е введение препарата); В2 – через 1 мес после начала терапии (2-е введение); В3 – через 2 мес после начала терапии (3-е введение); В4 – через 3 мес после начала терапии (4-е введение).

Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли в КС при ходьбе по ВАШ; индексов WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) и KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score – шкала оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни); показателей опросников DN4 (Douleur Neuropathique 4 Questions) и качества жизни EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions). Дополнительно учитывались общая оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ, оценка эффективности лечения врачом и пациентом (значительное улучшение, улучшение, затрудняюсь ответить, отсутствие эффекта и ухудшение), потребность в НПВП. У всех пациентов во время В 1–4 выполнялся клинический анализ крови, опре-

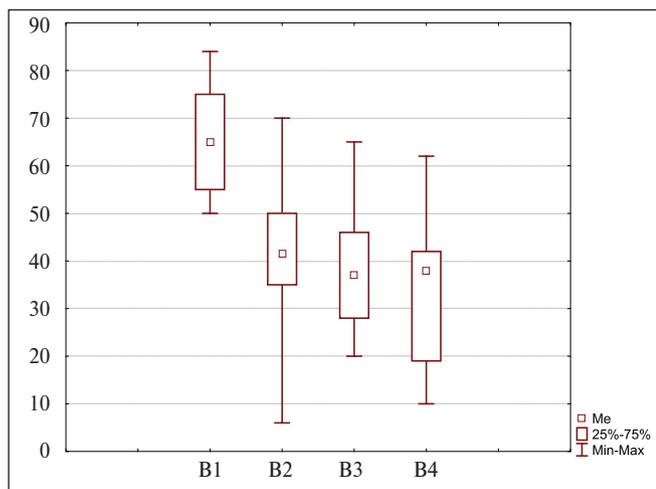


Рис. 2. Динамика интенсивности боли в КС по ВАШ, мм
Fig. 2. Dynamics of knee pain intensity according to VAS, mm

делялись СОЭ, уровень общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), АЛТ, АСТ, креатинина и СРБ. В начале исследования и при его завершении всем больным проводилось УЗИ КС. Изучались следующие иммунологические параметры методом иммуноферментного анализа: уровень ИЛ6 (верхняя граница нормы при исследовании 15 сывороток здоровых доноров – 0,005 нг/мл); ММП3 (фермент, ответственный за деградацию протеогликанов хряща, верхняя граница нормы для женщин – 20 нг/мл, для мужчин – 40 нг/мл); олигомерного матричного белка хряща (Human Cartilage Oligomeric Protein, COMP – маркер деградации хрящевой ткани, верх-

няя граница нормы при исследовании 15 сывороток здоровых доноров – 10,6 нг/мл); N-концевого пропептида коллагена II типа (PIINP, новый биомаркер, отражающий формирование хряща, верхняя граница нормы при исследовании 15 сывороток здоровых доноров – 8115 нг/мл); C-телопептида коллагена I типа (C-telopeptide of type I collagen, CTX-I, маркер костного ремоделирования, верхняя граница нормы при исследовании 15 сывороток здоровых доноров – 0,611 нг/мл).

В качестве показателей безопасности определяли частоту и характер неблагоприятных явлений (НЯ), в том числе клинически значимых отклонений лабораторных параметров, развившихся за период наблюдения, их связь с исследуемым препаратом.

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

Результаты. Статистический анализ проводили в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat, ИТТ-популяция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol, РР-популяция). В ИТТ-популяцию включено 15 больных, в РР – 13. Два пациента выбыли из исследования из-за развития НЯ: один после В1, другой после В2. Результаты для ИТТ- и РР-популяций не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популяции.

Результаты исследования основных параметров эффективности терапии продемонстрировали значительную положительную динамику. Так, отмечено статистически значимое уменьшение боли при ходьбе по ВАШ (рис. 2) уже к В2 (медиана уменьшилась с 65 [55; 75] до 41,5 [35; 50] мм; $p=0,001$), дальнейшее снижение данного параметра происходило на протяжении всего периода наблюдения (к В3 до 37 [28; 46] мм

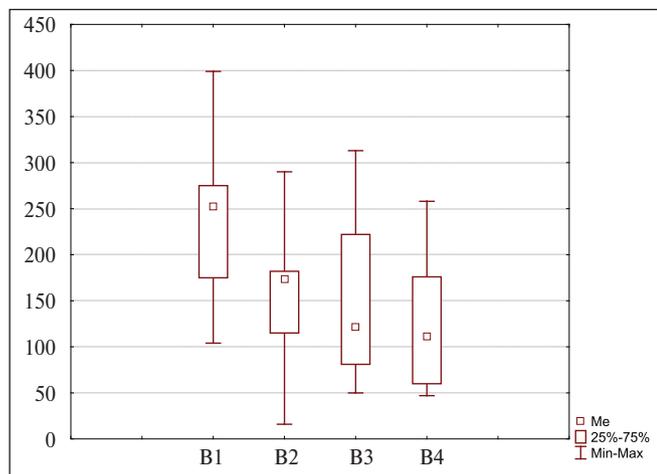


Рис. 3. Динамика боли по WOMAC, мм
Fig. 3. Pain dynamics according to WOMAC, mm

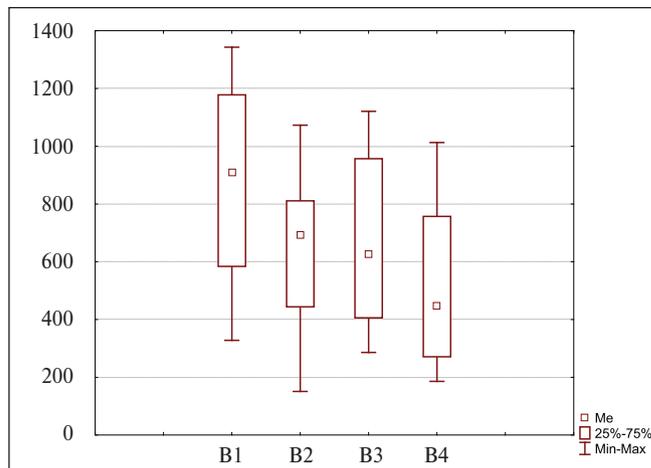


Рис. 5. Динамика ФН по WOMAC, мм
Fig. 5. Functional insufficiency dynamics according to WOMAC, mm

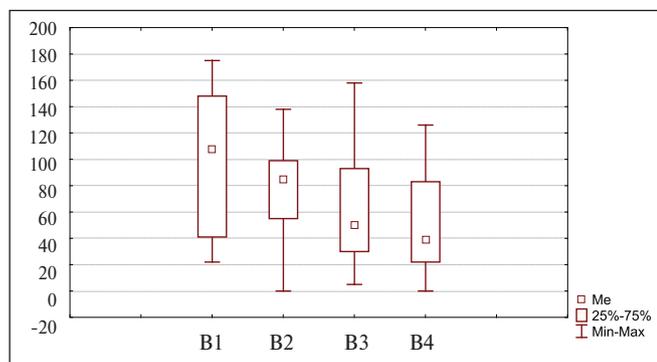


Рис. 4. Динамика скованности по WOMAC, мм
Fig. 4. Stiffness dynamics according to WOMAC, mm

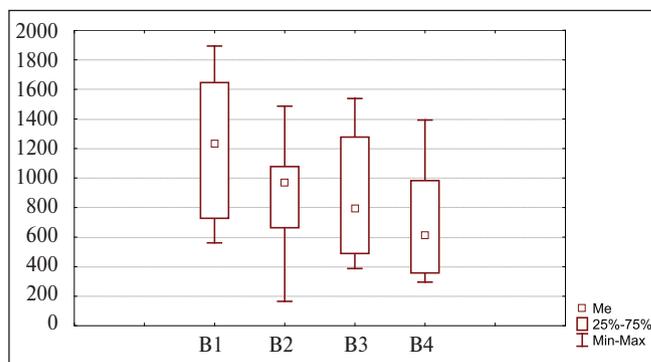


Рис. 6. Динамика суммарного индекса WOMAC, мм
Fig. 6. Dynamics of the total WOMAC index, mm

и к B4 до 38 [19; 42] мм; $p=0,001$). Хороший ответ на терапию (уменьшение боли на $\geq 50\%$ по сравнению с первоначальным значением) получен у 53,8% больных; уменьшение боли по ВАШ < 40 мм – у 69,2%.

При анализе боли, скованности, функциональной недостаточности (ФН) по WOMAC и суммарного индекса WOMAC была выявлена такая же закономерность (рис. 3–6). Статистически значимое снижение показателей было отмечено к B2 (через 1 мес). Последующее уменьшение всех составляющих и суммарного индекса WOMAC наблюдалось в течение всего периода лечения, что демонстрирует хороший симптоматический эффект препарата. Так, медиана боли по WOMAC в начале терапии (B1) составила 252 [175; 275] мм, на момент B2 – 174 [115; 182] мм, B3 – 122 [81; 222] мм, B4 (в конце

лечения) – 111 [60; 176] мм; скованности – 108 [41; 148], 84,5 [55; 99], 50 [30; 93] и 39 [22; 83] мм; ФН – 910 [584; 1178], 694 [444; 811], 626 [406,5; 957] и 447 [271,5; 757] мм; суммарного индекса WOMAC – 1237 [729; 1648], 969,5 [665; 1079], 798 [491; 1279] и 612 [359; 984] мм соответственно ($p < 0,05$).

Выявлена статистически значимая динамика показателей KOOS боль, симптомы, повседневная активность и качество жизни (табл. 2). Успешное применение препарата подтверждается также повышением качества жизни по EQ-5D (рис. 7): в начале исследования средние значения и медиана составляли 0,29 и 0,52 [-0,02; 0,52] балла, а в конце – 0,6 и 0,52 [0,52; 0,68] балла соответственно ($p=0,01$). Идентичные результаты отмечены и при ОСЗП по ВАШ (рис. 8). В течение первого месяца данный показатель значимо повысился и

Таблица 2. Оценка эффективности лечения по KOOS, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Evaluation of treatment efficacy according to KOOS, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	B1 (n=15)	B2 (n=14)	B3 (n=13)	B4 (n=13)	p*
Боль	44,4 [33,3; 55,6]	54,2 [50; 61,1]	55,6 [47,2; 66,7]	63,9 [50; 66,7]	$< 0,01$
Симптомы	50 [35,7; 57,1]	57,1 [46,4; 71,4]	64,3 [50; 75]	64,3 [53,6; 67,9]	$< 0,05$
Повседневная активность	47,1 [35,3; 50]	50,8 [47,1; 63,2]	57,4 [48,5; 63,2]	57,8 [51,5; 70,6]	$< 0,003$
Качество жизни	25 [12,5; 43,8]	31,3 [18,8; 63,2]	31,3 [31,3; 63,2]	43,8 [31,3; 70,6]	$< 0,05$

*Значимость различий между B1 и B2, B3, B4.

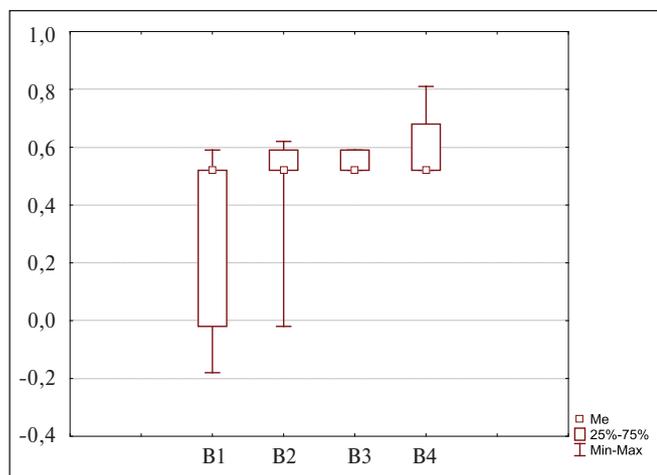


Рис. 7. Динамика EQ-5D
Fig. 7. Dynamics of EQ-5D

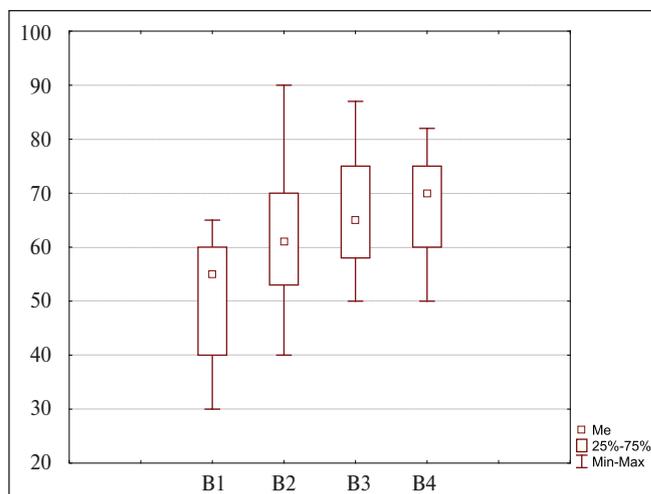


Рис. 8. Динамика ОСЗП по ВАШ, мм
Fig. 8. Dynamics of GHA according to VAS, mm

его медиана увеличилась с 55 [40; 60] до 61 [53; 70] мм ($p=0,002$). Достигнутый эффект сохранялся на протяжении последующего наблюдения (B3 – 65 [58; 75] мм и B4 – 70 [60; 75] мм; $p=0,001$ по сравнению с B1).

По данным опросника DN4 выявлена тенденция к уменьшению количества пациентов с невропатической болью и/или центральной сенситизацией (DN4 ≥ 4): 38,5 и 20% в начале и в конце исследования соответственно ($p>0,05$).

Полученные результаты подтверждают значимое симптоматическое действие препарата: медиана времени от начала лечения до появления анальгетического эффекта составила 33 [14; 45] дня.

Улучшение состояния больных на фоне терапии ОКЗ также демонстрирует уменьшение потребности в приеме НПВП. В начале исследования для купирования боли различные НПВП принимали 100% пациентов, а через 12 нед 66,7% из них перешли на использование этих препаратов в уменьшенной дозе или в режиме «по требованию». Такая же динамика прослеживалась при оценке эффективности лечения, по мнению врача и пациента (рис. 9 и 10): к моменту завершения исследования большинство пациентов отметили улучшение и значительное улучшение (76,9 и 15,4% соответственно), неэффективность

терапии выявлена в 7,7% случаев, ухудшения не наблюдалось ни у одного пациента.

Интересными оказались данные, отражающие ультразвуковые параметры. Продемонстрирована тенденция к уменьшению толщины синовиальной оболочки: в начале исследования ее медиана составляла 3,7 [3,2; 4,5] мм, а к моменту B4 – 3,5 [3,1; 3,6] мм ($p=0,07$). Сократилось число лиц с теносиновитом боковых связок – 75 и 41,7% ($p=0,21$) и кистой Бейкера – 66,7 и 33,3% ($p=0,22$).

На фоне терапии выявлено значимое снижение уровня СРБ (рис. 11) и СОЭ (рис. 12), доказывающее противовоспалительный эффект препарата: B1 – 2,9 [1; 4] мг/л и 13 [4; 22] мм/ч, B2 – 0,3 [0,2; 1,7] мг/л и 5 [2; 6] мм/ч, B3 – 0,4 [0,2; 0,8] мг/л и 3,5 [2; 6] мм/ч, B4 – 0,35 [0,2; 0,95] мг/л и 2 [2; 4] мм/ч соответственно ($p<0,005$ для всех визитов по отношению к B1).

При оценке иммунологических показателей отмечена более высокая концентрация маркера деградации хрящевой ткани СОМР и провоспалительного цитокина ИЛ6 у пациентов с ОА по сравнению с группой контроля (15 лиц, не имевших ОА, сопоставимых по возрасту и индексу массы тела, ИМТ), что еще раз подтверждает роль воспаления в патогенезе данного заболевания (табл. 3).

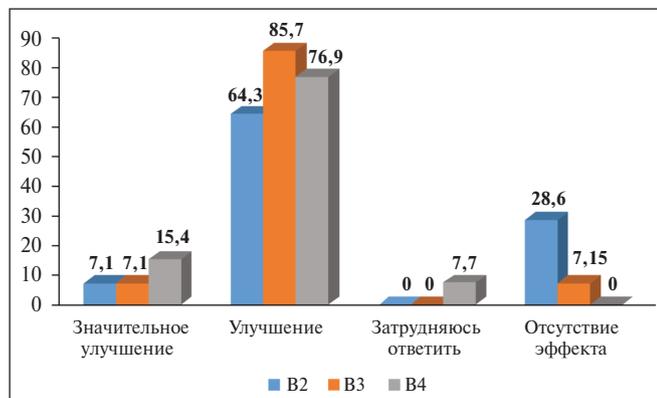


Рис. 9. Оценка эффективности терапии, по мнению врача, %
Fig. 9. Assessment of efficacy of therapy by doctor, %

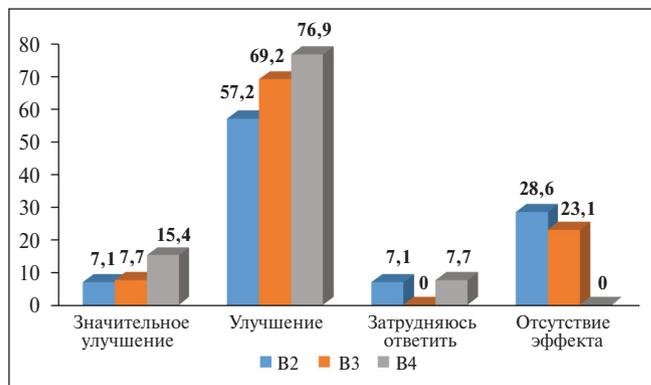


Рис. 10. Оценка эффективности терапии, по мнению пациента, %
Fig. 10. Assessment of efficacy of therapy by patient, %

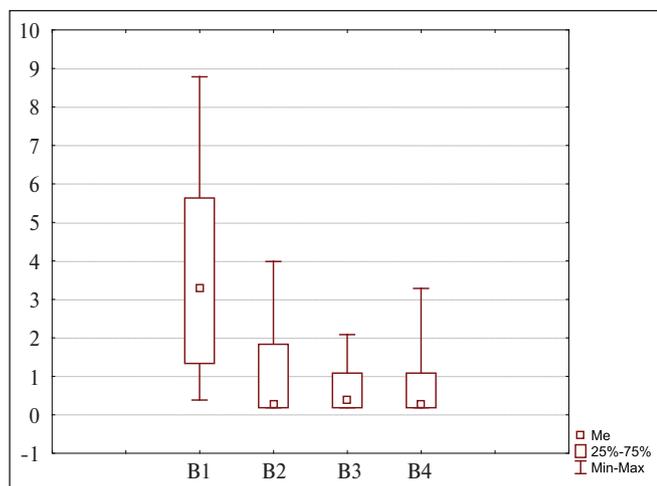


Рис. 11. Динамика уровня СРБ, мг/л
Fig. 11. Dynamics of CRP level, mg/l

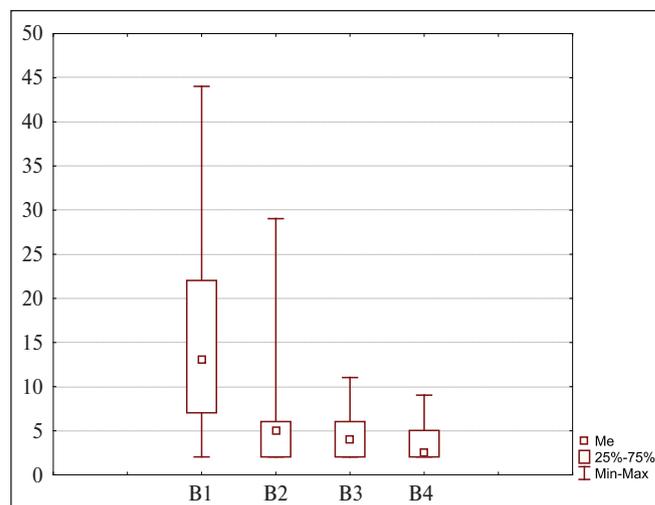


Рис. 12. Динамика СОЭ, мм/ч
Fig. 12. Dynamics of ESR, mm/h

Через 3 мес на фоне значимого и быстрого позитивного влияния ОКЗ (3 подкожных введения) на основные симптомы ОА наблюдалось статистически значимое повышение уровня ИЛ6 ($p=0,003$), СОМР ($p=0,03$) и РИПНР ($p=0,01$). До начала терапии ОКЗ концентрация ИЛ6 статистически значимо обратно коррелировала с ОСЗП ($r=-0,75$; $p=0,007$), а повышение уровня ИЛ6 ассоциировалось с наличием ожирения ($r=0,62$, $p=0,03$). Концентрация СОМР на момент В1 обратно коррелировала с EQ-5D В1 ($r=-0,83$; $p=0,002$). Другие иммунологические параметры не соотносились с клиническими и лабораторными показателями как в начале, так и в конце наблюдения ($p>0,05$). Выявлена обратная связь между уровнем ММПЗ и РИПНР ($r=-0,83$; $p<0,001$).

После 1 и 2 мес лечения отмечено снижение количества тромбоцитов по сравнению с исходными показателями, при этом уровень гемоглобина, число эритроцитов, и лейкоцитов существенно не менялись (табл. 4). Наблюдалось незначительное повышение концентрации АЛТ к моменту В2 и В3 по сравнению с В1 (рис. 13) и ЛПНП (рис. 14) на момент В3 по отношению к В1 ($p<0,05$), однако через 3 мес данные различия нивелировались. Не выявлено статистически значимого влияния ОКЗ на концентрацию креатинина, АСТ, ОХ, триглицеридов и ЛПВП.

За 3 мес наблюдения зарегистрировано четыре НЯ у 4 пациентов: два из них послужили поводом для отмены ОКЗ и прекращения участия в исследовании. В одном случае развилось серьезное НЯ через 10 дней после первой подкожной инъекции ОКЗ – двусторонняя пневмония неизвестной этиологии, потребовавшая госпитализации в стационар. Это НЯ, возможно связанное с исследуемым препаратом, разрешилось на фоне антибактериальной терапии, применения глюкокортикоидов и муколитиков. В другом случае, у пациента через 2 дня после 2-го введения ОКЗ возник аллергический дерматит на тыльной стороне кистей, в области декольте и спины. Лечение по месту жительства у дерматолога (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды внутримышечно) дало хороший эффект. Причинно-следственная связь данного НЯ с применением ОКЗ классифицирована как возможная, так как за день до развития дерматита пациентка начала принимать три биологически активных добавки. В остальных 2 случаях выявлено незначительное повышение уровня АЛТ, не потребовавшее дополнительной терапии.

Обсуждение. Чрезвычайная гетерогенность, сложность патогенеза ОА, с одной стороны, создают существенные трудности в лечении и являются причиной отрицательных

Таблица 3. Динамика концентрации иммунологических маркеров в сыворотке крови больных ОА на фоне терапии ОКЗ, нг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 3. Dynamics of immunological markers concentrations in the blood serum of patients with OA during treatment with OKZ, ng/ml, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	В1 (n=12)	В4 (n=12)	Группа контроля (n=15)	p
ИЛ6	0,09 [0,03; 0,16]	300 [300; 300]	0,007 [0,003; 0,009]	0,003* 0,003**
ММПЗ	10,1 [9,1; 11,7]	13,8 [10,9; 20]	—	>0,05
СОМР	1,25 [0,17; 33,3]	31,7 [0,03; 46]	0,018 [0,001; 0,73]	0,02* 0,03**
РИПНР	3603 [3044; 3739]	3739 [3525; 5118]	3418,3 [3217,6; 5331,6]	>0,05* 0,01**
СТХ-I	0,32 [0,19; 0,46]	0,32 [0,21; 0,38]	0,21 [0,17; 0,32]	>0,05

*Сравнение показателя в основной и контрольной группах на момент В1; **сравнение показателя в основной группе на момент В1 и В4.

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей у больных ОА на фоне терапии ОКЗ, Ме [25-й; 75-й перцентили]
 Table 4. Dynamics of laboratory parameters in patients with OA during therapy with OKZ, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	B1	B2	B3	B4	p
Гемоглобин, г/л	139 [132; 146]	136 [130; 145]	144 [132; 151]	142 [130; 150]	>0,05
Эритроциты, ·10 ⁹ /л	4,7 [4,3; 4,9]	4,5 [4,3; 4,9]	4,7 [4,4; 4,9]	4,6 [4,4; 4,8]	>0,05
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,0 [4,9; 6,8]	5,4 [5,1; 5,9]	5,4 [4,9; 7,2]	5,7 [5,1; 6,1]	>0,05
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	227,5 [197; 246]	215 [179; 225]	212 [188; 235]	217 [174; 243]	<0,001**
АЛТ, ед/л	18,4 [12,4; 22,9]	27,2 [18,3; 29,6]	22,8 [17; 37,4]	19 [15,5; 25,1]	<0,005**
АСТ, ед/л	18,4 [15,8; 21,6]	22,9 [17,2; 28,5]	19,8 [17,5; 26,2]	19,8 [17,8; 21,7]	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	67,5 [57; 87,1]	66,6 [56,8; 74,3]	70,1 [58,6; 78,1]	73,6 [62,4; 79,6]	>0,05
ОХ, ммоль/л	5,0 [4,3; 6,3]	5,5 [4,6; 6,5]	5,7 [4,5; 6,7]	4,9 [4,1; 5,8]	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [1,9; 4,1]	3,1 [2,7; 4,0]	3,7 [2,6; 4,9]	2,8 [2,1; 3,5]	<0,01**
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 2,0]	1,5 [1,3; 1,9]	1,6 [1,4; 2,1]	1,5 [1,2; 2,0]	>0,05

*Значимость различий между B1 и B2; **между B1 и B3.

результатов в клинических испытаниях, а с другой — стимулируют поиск новых терапевтических мишеней. Так, современное понимание патогенеза ОА, где главенствующая роль принадлежит воспалению, способствовало изучению препаратов, влияющих на воспалительные медиаторы. Весьма перспективными для разработки новых подходов к лечению этого фенотипа заболевания представляются ингибиторы ИЛ6.

ИЛ6 играет важную роль при многих иммунных, метаболических, сердечно-сосудистых, нейроэндокринных и нейрорепсихологических заболеваниях, а также в патогенезе ОА. На сегодняшний день имеются доказательства того, что при ОА отмечается повышенный уровень ИЛ6 в сыворотке и синовиальной жидкости по сравнению с таковым у здоровых лиц (контроль) [15–17]. Он ассоциируется с развитием и прогрессированием заболевания [18–20], а также может рассматриваться как маркер повреждения хрящевой ткани. В ряде работ было показано, что уровень ИЛ6 в синовиальной жидкости значимо увеличивается при наличии дефектов

хряща, еще до развития макроскопической картины ОА [21, 22]. В нашем исследовании концентрация ИЛ6 в сыворотке крови при ОА тоже была выше, чем в группе контроля (p=0,003).

Ключевая роль в секреции ИЛ6 при ОА отводится синовиальной оболочке (здесь данный цитокин вырабатывается посредством активации синовиальных фибробластов и плазматических клеток [23–25]), а также инфрапателлярной жировой ткани [26]. E. Distel и соавт. [27] продемонстрировали, что у женщин с ОА и ожирением продукция ИЛ6 в инфрапателлярной жировой ткани в 2 раза выше, чем в висцеральной. При этом само ожирение сопровождается небольшим, но значимым увеличением сывороточного уровня ИЛ6. Адипоциты и макрофаги жировой ткани рассматриваются как основные источники повышения концентрации ИЛ6 в крови. Помимо этого, у больных ОА, страдающих ожирением, синовиальные фибробласты тоже начинают продуцировать больше ИЛ6, чем фибробласты у лиц с нормальной массой тела [28]. У 66,7% наших пациентов имелось ожирение. Мы

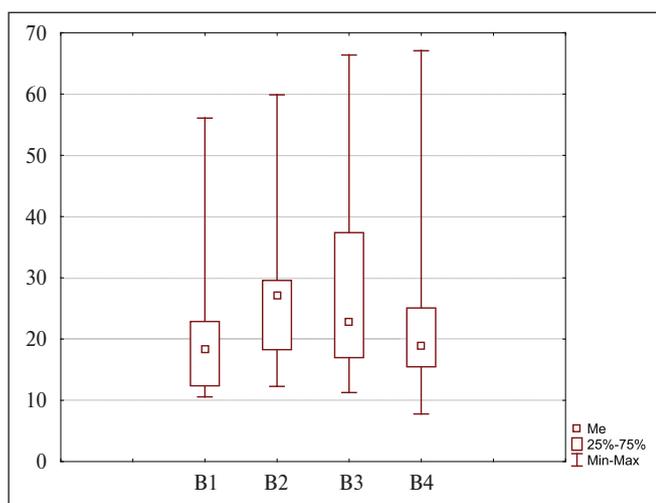


Рис. 13. Динамика уровня АЛТ, ед/л
 Fig. 13. Dynamics of ALT level, units/l

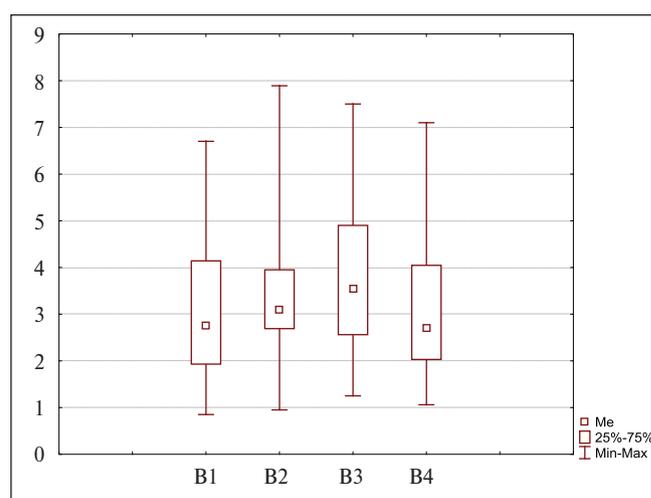


Рис. 14. Динамика уровня ЛПНП, ммоль/л
 Fig. 14. Dynamics of LDL level, mmol/l

также выявили прямо пропорциональную связь между ожирением и концентрацией ИЛ6 в сыворотке крови ($r=0,62$, $p=0,03$). Это может свидетельствовать о том, что ИЛ6 представляет интерес и при метаболическом фенотипе ОА, который часто сочетается с воспалительным.

Экспериментальные работы подтвердили, что воздействие на ИЛ6 может быть многообещающей стратегией лечения ОА, так как приводит к уменьшению повреждения хряща, воспаления синовиальной оболочки и патологии субхондральной кости [26]. Однако до настоящего времени проводились единичные клинические исследования эффективности при ОА только ингибитора ИЛ6Р тоцилизумаба.

P. Richette и соавт. [29] в многоцентровом трехмесячном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффективность тоцилизумаба при ОА суставов кистей. Был включен 91 пациент с достоверным диагнозом ОА суставов кистей, имевший как минимум 3 болезненных сустава, боль ≥ 40 мм по ВАШ и получавший без эффекта анальгетики и НПВП. Пациентам были проведены 2 внутривенные инфузии (недели 0 и 4) тоцилизумаба (8 мг/кг) или плацебо. В результате не выявлено преимуществ ингибитора ИЛ6Р перед плацебо. Противоположные данные были получены J.M. Sanchez Huerta и соавт. [30], которые оценивали эффективность этого препарата у 24 пациентов с воспалительным фенотипом ОА – эрозивной формой ОА суставов кистей. На фоне терапии отмечены значимое улучшение индекса AUSCAN как суммарного, так и его составляющих, снижение боли по ВАШ, СОЭ, концентрации СРБ и ИЛ6. Авторы делают вывод о необходимости дальнейшего изучения эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с ОА в рандомизированных контролируемых испытаниях.

Сегодня ни одно моноклональное антитело к ИЛ6, его рецепторам или к gp130Fc (тоцилизумаб, вобарлизумаб, сатрализумаб, сарилумаб, силтуксимаб, ОКЗ, сирукумаб, клзакизумаб, MEDI 5117, оламкицепт и др.) не зарегистрировано для лечения ОА. Настоящее исследование – первое, в котором оценивались эффективность и безопасность ингибитора ИЛ6 ОКЗ при воспалительном фенотипе ОА КС. Полученные нами результаты свидетельствуют о значимом симптоматическом и противовоспалительном эффекте препарата. На фоне терапии отмечено выраженное уменьшение интенсивности боли по ВАШ, улучшение индексов KOOS и WOMAC. Применение ОКЗ существенно улучшало качество жизни по опроснику EQ-5D и ОСЗП. Важно отметить, что пациенты и врачи высоко оценили результаты лечения: улучшение и значительное улучшение зарегистрировано в 92,3% случаев. При использовании препарата прослеживалась тенденция к уменьшению количества пациентов с невропатической болью и/или центральной сенситизацией по опроснику DN4: на 18,5% за 3 мес наблюдения.

Существенным итогом исследования явилось подтверждение противовоспалительного действия препарата, которое выражалось в значимом снижении уровня СРБ и СОЭ. Отмечены позитивные изменения и при УЗИ КС: уменьшились размеры синовиальной оболочки, число лиц с теносиновитом и кистой Бейкера.

Особый интерес представляют наши данные о динамике концентрации ИЛ6 и других маркеров на фоне лечения ОКЗ. Так, после 3 мес терапии ОКЗ у больных с воспалительным

фенотипом ОА на фоне значимого клинического улучшения наблюдалось повышение уровня ИЛ6 (в тысячи раз), СОМР и РІІНР. Последние оказывают разнонаправленное действие: СОМР – маркер деградации коллагена II типа, а РІІНР – маркер формирования хряща. В литературе нет данных, объясняющих этот феномен, возможно, ОКЗ приводит к усилению метаболизма хрящевой ткани, что требует дальнейшего изучения.

Увеличение концентрации ИЛ6 в сыворотке крови при использовании ОКЗ было отмечено и другими авторами, однако точного объяснения механизмов, лежащих в основе этого загадочного явления, нет. В работе Н.А. Лапкиной и соавт. [13] после 3 мес лечения ОКЗ 10 пациентов с РА тоже наблюдалось статистически значимое повышение уровня ИЛ6 ($p<0,01$) на фоне снижения индексов активности заболевания и содержания СРБ. Через 6 мес выявлено уменьшение концентрации ИЛ6, правда, не до исходных значений. К. Kretsos и соавт. [31] указали на повышение уровня общего ИЛ6 (сумма свободного ИЛ6 и ИЛ6, связанного с ОКЗ, ОКЗ/ИЛ6) в плазме крови пропорционально увеличению дозы ОКЗ у здоровых добровольцев мужского пола. Уже после введения однократной дозы препарата концентрация ИЛ6 постепенно увеличивалась, достигая плато к 15-му дню, и сохранялась на этом уровне до 99-го дня наблюдения. При этом изменений концентрации ИЛ6Р и gp130 не отмечено.

Одна из возможных причин значимого повышения уровня ИЛ6 – большая скорость клиренса цитокина из циркуляции по сравнению со скоростью клиренса IgG-антител, к которым относится ОКЗ. Следовательно, периоды выведения комплекса ОКЗ/ИЛ6 намного больше, чем эндогенного ИЛ6. Поскольку данные симплексы и комплексы невозможно различить с помощью обычных методов измерения, вероятно, в начале исследования мы измеряли концентрацию свободного ИЛ6, а через 3 мес – общего [13, 31]. Однако такое предположение требует дальнейшего подтверждения. Мы планируем изучить концентрацию данного маркера в динамике и представить результаты в последующих публикациях.

Дополнительно был проведен post-hoc анализ: в течение 12 мес пациенты наблюдались для исключения развития отдаленных НЯ, так как высокие значения ИЛ6 могут оказывать влияние на возникновение сердечно-сосудистой патологии, метаболических нарушений, инфекционных заболеваний и др. За этот период не отмечено значимых НЯ, отклонений в анализах крови и мочи. Кроме того, все пациенты обратили внимание на хороший клинический эффект на протяжении 6–9 мес после отмены ОКЗ.

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что ОКЗ позитивно влияет на все клинические симптомы ОА у пациентов с воспалительным фенотипом ОА: эффективно уменьшает боль, скованность, улучшает функцию суставов, качество жизни и оценку состояния здоровья. Препарат характеризуется быстрым развитием симптоматического эффекта и стойким последствием (в течение 6–9 мес после окончания терапии).

Исследование носило поисковый характер, оно имеет ограничения по выборке пациентов и статистическим расчетам, поэтому в дальнейшем большое значение приобретет оценка экономических последствий и, главное, безопасности и эффективности ОКЗ у пациентов с воспалительным фенотипом ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Aug 21;5(9):e508–e522. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
2. Muthu S. Osteoarthritis, an old wine in a new bottle! *World J Orthop*. 2023 Jan 18;14(1):1–5. doi: 10.5312/wjo.v14.i1.1.
3. Мазуров ВИ, Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ и др. Мультиморбидность при остеоартрите и плеiotропные 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
4. Sanchez-Lopez E, Coras R, Torres A, et al. Synovial inflammation in osteoarthritis progression. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 May;18(5):258–275. doi: 10.1038/s41584-022-00749-9.
5. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Bruyere O, et al. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas* 2017 Feb;96:54–57. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.013.
6. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with the rapetic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
7. Calvet J, Berenguer-Llargo A, Orellana C, et al. Specific-cytokine associations with outcomes in knee osteoarthritis subgroups: breaking down disease heterogeneity with phenotyping. *Arthritis Res Ther*. 2024 Jan 11;26(1):19. doi: 10.1186/s13075-023-03244-y.
8. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct 12;17(1):425. doi: 10.1186/s12891-016-1286-2.
9. Henrotin Y. Osteoarthritis in year 2021: biochemical markers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):237–248. doi: 10.1016/j.joca.2021.11.001. Epub 2021 Nov 16.
10. Angelini F, Widera P, Mobasher A, et al. Osteoarthritis endotype discovery via clustering of biochemical marker data. *Ann Rheum Dis*. 2022 May;81(5):666–675. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221763.
11. Li S, Cao P, Chen T, Ding C. Latest insights in disease-modifying osteoarthritis drugs development. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023 May 13;15:1759720X231169839. doi: 10.1177/1759720X231169839.
12. Vrouwe JPM, Burggraaf J, Kloppenburg M, Stuurman FE. Challenges and opportunities of pharmacological interventions for osteoarthritis: A review of current clinical trials and developments. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Sep 8;3(4):100212. doi: 10.1016/j.ocarto.2021.100212.
13. Лапки́на НА, Бара́нов АА, Левши́н НЮ и др. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом. Научно-практическая ревматология. 2023;61(4):475–484. [Lapkina NA, Baranov AA, Levshin NYu, et al. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis in oloklizumab therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023; 61(4):475–484. (In Russ.)].
14. Akeson G, Malesud CJ. A Role for Soluble IL-6 Receptor in Osteoarthritis. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2017;2(3):27. doi: 10.3390/jfkm2030027. Epub 2017 Aug 2.
15. Beekhuizen M, Gierman LM, van Spil WE, et al. An explorative study comparing levels of soluble mediators in control and osteoarthritic synovial fluid. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Jul;21(7):918–22. doi: 10.1016/j.joca.2013.04.002. Epub 2013 Apr 15.
16. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jan 8;14(1):R7. doi: 10.1186/ar3555.
17. Wang ZW, Chen L, Hao XR, et al. Elevated levels of interleukin-1beta, interleukin-6, tumor necrosis factoralpha and vascular endothelial growth factor in patients with knee articular cartilage injury. *World J Clin Cases*. 2019 Jun 6;7(11):1262–1269. doi: 10.12998/wjcc.v7.i11.1262.
18. Livshits G, Zhai G, Hart DJ et al. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: the Chingford Study. *Arthritis Rheum* 2009;60 (7):2037–45. doi: 10.1002/art.24598.
19. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF-alpha are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Nov;18(11):1441–7. doi: 10.1016/j.joca.2010.08.016. Epub 2010 Sep 16.
20. Goekoop RJ, Kloppenburg M, Kroon HM, et al. Low innate production of interleukin-1beta and interleukin-6 is associated with the absence of osteoarthritis in old age. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jul;18(7):942–7. doi: 10.1016/j.joca.2010.03.016. Epub 2010 Apr 22.
21. Tsuchida AI, Beekhuizen M, Rutgers M, et al. Interleukin-6 is elevated in synovial fluid of patients with focal cartilage defects and stimulates cartilage matrix production in an in vitro regeneration model. *Arthritis Res Ther*. 2012 Dec 3;14(6):R262. doi: 10.1186/ar4107.
22. Tsuchida AI, Beekhuizen M, Hart MC, et al. Cytokine profiles in the joint depend on pathology, but are different between synovial fluid, cartilage tissue and cultured chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2014 Sep 26;16(5):441. doi: 10.1186/s13075-014-0441-0.
23. Guerne PA, Zuraw BL, Vaughan JH, et al. Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis. *J Clin Invest*. 1989 Feb;83(2):585–92. doi: 10.1172/JCI113921.
24. Bondeson J, Wainwright SD, Lauder S, et al. The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R187. doi: 10.1186/ar2099.
25. Nguyen HN, Noss EH, Mizoguchi F, et al. Autocrine loop involving IL-6 family member LIF, LIF receptor, and STAT4 drives sustained fibroblast production of inflammatory mediators. *Immunity*. 2017 Feb 21;46(2):220–232. doi: 10.1016/j.immuni.2017.01.004.
26. Wiegertjes R, van de Loo FAJ, Blaney Davidson EN. A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(10):2681–2694. doi:10.1093/rheumatology/keaa248.
27. Distel E, Cadoudal T, Durant S, et al. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3374–7. doi: 10.1002/art.24881.
28. Pearson MJ, Herndler-Brandstetter D, Tariq MA, et al. IL-6 secretion in osteoarthritis patients is mediated by chondrocyte-synovial fibroblast cross-talk and is enhanced by obesity. *Sci Rep*. 2017 Jun 14;7(1):3451. doi: 10.1038/s41598-017-03759-w.
29. Richette P, Latourte A, Sellam J, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis: double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar;80(3):349–355. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218547.
30. Sanchez Huerta JM, Galvez-Romero J, Lopez-Rodriguez W, Lopez A. UTILITY OF Tocilizumab in clinical manifestations of erosive osteoarthritis of hands regional hospital isste Puebla, Mexico. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):974. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.6483.
31. Kretsos K, Golor G, Jullion A, et al. Safety and pharmacokinetics of oloklizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014 Sep;3(5):388–95. doi: 10.1002/cpdd.121. Epub 2014 May 26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.03.2024/30.04.2024/15.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, государственное задание № 1021051403074-2.

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

The article was prepared within the framework of research work, government task №1021051403074-2.

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

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

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

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

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

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

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

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

Хальметова А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0447-4110>

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

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

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

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

Алексеева О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>

Результаты 24-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2

Федорова А.В.¹, Банщикова Н.Е.¹, Сизиков А.Э.², Муллагалиев А.А.¹, Летягина Е.А.¹, Акимова А.А.¹, Ильина Н.А.², Курочкина Ю.Д.¹, Убшаева Ю.Б.¹, Омельченко В.О.¹, Чумасова О.А.², Шкаруба Н.С.², Королев М.А.¹

¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск

¹Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; ²Россия, 630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 ревматологическое сообщество столкнулось с новыми проблемами терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Было установлено, что пациенты ревматологического профиля имеют повышенный риск заражения и тяжелого течения НКИ и что терапия ИВРЗ также влияет на исходы заболевания. В частности, использование анти-В-клеточного препарата ритуксимаб (РТМ) ассоциировано с более высоким риском тяжелого течения НКИ и повышенной летальностью. Пандемия COVID-19 показала необходимость поиска альтернативных и безопасных вариантов лечения таких пациентов.

Настоящая работа является продолжением 12-недельного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб (ОКЗ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность препарата ОКЗ (Артлегиа®; раствор для подкожного введения, 160 мг/мл — 0,4 мл) у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики после переключения с РТМ в условиях пандемии COVID-19.

Материал и методы. В исследование включено 19 пациентов с подтвержденным диагнозом РА, не менее 6 мес назад получавших РТМ в дозе 500–1000 мг дважды с интервалом в 14 дней. По мере повышения активности заболевания РТМ заменяли на ОКЗ на фоне продолжения терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. На неделях 0, 4, 8, 12 и 24 после смены генно-инженерного биологического препарата определяли число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, СОЭ, уровень СРБ, индексы активности заболевания CDAI, DAS28-COЭ, DAS28-CРБ, индекс HAQ, во время каждого визита оценивали профиль безопасности терапии.

Результаты и обсуждение. После 4, 8, 12 и 24 нед введения ОКЗ отмечено статистически значимое снижение медианы ЧБС (с 10 до 6,0; 3,0; 5,0 и 4,0 соответственно; $p < 0,05$) и ЧПС (с 7,0 до 3,0 к неделе 4 и до 2,0 к неделям 8, 12 и 24; $p < 0,05$). В эти же сроки наблюдалось и уменьшение уровня СРБ и СОЭ. Медиана СРБ снизилась с 18 до 0,6 мг/л к неделе 4 и до 0,5 мг/л к неделям 8, 12 и 24 ($p < 0,05$), СОЭ — с 30 до 5 мм/ч в каждом исследованном периоде ($p < 0,05$). Уровень СРБ нормализовался к неделе 4 независимо от исходных значений.

Все индексы активности РА продемонстрировали положительную динамику, начиная с недели 4, в каждом оценочном периоде по сравнению с исходными результатами. После недель 4, 8, 12 и 24 медиана DAS28-COЭ уменьшилась с 5,50 до 3,57; 3,30; 3,08 и 3,01 ($p < 0,05$); DAS28-CРБ — с 5,30 до 3,46; 3,23; 3,26 и 3,12 ($p < 0,05$); CDAI — с 27,0 до 17,0; 12,0; 15,0 и 12,0 соответственно ($p < 0,05$). У всех пациентов зафиксировано уменьшение боли уже к неделе 4 наблюдения. Статистически значимое улучшение функционального статуса отмечалось после недели 4 терапии и сохранялось до недели 24. Медиана индекса HAQ уменьшилась с 1,62 до 1,50 на неделях 4, 8 и 12 и до 1,12 к неделе 24 ($p < 0,05$).

Заключение. Исследование продемонстрировало, что немедицинское переключение с РТМ на ОКЗ оказалось эффективным и безопасным в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; COVID-19; олокизумаб; ритуксимаб.

Контакты: Анастасия Валерьевна Федорова; fedorovaav11@yandex.ru

Для ссылки: Федорова АВ, Банщикова НЕ, Сизиков АЭ, Муллагалиев АА, Летягина ЕА, Акимова АА, Ильина НА, Курочкина ЮД, Убшаева ЮБ, Омельченко ВО, Чумасова ОА, Шкаруба НС, Королев МА. Результаты 24-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2. Современная ревматология. 2024;18(3):25–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-25-31

Results of a 24-week open-label, non-interventional study on the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic

Fedorova A.V.¹, Banshchikova N.E.¹, Sizikov A.E.², Mullagaliev A.A.¹, Letyagina E.A.¹, Akimova A.A.¹, Ilyina N.A.², Kurochkina Yu.D.¹, Ubshaeva Yu.B.¹, Omelchenko V.O.¹, Chumasova O.A.², Shkaruba N.S.², Korolev M.A.¹

¹Institute of Clinical and Experimental Lymphology – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk; ²Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk

¹2, Timakova Street, Novosibirsk 630060, Russia; ²14, Yadrintsevskaya Street, Novosibirsk 630099, Russia

In the context of the new coronavirus infection (NCI) COVID-19 pandemic, the rheumatological community is facing new challenges in the treatment of immune-inflammatory rheumatic diseases (IIRDs). It has been shown that rheumatological patients have an increased risk of infections and a severe course of NCI and that IIRD therapy also influences the disease outcomes. In particular, the use of the anti-B-cell medication rituximab (RTM) is associated with a higher risk of severe NCI and increased mortality. The COVID-19 pandemic has highlighted the need to find alternative and safe treatment options for these patients. This work is the continuation of a 12-week study on the efficacy and safety of olokizumab (OKZ) therapy in patients with rheumatoid arthritis (RA) after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of OKZ (Artlegia®; solution for subcutaneous administration, 160 mg/ml – 0.4 ml) for the treatment of patients with RA in real-life clinical practice after switching from RTM during the COVID-19 pandemic.

Material and methods. The study included 19 patients with a confirmed diagnosis of RA who had received RTM at a dose of 500–1000 mg twice every 14 days at least 6 months ago. As disease activity increased, RTM was replaced with OKZ while therapy with synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) was continued. At weeks 0, 4, 8, 12 and 24 after switching the biologic DMARD, the number of tender (TJN) and swollen (SJN) joints out of 28, pain intensity on a visual analogue scale, ESR, CRP level, disease activity indices CDAI, DAS28-ESR, DAS28-CRP, HAQ index and the safety profile of the therapy were assessed at each visit.

Results and discussion. After 4, 8, 12 and 24 weeks of OKZ administration, there was a statistically significant decrease in mean TJN (from 10 to 6.0, 3.0, 5.0 and 4.0, respectively; $p < 0.05$) and SJN (from 7.0 to 3.0 by week 4 and to 2.0 by weeks 8, 12 and 24; $p < 0.05$). At the same time, a decrease in CRP and ESR values was also observed: median CRP decreased from 18 to 0.6 mg/l by week 4 and to 0.5 mg/l by weeks 8, 12 and 24 ($p < 0.05$), ESR from 30 to 5 mm/h in each study period ($p < 0.05$). CRP levels normalized by week 4, regardless of baseline values.

All RA activity indices showed a positive dynamic compared to baseline values from week 4 onwards in each assessment period. After weeks 4, 8, 12 and 24, the median DAS28-ESR decreased from 5.50 to 3.57; 3.30; 3.08 and 3.01 ($p < 0.05$); DAS28-CRP – from 5.30 to 3.46; 3.23; 3.26 and 3.12 ($p < 0.05$); CDAI – from 27.0 to 17.0; 12.0; 15.0 and 12.0 ($p < 0.05$), respectively. All patients showed a decrease in pain by the 4th week of observation. A statistically significant improvement in functional status was observed after the 4th week of therapy and was maintained until week 24. The median HAQ index decreased from 1.62 to 1.50 at weeks 4, 8 and 12 and to 1.12 at week 24 ($p < 0.05$).

Conclusion. The study showed that the non-medical switch from RTM to OKZ during the COVID-19 pandemic was effective and safe.

Keywords: rheumatoid arthritis; COVID-19; olokizumab; rituximab.

Contact: Anastasia Valerievna Fedorova; fedorovaav11@yandex.ru

For reference: Fedorova AV, Banshchikova NE, Sizikov AE, Mullagaliev AA, Letyagina EA, Akimova AA, Ilyina NA, Kurochkina YuD, Ubshaeva YuB, Omelchenko VO, Chumasova OA, Shkaruba NS, Korolev MA. Results of a 24-week open-label, non-interventional study on the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):25–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-25-31

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 ревматологическое сообщество столкнулось с новыми проблемами терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Было установлено, что пациенты с ИВРЗ имеют более высокий риск заражения НКИ и последующей госпитализации по сравнению с общей популяцией и повышенный риск неблагоприятных исходов, который ассоциирован с высокой активностью заболевания, сопутствующей патологией и особенностями терапии, в частности с лечением глюкокортикоидами и ритуксимабом (РТМ) [1–3]. Анализ клинических исходов COVID-19 в когорте пациентов Новосибирской области, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), показал, что 45,7% из них проводилась терапия РТМ и в данной группе был статистически значимо повышен риск тяжелого и крайне тяжелого течения НКИ и развития пневмонии; все случаи летальных исходов были зафиксированы в группе пациентов, использовавших РТМ [4]. У большинства пациентов ревматологического профиля, находящихся на иммуносупрессивной

терапии, вакцинация против SARS-CoV-2, вызывающего НКИ, дает положительный результат, однако анти-В-клеточная терапия снижает эффективность иммунного ответа, что ограничивало применение РТМ в условиях пандемии COVID-19 [5].

Одним из проявлений иммунного ответа при НКИ является повышение уровня фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 1 β (в течение 1–2 дней) и ИЛ6 (более длительно) [6, 7]. Некоторые ГИБП и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), применяемые в терапии ИВРЗ, не только не увеличивают риск неблагоприятного исхода НКИ, но и назначаются при тяжелом течении этой инфекции, осложненном цитокиновым штормом [8]. В таких случаях рекомендовано использование ГИБП следующих групп: ингибиторов рецептора ИЛ6 (иИЛ6Р), ингибиторов ИЛ6 (иИЛ6), ингибиторов рецептора ИЛ1 α /ИЛ1 β , а также ингибиторов Янус-киназ (иЯК) [7–9].

Препараты из группы иИЛ6 в данном контексте заслуживают особого внимания. В ряде исследований установлено,

что уровень ИЛ6 значительно повышен при тяжелой НКИ и в совокупности с гиперпродукцией СРБ обладает относительно высокой специфичностью и чувствительностью для прогнозирования дыхательной недостаточности, в том числе требующей респираторной поддержки [10]. Более того, ИЛ6 может стимулировать секрецию различных белков острой фазы, способствуя гиперактивации иммунных клеток и поражению органов-мишеней при цитокиновом шторме [10]. В связи с этим пациентам с ИВРЗ, получающим ГИБП из группы иИЛ6, было рекомендовано продолжение такой терапии в условиях пандемии COVID-19 [10].

В настоящее время в Российской Федерации в клинической практике для ингибирования ИЛ6 используется препарат олокизумаб (ОКЗ, Артлегиа®)¹ – гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) моноклональное антитело, относящееся к изотипу IgG4к, которое селективно связывается с человеческим ИЛ6 и эффективно нейтрализует его эффекты *in vivo* и *in vitro*. Эффективность и безопасность ОКЗ были проверены в рамках международной клинической программы CREDO, состоявшей из трех 24-недельных клинических исследований и одного продленного до 126 нед наблюдения, включавшего 2444 пациента из 19 стран со среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом (РА) и с недостаточной эффективностью или непереносимостью как БПВП, так и ГИБП. В исследование было разрешено отбирать пациентов, ранее получавших РТМ, при условии, что он был отменен не менее чем за 24 нед до исходного визита.

В связи с повышенным риском тяжелого течения и неблагоприятных исходов НКИ у пациентов с ИВРЗ, особенно у получающих анти-В-клеточный ГИБП РТМ, возникла потребность в поиске альтернативных программ терапии в условиях пандемии COVID-19.

Ранее были опубликованы результаты 12-недельного исследования безопасности терапии ГИБП ОКЗ у пациентов с РА, согласно которым переключение с РТМ на ОКЗ оказалось эффективным и безопасным в условиях пандемии COVID-19 [11]. Продолжение наблюдения за этими пациентами играет важную роль для оценки удержания эффекта терапии, регистрации отсроченных нежелательных явлений (НЯ), а также ввиду появления новых штаммов SARS-CoV-2, обуславливающих различные варианты течения НКИ [7, 11].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности ОКЗ в лечении пациентов с РА в реальной клинической практике после немедленного переключения с РТМ в условиях пандемии COVID-19.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе ревматологических отделений клиник Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН) и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (Новосибирск). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН 22.11.2021.

В исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте 18 лет и старше с диагнозом РА, соответствовавшие критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. и получившие ранее не менее 1 курса лечения РТМ, который был отменен по эпидемиологическим причинам. Назначение препарата ОКЗ (Артлегиа®) в виде раствора для подкожного введения 160 мг/мл – 0,4 мл проводилось в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по лечению РА и инструкцией производителя. От момента последней инфузии РТМ до начала терапии ОКЗ прошло не менее 6 мес. Смена РТМ на ОКЗ не влияла на ха-

Характеристика больных (n=19), Me [25-й; 75-й перцентили]
Characteristics of patients (n=19), Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Значение
Возраст, годы	60,0 [53,0; 67,0]
Возраст начала болезни, годы	42,0 [32,0; 59,0]
Длительность болезни, годы	15,0 [7,5; 20,5]
ЧБС (из 28)	10,0 [7,0; 16,0]
ЧПС (из 28)	8,0 [4,0; 10,0]
Оценка боли пациентом по ВАШ, мм	50,0 [45,0; 60,0]
Оценка активности заболевания пациентом по ВАШ, мм	50,0 [50,0; 60,0]
Оценка активности заболевания врачом по ВАШ, мм	50 [45,0; 50,0]
СDAI	27 [20,0; 35,5]
DAS28-COЭ	5,5 [5,05; 6,34]
DAS28-СРБ	5,32 [4,575; 5,975]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	30 [17,0; 54,5]
СРБ, мг/л	18 [10,0; 38,89]
НАQ	1,625 [1,375; 1,94]
РФ, Ед/мл	139,0 [29,0; 342,5]
АЦЦП, Ед/мл	98,0 [23,9; 300,0]
Число курсов РТМ до назначения ОКЗ	5,0 [2,5; 6,0]
Период между последним введением РТМ и переключением на ОКЗ, мес	15,0 [14,0; 24,0]

Примечание. РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллин-ированному пептиду.

¹Производство АО «Р-Фарм», Россия.

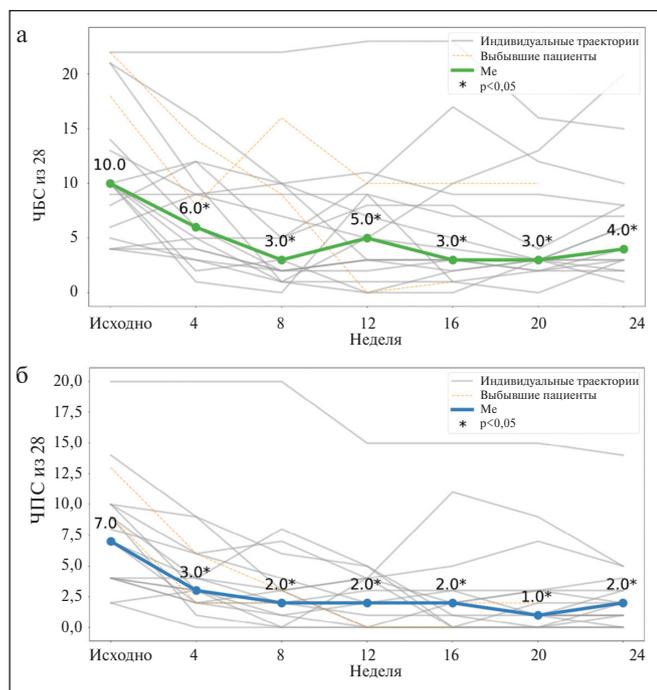


Рис. 1. Динамика суставного счета: а – ЧБС из 28; б – ЧПС из 28

Fig. 1. Dynamics of joint count test: а – TJN out of 28; б – SJN out of 28

рактер или объем фоновой противоревматической терапии. Пациенты продолжали лечение назначенными ранее БПВП, глюкокортикоидами в стабильной дозе <15 мг/сут и по требованию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Общая продолжительность исследования составила 24 нед, включая визиты для введения ОКЗ и визиты наблюдения. До отбора в исследование всем пациентам выполнялся скрининг на латентный туберкулез, вирусные гепатиты и ВИЧ.

В исследование вошли 19 больных РА в возрасте от 26 до 74 лет; медиана возраста – 60 лет, продолжительности заболевания – 15 лет. Исходная медиана индекса DAS28-СОЭ – 5,5, DAS28-СРБ – 5,32. Медиана числа курсов РТМ до назначения ОКЗ составила 5, времени между последним введением РТМ и переключением на ОКЗ – 15 мес (см. таблицу).

На неделях 0, 4, 8, 12 и 24 после начала терапии ОКЗ оценивались число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), СОЭ по Вестергрену и уровень СРБ, а также функциональный статус по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire). Для определения эффективности терапии использовались индексы DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ и CDAI (Clinical Disease Activity Index). Безопасность терапии оценивали по частоте и тяжести НЯ.

Статистический анализ данных проводился на персональном компьютере с помощью библиотек NumPy, Pandas, SciPy, Matplotlib и Seaborn для языка Python. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Сравнение парных измерений выполнялось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона.

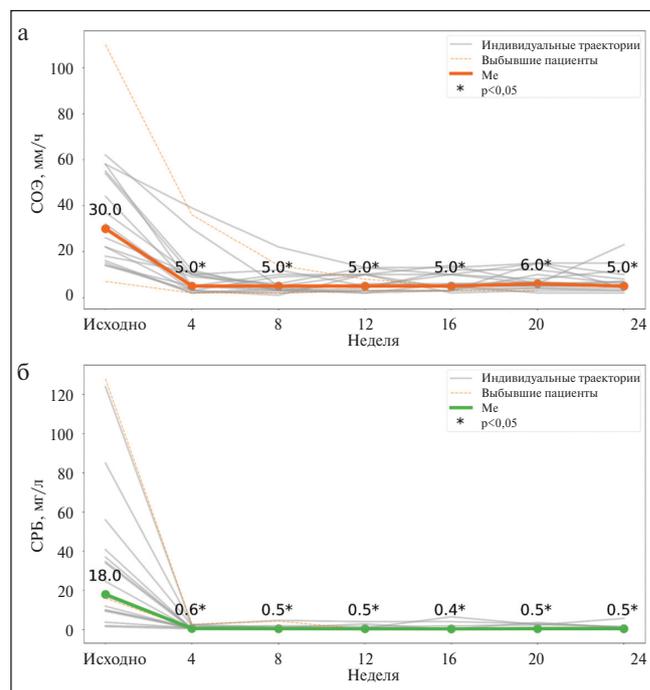


Рис. 2. Динамика лабораторных маркеров воспаления: а – СОЭ по Вестергрену; б – СРБ

Fig. 2. Dynamics of laboratory markers of inflammation: а – ESR according to Westergren; б – CRP

Результаты. У всех пациентов после недель 4, 8, 12 и 24 введения ОКЗ отмечено статистически значимое снижение медианы ЧБС (с 10,0 до 6,0, 3,0, 5,0 и 4,0 соответственно; $p < 0,05$; рис. 1, а). Статистически значимая положительная динамика ЧПС также отмечалась уже после 4 нед лечения и сохранялась через 8, 12 и 24 нед ($p < 0,05$; см. рис. 1, б).

Анализ динамики лабораторных маркеров воспаления продемонстрировал статистически значимое снижение уровня СРБ и СОЭ уже с недели 4 терапии. Достигнутое улучшение сохранялось через 8, 12 и 24 нед. Медиана концентрации СРБ уменьшилась с 18 до 0,6 мг/л к неделе 4 и до 0,5 мг/л к неделям 8, 12 и 24 ($p < 0,05$), медиана СОЭ – с 30 до 5 мм/ч во всех случаях ($p < 0,05$; рис. 2, а, б). Независимо от исходных значений уровень СРБ к неделе 4 нормализовался.

Оценка индексов активности показала их положительную динамику по сравнению с исходными значениями после 4, 8, 12 и 24 нед. Медиана DAS28-СОЭ уменьшилась с 5,50 до 3,57; 3,30; 3,08 и 3,01 ($p < 0,05$); DAS28-СРБ – с 5,30 до 3,46; 3,23; 3,26 и 3,12 ($p < 0,05$); CDAI – с 27,0 до 17,0; 12,0; 15,0 и 12,0 соответственно ($p < 0,05$; рис. 3, а–в).

Статистически значимое улучшение функционального статуса пациентов отмечалось уже через 4 нед терапии и сохранялось через 8, 12 и 24 нед (рис. 4). Медиана индекса HAQ уменьшилась с 1,62 до 1,50 на неделях 4, 8 и 12 и до 1,12 к неделе 24 ($p < 0,05$).

Через 4 нед после начала лечения все пациенты отметили уменьшение боли, сохранявшееся и через 24 нед (рис. 5). Медиана боли по ВАШ уменьшилась с 50 до 40 мм через 4 нед и до 20 мм через 24 нед ($p < 0,05$).

Безопасность. На фоне 6-месячной терапии ОКЗ, назначавшимся согласно инструкции по медицинскому при-

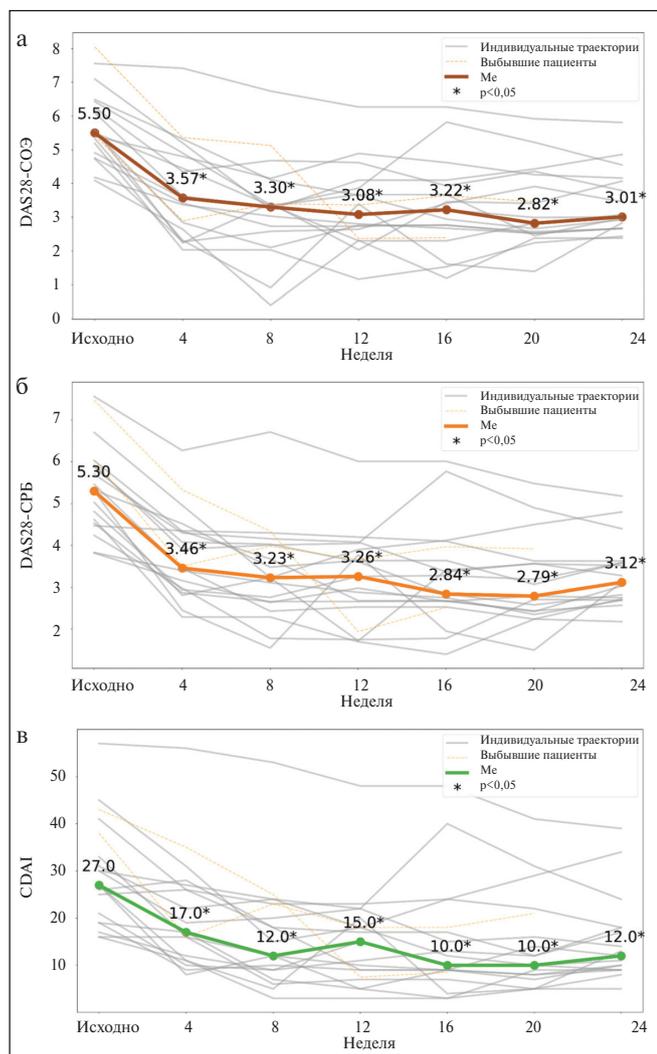


Рис. 3. Динамика индексов активности: а – DAS28-CO₂; б – DAS28-CRP; в – CDAI
Fig. 3. Dynamics of activity indices: a – DAS28-ESR; б – DAS28-CRP; c – CDAI

менению, не зарегистрировано НЯ. За время наблюдения у пациентов не отмечено случаев НКИ. Таким образом, терапия ОКЗ оказалась безопасной и эффективной в условиях пандемии НКИ.

Обсуждение. Пандемия COVID-19 показала необходимость внесения коррективов в терапию ИВРЗ, что связано с негативным влиянием некоторых БПВП и ГИБП на течение и исходы НКИ у пациентов ревматологического профиля. В соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России по ведению больных ИВРЗ в период пандемии COVID-19, а также рекомендациями EULAR следует продолжать терапию НПВП, БПВП, иммуносупрессивными препаратами и ГИБП, за исключением РТМ [12, 13]. Показано, что пожилой возраст, коморбидность, прием глюкокортикоидов, микофенолата мофетила и терапия РТМ являются факторами риска тяжелого течения НКИ [14]. Деплеция В-клеток на фоне лечения РТМ ассоциирована с повышенной предрасположенностью к НКИ, ее тяжелым течением и повышенной летальностью [15]. При отсутствии жизненных показаний для продолжения терапии РТМ следует пере-

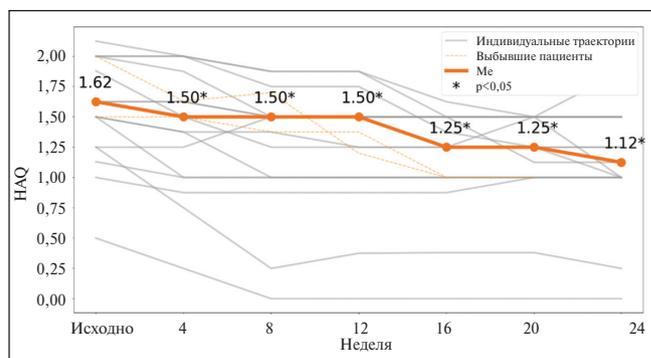


Рис. 4. Динамика индекса HAQ
Fig. 4. Dynamics of the HAQ index

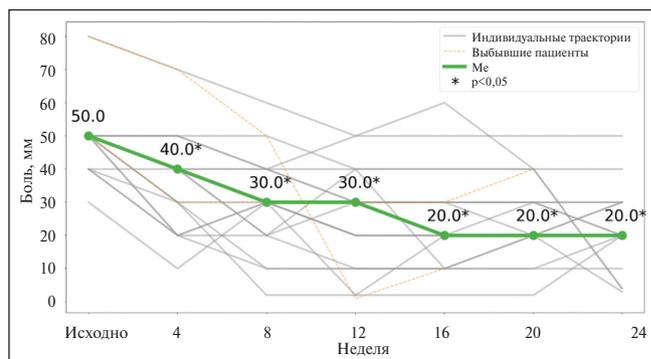


Рис. 5. Динамика интенсивности боли по ВАШ
Fig. 5. Dynamics of pain intensity according to VAS

смотреть необходимость введения препарата и сделать выбор в пользу альтернативного варианта терапии [12, 13]. В связи с этим важная задача в период пандемии НКИ – переключение пациентов, находящихся на программной терапии РТМ, на другие ГИБП с более надежным профилем безопасности.

В настоящее время в литературе отсутствуют данные о переключении больных РА с РТМ на ОКЗ. Наиболее схожее по дизайну исследование было выполнено А.А. Барановым и соавт. [16], которые проанализировали безопасность и эффективность замены РТМ на тоцилизумаб (иИЛ6Р) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Результаты этого исследования демонстрируют достижение ремиссии артрита в 64% случаев после 6 мес терапии, системных проявлений – в 80% случаев после 12 мес терапии, а также сопоставимую частоту инфекционных НЯ. Таким образом, близкие по дизайну исследования показывают эффективность моноклональных антител к ИЛ6Р при переключении с РТМ без повышения риска инфекционных НЯ.

При выборе ГИБП для переключения с РТМ в условиях пандемии COVID-19 важное значение имеют потенциальная эффективность такой терапии, а также оценка профиля безопасности препарата с фокусом на вирусные и бактериальные инфекции. Согласно данным J.A. Sparks и соавт. [17], в период пандемии COVID-19 терапия РТМ или иЯК была ассоциирована с более тяжелым течением НКИ, в то время как для препаратов из группы иИЛ6Р такая связь не выявлена. В анализе В. MacKenna и соавт. [18] терапия РТМ также приводила к повышенному риску летального исхода НКИ, в то время как ГИБП других классов, в том числе иИЛ6Р, продемонстрировали благоприятный профиль безопасности

и могли использоваться для лечения осложнений COVID-19. В докладе ВОЗ на основании данных фармаконадзора у пациентов с РА установлена обратная связь терапии иИЛ6Р с тяжестью течения НКИ, что подтверждает высокую безопасность применения таких препаратов при ИВРЗ [19].

В условиях пандемии COVID-19 также показаны эффективность и безопасность препаратов из группы иИЛ6. Т.В. Гома и соавт. [20] при анализе применения ОКЗ у пациентов с COVID-19 отметили его позитивное действие на клинические и лабораторные показатели воспаления у тяжелых пациентов с выраженными воспалительными изменениями и нарушением функции дыхания. По данным В.Н. Антонова и соавт. [21], на фоне терапии ОКЗ более чем у 600 больных НКИ наблюдалась положительная динамика клинических и лабораторных параметров. Согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению НКИ, ОКЗ был одобрен для лечения пациентов с умеренной, тяжелой и критической формами COVID-19, что явилось решающим преимуществом ГИБП в условиях пандемии, особенно у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений [22]. На выбор прямого иИЛ6 для переключения пациентов в большей мере повлияли сообщения о том, что блокада ИЛ6Р может сопровождаться повышением уровня свободного цитокина в плазме крови. Данный эффект снижал частоту достижения ремиссии у больных РА [23], ассоциировался с риском субклинического воспаления и ранних обострений при гигантоклеточном артериите [24] и ухудшал исход НКИ

[25]. Таким образом, согласно данным литературы и результатам настоящего исследования, можно сделать вывод, что прямой иИЛ6 ОКЗ является препаратом выбора для переключения с РТМ при РА.

Еще одним важным наблюдением в нашем исследовании является быстрая нормализация уровня СРБ независимо от исходных значений. Так, уже к 4-й неделе терапии ОКЗ медиана концентрации СРБ снижалась с 18,0 до 0,6 мг/л. Высокий уровень СРБ при РА является маркером системного воспаления и рентгенологического прогрессирования, он также связан с высоким риском сердечно-сосудистых событий, что, несомненно, играет существенную роль в повышении риска летальности [26, 27]. Из этого следует, что оценка динамики уровня СРБ при РА важна и для профилактики кардиоваскулярных катастроф.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными отечественных и зарубежных авторов: ОКЗ, моноклональное антитело против ИЛ6, продемонстрировал безопасность и эффективность при переключении с РТМ во время пандемии COVID-19. В нашем исследовании не наблюдалось повышения риска заражения НКИ, развития серьезных инфекционных НЯ или летальных исходов. Вместе с тем у всех участников исследования регистрировалась быстрая положительная динамика лабораторных маркеров воспаления и индексов активности заболевания.

Заключение. Настоящая работа показала, что немедицинское переключение с РТМ на ОКЗ оказалось эффективным и безопасным в условиях пандемии COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ahmed S, Gasparyan AY, Zimba O. Comorbidities in rheumatic diseases need special consideration during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021 Feb;41(2):243-256. doi: 10.1007/s00296-020-04764-5.
- Bournia VK, Fragoulis GE, Mitrou P, et al. Different COVID-19 outcomes among systemic rheumatic diseases: a nation-wide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Mar 1;62(3):1047-1056. doi: 10.1093/rheumatology/keac422
- Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheum*. 2022 May;74(5):766-775. doi: 10.1002/art.42030.
- Королев МА, Лetyagina EA, Sizikov AE и др. Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):636-641. [Korolev MA, Letyagina EA, Sizikov AE, et al. Immuno-inflammatory rheumatic diseases and COVID-19: Analysis of clinical outcomes according to the data of the register of patients of the Novosibirsk region receiving therapy with genetically engineered biological drugs. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):636-641 (In Russ.).]
- Grainger R, Kim AHJ, Conway R, et al. COVID-19 in people with rheumatic diseases: risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Apr;18(4):191-204. doi: 10.1038/s41584-022-00755-x
- Ladani AP, Loganathan M, Danve A. Managing rheumatic diseases during COVID-19. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov;39(11):3245-3254. doi: 10.1007/s10067-020-05387-8.
- Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева УИ и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2023. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, Bagnenko SF, Baranov AA, et al. Interim Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). 2023]. <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=458540>
- Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance Steering Committee. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol*. 2020 May;2(5):e250-e253. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30095-3
- Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 2. *Arthritis Rheum*. 2020 Sep;72(9):e1-e12. doi: 10.1002/art.41437.
- Yang L, Xie X, Tu Z, et al. Correction: The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Aug 31;6(1):326. doi: 10.1038/s41392-021-00744-8.
- Акимова АА, Баншикова НЕ, Сизиков АЭ и др. Результаты 12-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2. Научно-практическая ревматология. 2023;61(1):25-33. [Akimova AA, Bانشchikova NE, Sizikov AE, et al. Results of a 12-week open-label, noninterventional study of the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic (review). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2023;61(1):25-33. (In Russ.).]
- Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2024;62(1):24-31. [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Risk factors for severe COVID-19 in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2024;62(1):24-31. (In Russ.).]
- Насонов ЕЛ. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2024;62(1):32-54.

- [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2024; 62(1):32-54. (In Russ.)].
14. 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.
15. 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.)].
16. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):37-56.
- [Baranov AA, Alexeeva EI, Bzarova TM, et al. Management protocol for patients with juvenile arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2013;12(1):37-56. (In Russ.)].
17. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 Sep; 80(9):1137-1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418.
18. MacKenna B, Kennedy NA, Mehrkar A, et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with immune-mediated inflammatory diseases and immune-modifying therapies: a nationwide cohort study in the OpenSAFELY platform. *Lancet Rheumatol*. 2022 Jul;4(7):e490-e506. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00098-4.
19. Derroncourt A, Schmidt J, Duhaut P, et al. COVID-19 in DMARD-treated patients with inflammatory rheumatic diseases: Insights from an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022 Feb;36(1):199-209. doi: 10.1111/fcp.12695.
20. Гома ТВ, Калягин АН, Рыжкова ОВ, Соловьева НС. Эффективность применения препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2):86-95.
- [Goma TV, Kalyagin AN, Ryzhkova OV, Soloveva NS. Efficacy of oloclizumab in treatment of COVID-19 patients. *Acta biomedica scientifica*. 2022;7(5-2):86-95. (In Russ.)].
21. Антонов ВН, Игнатова ГЛ, Прибыткова ОВ и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):148-154.
- [Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, et al. Experience of oloclizumab use in COVID-19 patients. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):148-154. (In Russ.)].
22. 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 Revmatologia*. 2021;59(3):239-254. (In Russ.)].
23. Shimamoto K, Ito T, Ozaki Y, et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1074-81. doi: 10.3899/jrheum.121389.
24. Berger CT, Reibholz-Chaves B, Recher M, et al. Serial IL-6 measurements in patients with tocilizumab-treated large-vessel vasculitis detect infections and may predict early relapses. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):1012-1014. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214704.
25. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):814-818. doi: 10.1002/jmv.25801. Epub 2020 Apr 15.
26. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Feb;51(1):219-229. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.005.
27. Омельченко ВО, Лetyagina EA, Королев МА, Пospelova TI. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите и его ассоциация с факторами сердечно-сосудистого риска. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019; 34(1):107-117.
- [Omelchenko VO, Letyagina EA, Korolev MA, Pospelova TI. Atherosclerotic lesion of carotid arteries in rheumatoid arthritis and its association with cardiovascular risk factors. *Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*. 2019;34(1):107-117. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.04.2024/15.05.2024/18.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН (проект № FWNR-2023-0009). 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 Institute of Clinical and Experimental Lymphology – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS state assignment (project № FWNR-2023-0009).

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.

Федорова А.В. <https://orcid.org/0009-0004-3285-0568>
Банщикова Н.Е. <https://orcid.org/0000-0003-0900-1600>
Сизиков А.Э. <https://orcid.org/0000-0002-7213-7482>
Муллагалиев А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5213-5658>
Лetyagina Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-6275-2924>
Акимова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1099-3256>
Ильина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8633-0662>

Курочкина Ю.Д. <https://orcid.org/0000-0002-7080-777X>
Убшаева Ю.Б. <https://orcid.org/0000-0001-6330-1044>
Омельченко В.О. <https://orcid.org/0000-0001-6606-7185>
Чумасова О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3797-6392>
Шкаруба Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-7676-6166>
Королев М.А. <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Эффективность и безопасность левалимаба при лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования HELIOS

Ли́ла А.М.^{1,2}, Гайдукова И.З.^{3,4}, Аношенкова О.Н.⁵, Банникова И.Г.⁶,
Виноградова И.Б.⁷, Гольдман М.Л.⁸, Давидьян С.Ю.⁹, Евстигнеева Л.П.¹⁰,
Епифанова О.Е.¹¹, Земерова Е.В.¹², Загребнева А.И.¹³, Иванова Л.В.¹⁴,
Карибова А.К.¹⁵, Меньшикова И.В.¹⁶, Мироненко О.Н.¹⁷, Михайлова М.П.⁷,
Никуленкова Н.Е.¹⁸, Патрикеева И.М.¹⁹, Плаксина Т.В.²⁰, Саввина Г.Р.²¹,
Самигуллина Р.Р.³, Саранцева Л.Е.⁴, Усачева Ю.В.²², Уханова О.П.²³,
Фатхуллина Г.Ф.²⁴, Чудинов А.Л.^{3,4}, Шафиева И.А.²⁵, Якупова С.П.²⁶

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; ⁴Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург; ⁵Медицинский центр «Максимум здоровья», Томск; ⁶БУ Ханты-Мансийского АО – Югры «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут; ⁷ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ⁸КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск; ⁹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹⁰ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; ¹¹ООО Медицинский центр «РевмаМед», Сыктывкар;

¹²БУ Ханты-Мансийского АО – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск;

¹³ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ¹⁴БУЗ Удмуртской республики «Республиканский клинико-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики», Ижевск; ¹⁵ГБУ Республики Дагестан «Городская клиническая больница», Махачкала; ¹⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва; ¹⁷Северо-Западный институт управления – филиал ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Санкт-Петербург; ¹⁸ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница», Владимир; ¹⁹ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ²⁰ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; ²¹ГБУ Республики Саха (Якутия) «Якутская республиканская клиническая больница», Якутск; ²²АО «Биокад», Санкт-Петербург; ²³ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь; ²⁴ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа; ²⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ²⁶ФГБОУ 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, ул. Кирочная, 41; ⁴Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяечская, 30А; ⁵Россия, 634021, Томск, просп. Фрунзе, 172/3; ⁶Россия, 628408, Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 2; ⁷Россия, 432063, Ульяновск, ул. III Интернационала, 7; ⁸Россия, 660123, Красноярск, ул. Инструментальная, 12; ⁹Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70; ¹⁰Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ¹¹Россия, 167031, Сыктывкар, ул. Клары Цеткин, 50; ¹²Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; ¹³Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3; ¹⁴Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 87Б; ¹⁵Россия, 367018, Махачкала, ул. Лаптиева, 89;

¹⁶Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ¹⁷Россия, 199178, Санкт-Петербург, Средний просп. Васильевского острова, 57/43А; ¹⁸Россия, 600023, Владимир, Судогодское шоссе, 41; ¹⁹Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, 55; ²⁰Россия, 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ²¹Россия, 677005, Якутск, ул. Стадухина, 81; ²²Россия, 198515, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, 34А; ²³Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310; ²⁴Россия, 450005, Уфа, ул. Достоевского, 132; ²⁵Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ²⁶Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Эффективность и безопасность левилимаба при лечении ревматоидного артрита (РА) подтверждены в контролируемых клинических исследованиях. В статье приведены результаты предварительного анализа данных неинтервенционного (наблюдательного) исследования левилимаба у пациентов с РА.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность левилимаба при лечении пациентов с РА в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. HELIOS является наблюдательным ретроспективно-проспективным многоцентровым исследованием удержания на терапии левилимабом и безопасности его применения у пациентов с РА в реальной клинической практике. Пациенты получали медицинскую помощь, включая препарат левилимаб, в соответствии с рутинной клинической практикой лечения РА и инструкцией по медицинскому применению препарата. Приведены результаты анализа эффективности и безопасности, выполненного через 12 и 24 нед после начала терапии левилимабом. Эффективность терапии изучали с помощью индексов DAS28-СРБ/СОЭ, SDAI, CDAI, оценки пациентом боли, усталости и утренней скованности по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм).

Результаты и обсуждение. С июня 2022 г. по ноябрь 2023 г. в исследование включено 524 пациента из 42 центров на территории Российской Федерации. Их средний возраст составил 53 года, большинство были женского пола (83,2%). После 12 и 24 нед терапии было зарегистрировано статистически значимое снижение индексов DAS28-СРБ/СОЭ, SDAI, CDAI, оценки пациентом боли, усталости и утренней скованности по ВАШ по сравнению с исходными значениями, независимо от предыдущего опыта лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или ингибиторами Янус-киназ (иЯК). Пациенты хорошо переносили левилимаб, наиболее часто регистрировались инфекции, изменения со стороны крови и лабораторные нарушения, характерные для ингибиторов рецептора интерлейкина 6.

Заключение. В условиях реальной клинической практики были показаны высокая эффективность и хорошая переносимость левилимаба у пациентов с РА при назначении его в качестве первого ГИБП и после переключения с других ГИБП или иЯК.

Ключевые слова: левилимаб; ревматоидный артрит; ингибитор рецептора интерлейкина 6.

Контакты: Александр Михайлович Ли́ла; amlila@mail.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ, Гайдукова ИЗ, Аношенкова ОН, Банникова ИГ, Виноградова ИБ, Гольдман МЛ, Давидьян СЮ, Евстигнеева ЛП, Епифанова ОЕ, Земерова ЕВ, Загребнева АИ, Иванова ЛВ, Карибова АК, Меньшикова ИВ, Мироненко ОН, Михайлова МП, Никуленкова НЕ, Патрикеева ИМ, Плаксина ТВ, Саввина ГР, Самигуллина РР, Саранцева ЛЕ, Усачева ЮВ, Уханова ОП, Фатхуллина ГФ, Чудинов АЛ, Шафиева ИА, Якупова СП. Эффективность и безопасность левилимаба при лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования HELIOS. Современная ревматология. 2024;18(3):32–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-32-43

Efficacy and safety of levilimab in the treatment of rheumatoid arthritis in real-life clinical practice: first results of the HELIOS observational study

Lila A.M.^{1,2}, Gaydukova I.Z.^{3,4}, Anoshenkova O.N.⁵, Bannikova I.G.⁶, Vinogradova I.B.⁷, Goldman M.L.⁸, Davidian S.Yu.⁹, Evstigneeva L.P.¹⁰, Epifanova O.E.¹¹, Zemerova E.V.¹², Zagrebneva A.I.¹³, Ivanova L.V.¹⁴, Karibova A.K.¹⁵, Menshikova I.V.¹⁶, Mironenko O.N.¹⁷, Mikhailova M.P.⁷, Nikulenkova N.E.¹⁸, Patrikeeva I.M.¹⁹, Plaksina T.V.²⁰, Savvina G.R.²¹, Samigullina R.R.³, Sarantseva L.E.⁴, Usacheva J.V.²², Ukhanova O.P.²³, Fatkhullina G.F.²⁴, Chudinov A.L.^{3,4}, Shafieva I.A.²⁵, Yakupova S.P.²⁶

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; ⁴Clinical Rheumatological Hospital №25, St. Petersburg; ⁵Medical Center “Maximum Zdorovya”, Tomsk; ⁶Surgut District Clinical Hospital, Surgut; ⁷Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ⁸Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20 named after I.S. Berzona, Krasnoyarsk; ⁹N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁰Sverdlovsk Clinical Regional Hospital №1, Yekaterinburg; ¹¹Medical Center “RevmaMed”, Syktyvkar; ¹²District Clinical Hospital of the Khanty-Mansiysk Autonomous District, Khanty-Mansiysk; ¹³City Hospital №52, Moscow Health Department, Moscow; ¹⁴Republican Clinical Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt

Republic, Izhevsk; ¹⁵City Clinical Hospital, Makhachkala; ¹⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ¹⁷Northwestern Institute of Management, brunch of the Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation, St. Petersburg; ¹⁸Regional Clinical Hospital, Vladimir; ¹⁹Regional Clinical Hospital №1, Tyumen; ²⁰Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod; ²¹Yakutsk Republican Clinical Hospital, Yakutsk; ²²JSC «BIOCAD», St. Petersburg; ²³Stavropol State Medical University Ministry of Health of Russia, Stavropol; ²⁴Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa; ²⁵Samara State Medical University Ministry of Health of Russia, Samara; ²⁶Kazan 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; ⁴30A, Bolshaya Pod'yacheskaya Street, St. Petersburg 190068, Russia; ⁵172/3, Frunze Prospect, Tomsk 634021, Russia; ⁶24, Energetikov Street, Build. 2, Surgut 628408, Russia; ⁷7, III Internatsionala Street, Ulyanovsk 432063, Russia; ⁸12, Instrumentalnaya Street, Krasnoyarsk 660123, Russia; ⁹70, Nizhnyaya Pervomayskaya Street, Moscow 105203, Russia; ¹⁰185, Volgogradskaya Street, Yekaterinburg 620102, Russia; ¹¹50, Klary Zetkin Street, Syktyvkar 167031, Russia; ¹²40, Kalinina Street, Khanty-Mansiysk 628011, Russia; ¹³3, Pekhotnaya Street, Moscow 123182, Russia; ¹⁴87Б, Linin Street, Izhevsk 426009, Russia; ¹⁵89, Laptieva Street, Makhachkala 367018, Russia; ¹⁶8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119992, Russia; ¹⁷57/43A, Sredniy Prospect of Vasilyevsky Ostrov, St. Petersburg 199178, Russia; ¹⁸41, Sudogodskoye Shosse, Vladimir 600023, Russia; ¹⁹55, Kotovskogo Street, Tyumen 625023, Russia; ²⁰190, Rodionova Street, Nizhny Novgorod 603093, Russia; ²¹81, Staduhina Street, Yakutsk 677005, Russia; ²²13A, Svyazi Street, settlement of Strelna, St. Petersburg 198515, Russia; ²³310, Mira Street, Stavropol 355017, Russia; ²⁴132, Dostoevsky Street, Ufa 450005, Russia; ²⁵89, Chapaevskaya Street, Samara 443099, Russia; ²⁶49, Butlerov Street, Kazan, 420012, Russia

The efficacy and safety of levilimab (LVL) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) has been confirmed in controlled clinical trials. This article presents the results of a preliminary analysis of a non-interventional observational study of LVL in RA patients.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of LVL in the treatment of patients with RA in real-world clinical practice.

Materials and methods. The HELIOS study is a retrospective-prospective, multicenter, non-interventional study of retention rate of LVL therapy and the safety of LVL in patients with RA in real-world clinical practice. Patients received medical care, including LVL, according to routine clinical practice for the treatment of RA and Russian instructions for medical use of the drug. This article presents the results of an analysis of the efficacy and safety of LVL after 12 and 24 weeks of treatment. Efficacy was assessed using the DAS28-CRP/ESR, SDAI, CDAI and patient assessment of pain, fatigue and morning stiffness according to VAS (0–100 mm).

Results and discussion. 524 patients from 42 medical centers in the Russian Federation were enrolled in the study from June 2022 to November 2023. The majority of patients were female (83.2%) and the mean age of patients was 53 years. A statistically significant decrease in DAS28-CRP/ESR, SDAI, CDAI, patient assessment of pain, fatigue and morning stiffness (VAS) was observed after 12 and 24 weeks of treatment, regardless of previous treatment with biologics or Jak inhibitors (JAKi). LVL was well tolerated by patients, the most frequently reported adverse events were infections, changes in peripheral blood and laboratory abnormalities characteristic of treatment with IL-6R inhibitors.

Conclusion. In real-world clinical practice, LVL has been shown to be highly effective and well tolerated in patients with RA when prescribed as the first biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) and after switching from other bDMARDs or JAKi.

Keywords: levilimab; rheumatoid arthritis; interleukin-6 receptor inhibitor.

Contact: Alexander Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM, Gaydukova IZ, Anoshenkova ON, Bannikova IG, Vinogradova IB, Goldman ML, Davidian SYu, Evstigneeva LP, Epi-fanov OE, Zemerova EV, Zagrebneva AI, Ivanova LV, Karibova AK, Menshikova IV, Mironenko ON, Mikhailova MP, Nikulenkova NE, Patrikeeva IM, Plaksina TV, Savvina GR, Samigullina RR, Sarantseva LE, Usacheva JV, Ukhanova OP, Fatkhullina GF, Chudinov AL, Shafieva IA, Yakupova SP. Efficacy and safety of levilimab in the treatment of rheumatoid arthritis in real-life clinical practice: first results of the HELIOS observational study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):32–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-32-43

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2].

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР) по лечению пациентов с РА, терапию генно-ин-

женерными биологическими препаратами (ГИБП) или таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами следует назначать в случае недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности РА не менее 3 мес) и/или плохой переносимости метотрексата (МТ) в виде монотерапии или в комбинации с другими стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [3]. Учитывая ключевую роль интерлейкина (ИЛ) 6

в развитии локального и системного воспаления при РА, а также непосредственное влияние этого цитокина на внутренние органы с развитием системных проявлений РА (анемия, лихорадка, депрессия и др.), подавление активности ИЛ6 на протяжении многих лет с хорошим эффектом применяется в лечении пациентов с РА [4, 5].

Левелимаб – оригинальный ингибитор рецептора ИЛ6 (иИЛ6р) человека (специфически связывает мембранный и растворимый рецептор ИЛ6), разработанный компанией АО «БИОКАД» (Россия). Клиническая эффективность и безопасность левелимаба при лечении пациентов с активным РА подтверждена в ходе многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований фазы II (BCD-089-2/AURORA) и III (BCD-089-3/SOLAR) [6–8].

Данные реальной клинической практики вносят важный вклад в доказательную базу лекарственных препаратов и позволяют получать дополнительную информацию об их эффективности и безопасности при использовании в максимально широкой популяции пациентов, в том числе с различным лекарственным анамнезом и наличием коморбидной патологии. В настоящей статье приведены результаты предварительного анализа данных неинтервенционного (наблюдательного) исследования левелимаба у пациентов с РА (BCD-089-NIS-01/HELIOS).

Цель исследования – оценка удержания на терапии и безопасности левелимаба у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики. Задачей данного промежуточного анализа является изучение эффективности и безопасности левелимаба в течение 6 мес после начала терапии.

Материал и методы

Дизайн исследования. HELIOS (BCD-089-NIS-01) представляет собой ретроспективно-проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование. На момент подго-

товки данной статьи набор пациентов на территории Российской Федерации продолжается. Анализ проводился в популяции больных, включенных в исследование с июня 2022 г. по ноябрь 2023 г. в 42 центрах. Исследование HELIOS является наблюдательным, поэтому составление протокола лечения или предписаний по ведению пациентов не предусмотрено. Пациенты получали медицинскую помощь, включая левелимаб, в соответствии с рутинной клинической практикой лечения РА и инструкцией по медицинскому применению препарата. Всем пациентам терапия левелимабом была назначена до включения в исследование, поэтому данные анамнеза и клинического обследования для визита 1 вносились ретроспективно, на основании медицинской документации, последующие визиты проходили в рамках проспективного наблюдения (рис. 1).

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и национального стандарта «Надлежащая клиническая практика». Исследование одобрено независимым этическим комитетом и локальными этическими комитетами. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты. В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагнозом РА, соответствовавшим критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [9], которым левелимаб был назначен в условиях реальной клинической практики, при этом пациенты должны были получить не менее 1 введения препарата до включения в исследование и использовать препарат не более 12 нед. Согласно протоколу исследования, наблюдение за каждым пациентом планируется осуществлять в течение 104 нед начиная с 1 введения левелимаба. Больных включали при наличии ретроспективных данных о показателях активности РА (индексы DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ – индексы оценки активности РА с учетом значений СРБ или СОЭ) и прове-



Рис. 1. Дизайн исследования BCD-089-NIS-01/HELIOS
 Fig. 1. BCD-089-NIS-01/HELIOS study design

Таблица 1. Распределение пациентов по визитам (n=524), n (%)
Table 1. Distribution of patients by visit (n=524), n (%)

Показатель	Значение
Включено в исследование (скринировано)	524 (100)
Выбыли на этапе скрининга	0
Включено в анализ безопасности	524 (100)
Включено в анализ эффективности, из них:	305 (58,2)
завершили визит 2 (неделя 12 терапии)	305 (58,2)
завершили визит 3 (неделя 24 терапии)	204 (38,9)
Преждевременно выбыли (до визита 3), в том числе по причине:	5 (1,0)
отзыв информированного согласия	4 (0,8)
НЯ	1 (0,2)

денном скрининге на инфекции перед назначением леволимаба (скрининг на туберкулез, ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С). При отборе в исследование не было ограничений по предшествующей и сопутствующей терапии РА. Пациенты, включенные в исследование, получали медицинскую помощь в соответствии с рутинной клинической практикой лечения РА в конкретном центре. Не было ограничений по сопутствующей патологии, участие пациента в исследовании не влияло на характер и объем терапии сопутствующих заболеваний.

Оценка эффективности и безопасности. Для анализа эффективности использовались индексы DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), оценка пациентом боли, усталости и утренней скованности по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм). Оценка безопасности проводилась по общей частоте возникновения нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), частоте случаев досрочного выбывания по причинам безопасности. Регистрировались только неблагоприятные реакции (НР, т. е. НЯ с возможной, вероятной и определенной степенью связи с терапией, по мнению врача) и НЯ с сомнительной степенью связи с терапией. В данной статье приведены результаты анализа эффективности леволимаба через 12 и 24 нед после начала терапии, т. е. у пациентов, завершивших визиты 2 и 3 исследования соответственно. Оценка безопасности осуществлялась с момента включения во всей популяции пациентов, отобранных в исследование ко времени проведения анализа. Данное исследование является наблюдательным, поэтому объем и сроки лабораторного и инструментального обследования носили рекомендательный характер и применялись в зависимости от конкретной клинической ситуации по решению лечащего врача. В связи с коротким сроком наблюдения на данном этапе оценка удержания на терапии не проводилась.

Статистический анализ. Анализ включал всех пациентов, вошедших в исследование до ноября 2023 г. Основные демографические и исходные клинико-лабораторные показатели, а также данные о предшествующей терапии РА представлены с помощью методов описательной статистики. Для количественных показателей приведены среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ), для категориальных – количество наблюдений в категории (n) и его доля в процентах от общего числа наблюдений без пропусков (N).

Таблица 2. Характеристика больных
Table 2. Characteristics of patients

Показатель	Значение
Демографические данные и анамнез (N=524):	
женский пол, n (%)	436 (83,2)
возраст, годы, M \pm σ	53,2 \pm 13,1
ИМТ, M \pm σ	26,6 \pm 15,3
длительность РА с момента появления первых симптомов, годы, M \pm σ	10,5 \pm 8,5
длительность РА с момента установления \ диагноза, годы, M \pm σ	8,3 \pm 7,5
РФ+, n (%)	440 (84,0)
АЦЦП+ (N=494), n (%)	417 (84,4)
Системные проявления РА (N=524), n (%), в том числе:	
амиотрофия	2 (0,4)
анемия	47 (9,0)
генерализованная миопатия	1 (0,2)
интерстициальное заболевание легких	7 (1,3)
кератит	1 (0,2)
ливедо	4 (0,8)
лимфаденопатия	2 (0,4)
лихорадка	2 (0,4)
невропатия	6 (1,1)
нодулез	1 (0,2)
перикардит	3 (0,6)
полиневропатия	9 (1,7)
ревматоидные узелки	54 (10,3)
синдром Рейно	3 (0,6)
синдром Шегрена	45 (8,6)
склерит	1 (0,2)
субфебрилитет	1 (0,2)
эписклерит	1 (0,2)
язвенно-некротический васкулит	1 (0,2)
другое	0 (0,0)
Отсутствуют	381 (72,7)
Осложнения РА (N=524), n (%), в том числе:	
атеросклероз	1 (0,2)
вторичный амилоидоз	5 (1,0)
вторичный ОА	166 (31,7)
остеонекроз	5 (1,0)
синдром запястного канала	2 (0,4)
синдром сдавления локтевого нерва	2 (0,4)
системный остеопороз	62 (11,8)
другое*	3 (0,6)
Отсутствуют	336 (64,1)
DAS28-СОЭ (N=521), M \pm σ	5,3 \pm 1,4
DAS28-СРБ (N=521), M \pm σ	5,1 \pm 1,3
SDAI (N=377), M \pm σ	31,2 \pm 15,4
CDAI (N=377), M \pm σ	29,4 \pm 14,2
СРБ (N=407), мг/л, M \pm σ	18,25 \pm 23,6
Сопутствующая терапия БПВП (N=417), n (%), в том числе:	
MT	199 (47,7)
ЛЕФ	127 (30,5)
ССЗ	42 (10,1)
ГКХ	14 (3,4)
Не проводилась	75 (18,0)
Доза MT, мг, M \pm σ	16,1 \pm 5,0
Сопутствующая терапия ГК (N=417), n (%)	
Доза ГК в пересчете на преднизолон, мг, M \pm σ	7,6 \pm 3,9

Показатель	Значение
Предшествующее лечение ГИБП и/или иЯК (N=417), n (%)	44 (10,6)
Предшествующее лечение ГИБП (N=417), n (%)	40 (9,6)
в том числе:	
1 ГИБП	24 (5,8)
2 ГИБП	16 (3,8)
Предшествующие курсы ГИБП по классам (N=67):, n (%)	
блокатор костимуляции Т-лимфоцитов	6 (9,0)
ингибитор CD20	18 (26,9)
иИЛ6Р/иИЛ6	27 (40,3)
иФНОα	16 (23,9)
Причины отмены ГИБП (N=67), n (%):	
первичная неэффективность	27 (40,3)
отсутствие препарата	21 (31,3)
вторичная неэффективность	9 (13,4)
НЯ	8 (11,9)
нерегулярный прием	1 (1,5)
ремиссия	1 (1,5)
Предшествующая терапия иЯК (N=417), n (%)	12 (2,9)
Причины отмены иЯК (N=13), n (%):	
первичная неэффективность	10 (76,9)
отсутствие препарата	2 (15,4)
НЯ	1 (7,7)
Сопутствующие заболевания (N=403), n (%)	
Минимум 1 сопутствующее заболевание,	223 (55,3)
в том числе:	
ГБ	113 (28,0)
ИБС	19 (4,7)
СД 1-го типа	1 (0,2)
СД 2-го типа	25 (6,2)
ОП	17 (4,2)
другие заболевания суставов и позвоночника	15 (3,7)
дивертикулез	2 (0,5)
хроническая болезнь почек	1 (0,2)
онкологическое заболевание в анамнезе	6 (1,5)

Примечание. N – количество наблюдений (пациентов или курсов терапии) с наличием данных для анализа; n – количество наблюдений (пациентов или курсов терапии) в соответствующей категории. ИМТ – индекс массы тела; ЛЕФ – лефлуномид; ССЗ – сульфасалазин; ГКХ – гидроксихлорохин; ГК – глюкокортикоиды; иИЛ6 – ингибитор интерлейкина 6; иФНОα – ингибитор фактора некроза опухоли α; ОА – остеоартрит; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ОП – остеопороз.

*В единичных случаях регистрировались гигромы в области лучезапястных суставов, кисты Бейкера, тендовагинит сухожилия разгибателя пальцев левой кисти.

Для оценки динамики DAS28-COЭ, DAS28-CPБ, CDAI, SDAI, боли, скованности и усталости по ВАШ на момент визитов 2 и 3 по сравнению со скринингом (визит 1, неделя 0) использованы линейные смешанные модели для зависимости значения соответствующего показателя от номера визита со случайной константой для каждого пациента. Результаты представлены в виде оценки среднего изменения показателя к визитам 2 и 3 по сравнению со скринингом с 95% доверительным интервалом (ДИ) и значением *p* теста Стьюдента для коэффициента модели при соответствующем визите. Для оценки среднего изменения показателя в отдельных группах и его сравнения между группами использовалась аналогичная модель с дополнительной переменной для

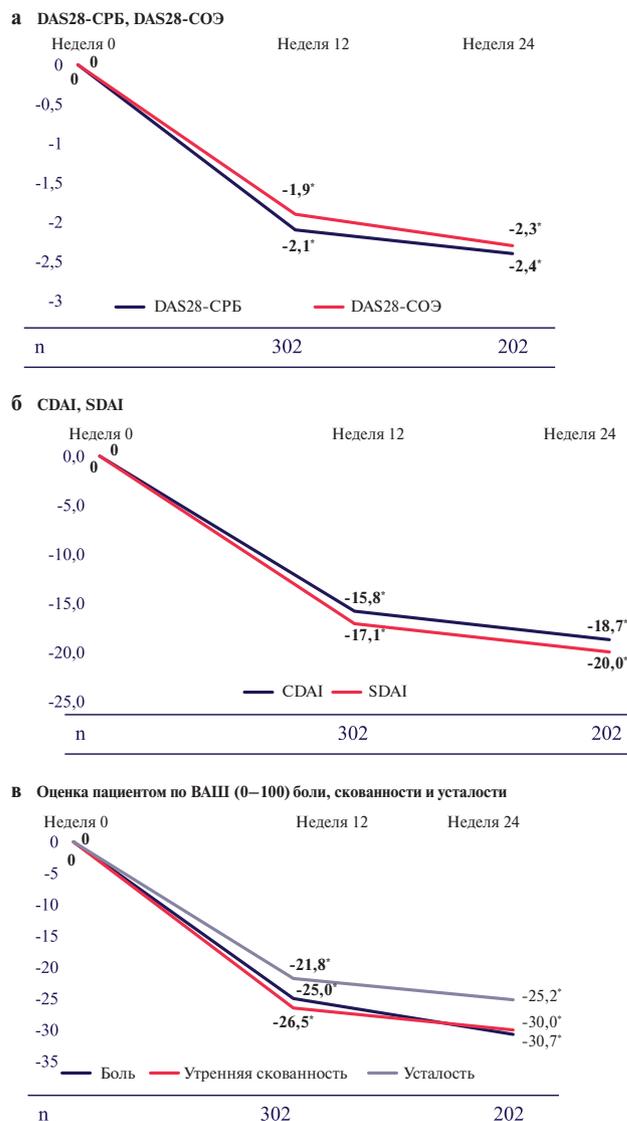


Рис. 2. Динамика DAS28-CPБ, DAS28-COЭ (а), SDAI и CDAI (б), оценки пациентом боли, скованности и усталости по ВАШ (в), баллы, средние значения. * – *p* < 0,001 по сравнению с исходным значением

Fig. 2. Dynamics of DAS28-CRP, DAS28-ESR (a), SDAI and CDAI (b), patient's assessments of pain, stiffness and fatigue according to VAS (c), points, mean values. * – *p* < 0.001 compared to baseline

группы и эффектом ее пересечения с переменной для номера визита. Поскольку данный анализ является предварительным, для сохранения уровня ошибки первого рода для всего исследования в целом на уровне 0,05, установленном в протоколе, на этапах предварительного и промежуточного анализов пороговый уровень значимости был скорректирован в соответствии с поправкой Haybittle–Peto и установлен на уровне 0,001 [10].

Результаты

Популяция. С июня 2022 г. по ноябрь 2023 г. в исследование включено 524 пациента в 42 центрах на территории Российской Федерации. На момент подготовки настоящей статьи ис-

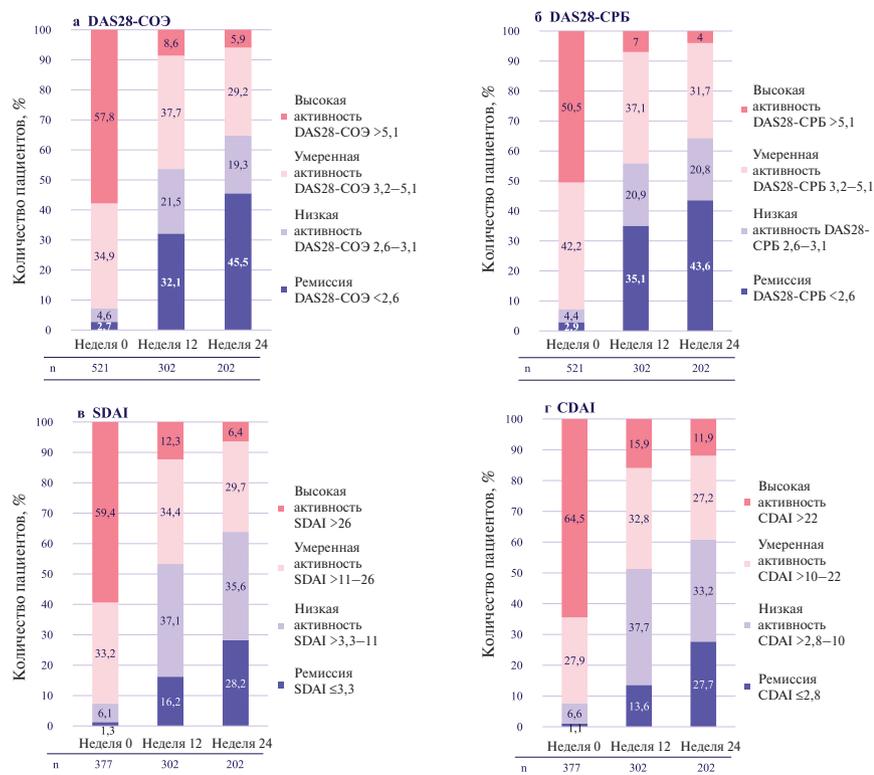


Рис. 3. Динамика активности РА по индексам DAS28-СОЭ (а), DAS28-СРБ (б), SDAI (в), CDAI (г)

Fig. 3. Dynamics of RA activity according to the indices DAS28-ESR (a), DAS28-CRP (b), SDAI (c), CDAI (d)

выбыли из исследования 5 из 524 пациентов (табл. 1). Наиболее частой причиной досрочного прекращения участия в исследовании был отзыв информированного согласия, 1 пациент выбыл по причине НЯ.

Большинство пациентов были женского пола (83,2%), средний возраст составил 53 года, средняя длительность заболевания – 8,3 года с момента установления диагноза. Большинство больных были позитивны по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). У трети пациентов обнаружены системные проявления, наиболее часто встречались ревматоидные узелки (10,3%), анемия (9,0%), синдром Шегрена (8,6%).

Большинство пациентов получали левелимаб в комбинации с БПВП и 18% – монотерапию левелимабом. Ранее использовали ГИБП и/или ингибиторы Янус-киназ (иЯК) 44 больных (табл. 2). Учитывая, что некоторые пациенты имели опыт применения двух и более препаратов, общее число предшествующих курсов ГИБП составило 67, иЯК – 13. Первичная или вторичная неэффективность была наиболее частой причиной отмены ГИБП (53,7%) и иЯК (77%).

Эффективность. Уже после 3 месяцев терапии левелимабом отмечено статистически значимое снижение индексов активности DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, SDAI, CDAI. Выраженность боли, утренней скованности и усталости также статистически значимо уменьшалась через 12 и 24 нед по сравнению с исходными значениями (рис. 2). Средние значения СРБ соответствовали

следование продолжается. Оценка эффективности проводилась у пациентов, имевших данные хотя бы по одному показателю эффективности ко времени скрининга и визита 2 (неделя 12 терапии) и/или 3 (неделя 24 терапии). Профиль безопасности оценивался у всех включенных в исследование пациентов. На протяжении анализируемого периода досрочно

следование продолжается. Оценка эффективности проводилась у пациентов, имевших данные хотя бы по одному показателю эффективности ко времени скрининга и визита 2 (неделя 12 терапии) и/или 3 (неделя 24 терапии). Профиль безопасности оценивался у всех включенных в исследование пациентов. На протяжении анализируемого периода досрочно

Таблица 3. Изменение индексов активности РА в подгруппах монотерапии левелимабом и комбинированной терапии левелимабом и БПВП
Table 3. Changes in RA activity indices in the subgroups with levilimab monotherapy and combination therapy with levilimab and DMARDs

Показатель		Неделя 12		Неделя 24	
		монотерапия левелимабом	левелимаб + БПВП	монотерапия левелимабом	левелимаб + БПВП
ΔDAS28-СОЭ	N	47	255	30	172
	M	-2,50	-2,00	-2,69	-2,36
	95% ДИ	-2,94; -2,07	-2,20; -1,79	-3,21; -2,16	-2,60; -2,13
ΔDAS28-СРБ	N	47	255	30	172
	M	-2,40	-1,80	-2,58	-2,16
	95% ДИ	-2,79; -2,00	-1,98; -1,62	-3,05; -2,11	-2,38; -1,95
ΔCDAI	N	38	167	24	102
	M	-19,14	-14,72	-20,79	-17,82
	95% ДИ	-22,84; -15,44	-16,54; -12,90	-25,20; -16,37	-19,91; -15,74
ΔSDAI	N	38	167	24	102
	M	-20,49	-15,96	-22,00	-19,06
	95% ДИ	-24,41; -16,56	-17,90; -14,03	-26,69; -17,32	-21,27; -16,84

Примечание. Здесь и в табл. 4: Δ – изменение показателя (разница между значением на момент визита 2 или 3 и на момент скрининга); N – количество пациентов с данными по соответствующему показателю на момент соответствующего визита; M – среднее; p – значимость различий по сравнению со скринингом. Пороговый уровень значимости, принятый на этапе промежуточного анализа, составляет 0,001 (в соответствии с поправкой Haybittle–Peto); p<0,001 для всех случаев.

Таблица 4. Изменение индексов активности РА в подгруппах пациентов, получавших левилимаб в качестве первого ГИБП, и у пациентов с опытом лечения другими ГИБП или иЯК
 Table 4. Changes in RA activity indices in the subgroups of patients who received levilimab as the first bDMARD and in patients with experience of treatment with other bDMARDs or JAKi

Показатель		Неделя 12		Неделя 24	
		без опыта	ГИБП и/или иЯК	без опыта	ГИБП и/или иЯК
ΔDAS28-СОЭ	N	259	37	167	34
	M	-2,08	-1,82	-2,50	-1,77
	95% ДИ	-2,27; -1,88	-2,35; -1,29	-2,73; -2,27	-2,32; -1,22
ΔDAS28-СРБ	N	259	37	167	34
	M	-1,90	-1,61	-2,31	-1,63
	95% ДИ	-2,08; -1,73	-2,09; -1,14	-2,51; -2,10	-2,12; -1,14
ΔCDAI	N	172	28	100	25
	M	-15,48	-13,15	-18,94	-13,45
	95% ДИ	-17,21; -13,75	-17,68; -8,62	-20,96; -16,93	-18,12; -8,78
ΔSDAI	N	172	28	100	25
	M	-16,80	-13,65	-20,27	-13,82
	95% ДИ	-18,63; -14,97	-18,43; -8,86	-22,40; -18,14	-18,76; -8,89

норме уже на неделе 12 и оставались стабильными к неделе 24 (3,3 и 3,7 мг/л соответственно).

На момент начала терапии левилимабом подавляющее большинство пациентов имели высокую или умеренную активность РА по DAS28, после 12 нед лечения у трети пациентов зафиксирована ремиссия, а через 24 нед у большинства больных – ремиссия или низкая активность заболевания (рис. 3).

В подгруппах пациентов, получавших левилимаб в виде монотерапии и в комбинации с БПВП, отмечалось снижение индексов активности РА, при этом в обеих подгруппах снижение индексов было статистически значимым по сравнению с исходными значениями (табл. 3). Анализ в подгруппах показал, что статистически значимое снижение индексов активности РА наблюдалось у пациентов, как получавших левилимаб в качестве первого ГИБП, так и имевших опыт лечения другими ГИБП или иЯК (табл. 4).

Количество пациентов, достигших ремиссии или низкой активности РА по DAS28-СРБ и CDAI, было сопоставимым в подгруппах пациентов с разным лекарственным анамнезом, а также при назначении левилимаба в виде монотерапии или в комбинации с БПВП (рис. 4).

Дополнительно была проанализирована эффективность левилимаба после переключения с разных ГИБП или иЯК. На момент назначения левилимаба большинство пациентов имели высокую или умеренную активность РА по DAS28-СРБ: 4 (80%) из 5 после переключения с иФНОα, 16 (80%) из 20 после переключения с иИЛ6р/иИЛ6, 11 (91,7%) из 12 после переключения с ритуксимаба, 3 (100%) после переключения с абатацепта и 4 (100%) после переключения с иЯК. После недели 24 ремиссии по DAS28-СРБ достигли 4 (57,1%) из 7 пациентов, получавших до назначения левилимаба ритуксимаб, 2 (50,0%) из 4 – иФНОα, 8 (44,4%) из 18 – иИЛ6р/иИЛ6, 1 (33,3%) из 3 – иЯК. Два пациента, ранее находившихся на терапии абатацептом, завершили 24 нед терапии, у одного из них достигнута умеренная активность РА по DAS28-СРБ, у второго сохранялась высокая активность.

Безопасность. Общее число пациентов, включенных в анализ безопасности, составило 524. На протяжении анализируемого периода хотя бы одна НР была зарегистрирована

у 50 (9,5%) из них. Данные о частоте и характере НР представлены в табл. 5.

На протяжении исследования была выявлена 1 (0,2%) НР, отвечающая критериям серьезности: флегмона поясничной области, 3-й степени тяжести, критерий серьезности – госпитализация. На фоне антибактериальной терапии достигнуто улучшение состояния, пациент продолжил участие в исследовании.

Наиболее часто регистрируемые НР включали инфекции, изменения со стороны крови и лабораторные нарушения, характерные для класса иИЛ6р. Все зарегистрированные НР были 1-й или 2-й степени тяжести, за исключением 1 СНЯ (упомянутого выше), которое имело 3-й степень тяжести. Латентная туберкулезная инфекция была зарегистрирована на основании результатов Диаскинтеста у 2 пациентов, они осмотрены врачом-фтизиатром, по рекомендации которого была назначена профилактическая терапия, лечение левилимабом продолжено. Досрочно прекратил участие в исследовании из-за НР 1 пациент в связи с развитием аллергического дерматита 1-й степени тяжести.

Обсуждение. Представленные данные промежуточного анализа неинтервенционного исследования HELIOS демонстрируют высокую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности левилимаба при лечении пациентов с РА в условиях реальной клинической практики.

Левилимаб назначался пациентам как с серопозитивным, так и серонегативным РА, у части из них отмечались системные проявления и осложнения, которые могут быть обусловлены гиперпродукцией ИЛ6 (анемия, лихорадка, вторичный амилоидоз). К началу терапии левилимабом у большинства пациентов была высокая активность РА, после 24 нед лечения 45,5% пациентов достигли ремиссии, 19,3% – низкой активности РА по DAS28-СОЭ. Полученные данные коррелируют с результатами клинического исследования SOLAR, в котором у 42,2% пациентов в группе левилимаба на 24-й неделе лечения наступила ремиссия (DAS28-СОЭ) [7]. Согласно клиническим рекомендациям АРР, целью лечения РА должно быть достижение ремиссии или низкой активности заболевания, в текущем исследовании суммарно 64,8% пациентов после 24 нед терапии достигли этой цели – ремиссии или низкой активности РА по DAS28-СОЭ.

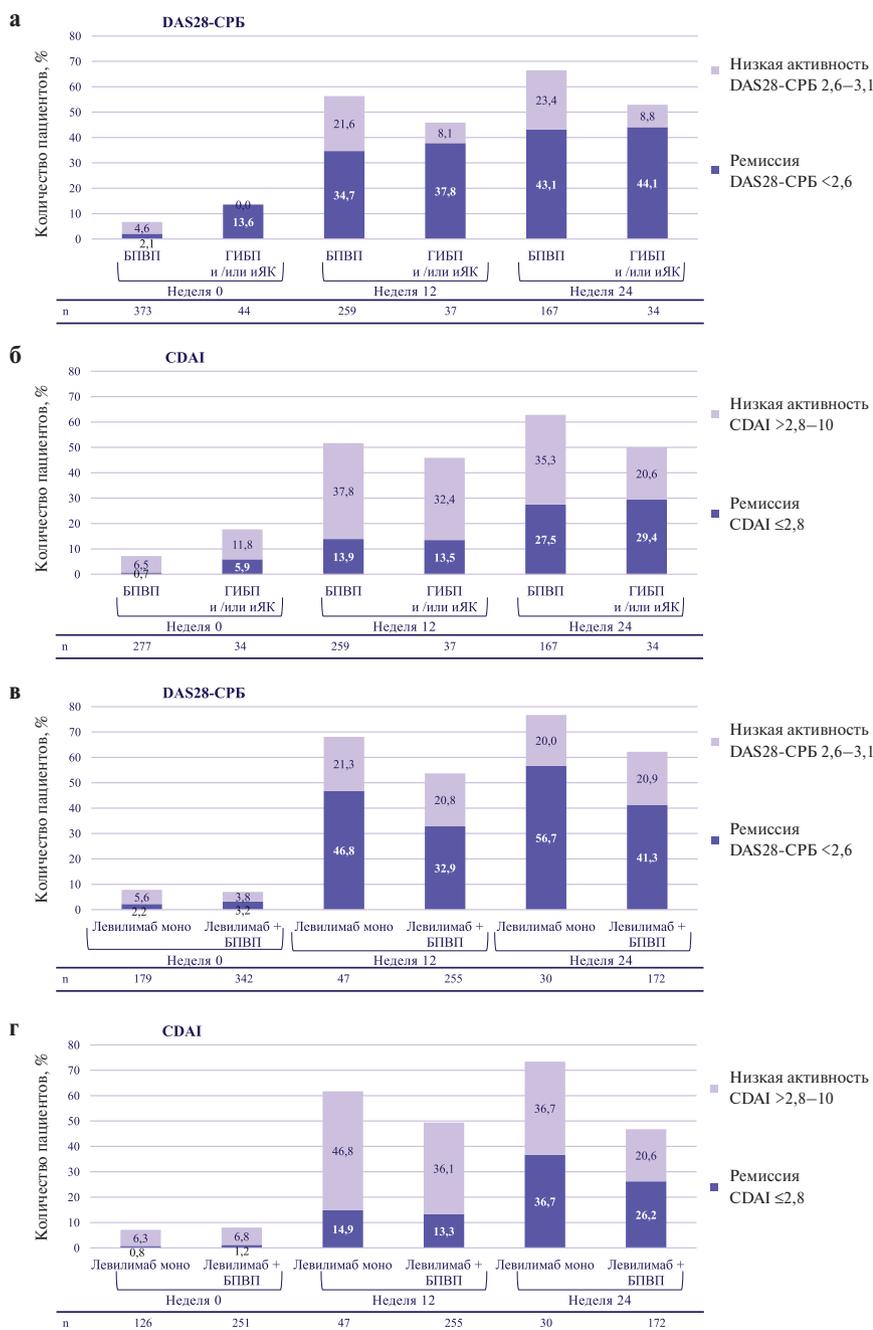


Рис. 4. Количество пациентов, достигших низкой активности и ремиссии РА по DAS28-CRP и CDAI, в подгруппах с разным лекарственным анамнезом (а, б), а также на фоне монотерапии левелимабом и комбинированной терапии левелимабом и БПВП (в, г)

Fig. 4. Number of patients who achieved low activity and remission of RA according to DAS28-CRP and CDAI in subgroups with different drug histories (a, b) and versus levilimab monotherapy and combination therapy with levilimab and DMARDs (c, d)

и в комбинации с БПВП как в клинических исследованиях [11, 12], так и в реальной клинической практике [13, 14], поэтому, согласно клиническим рекомендациям, именно этот класс препаратов следует выбирать для монотерапии ГИБП у пациентов с непереносимостью БПВП [3].

Ранее были опубликованы данные ретроспективного анализа эффективности левелимаба при лечении РА в условиях реальной клинической практики, в котором монотерапию этим препаратом получали 17,3% пациентов. В этой работе у пациентов на фоне высокой эффективности терапии левелимабом были уменьшены число или дозы сопутствующих БПВП, а у 28% больных, у которых наблюдалась плохая переносимость БПВП, они были успешно отменены и продолжена монотерапия левелимабом [15]. В исследовании HELIOS оценивалась эффективность левелимаба у пациентов, получавших его в виде монотерапии и в комбинации с БПВП, в обеих подгруппах зарегистрировано статистически значимое снижение индексов активности DAS28-COЭ/CRP, CDAI и SDAI на неделях 12 и 24.

В клиническом исследовании III фазы SOLAR была доказана эффективность левелимаба у пациентов, не ответивших на терапию МТ, при этом подавляющее большинство из них (97%) получали левелимаб в качестве первого ГИБП [7]. Результаты исследования HELIOS продемонстрировали эффективность левелимаба у пациентов, резистентных к терапии одним или несколькими ГИБП или иЯК: 52,8 и 50,0% больных достигли соответственно ремиссии или низкой активности РА по DAS28 и CDAI после 6 мес лечения. Известно, что у большинства пациентов эффект наблюдается при первичном назначении ГИБП, после неудачного применения одного ГИБП эффективность следующего снижается [16]. В основном в исследованиях оценивается эффективность ГИБП после неудачного применения иФНОα. В наблюдательном исследовании можно проанализировать эффективность и безопасность терапии в более широкой популяции пациентов, в том числе с разнообразным лекарственным анамнезом. В исследовании HELIOS включали пациентов с опытом применения не только иФНОα, но и препаратов других классов, в том числе иИЛ6р/иИЛ6 и ритуксимаба, при этом через 6 мес терапии частота ремиссии (DAS28) после переключения с ритуксимаба, иФНОα или иИЛ6р/иИЛ6 была сходной – примерно 50%.

В отличие от клинического исследования SOLAR, в котором все пациенты получали терапию левелимабом в комбинации с МТ, в реальной клинической практике врач может принять решение о назначении левелимаба в виде монотерапии в связи с непереносимостью МТ или других БПВП. Известно, что иИЛ6р (тоцилизумаб и сарилумаб) показали схожую эффективность в лечении РА при назначении в виде монотерапии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Профиль безопасности левелимаба в целом соответствовал данным, полученным в клинических исследованиях. Наиболее часто встречались НР, характерные для иИЛ6р: лейкопения, нейтропения, повышение уровня трансаминаз, инфекции. В нашем наблюдательном исследовании не было ограничений по наличию сопутствующих заболеваний у пациентов, в отличие от более строгих критериев отбора в клинических испытаниях. Наблюдение за пациентами с различными сопутствующими заболеваниями позволит получить релевантные для реальной клинической практики данные о профиле безопасности левелимаба.

Ограничением настоящей работы было отсутствие строгого мониторинга данных, который не предусмотрен при проведении наблюдательных исследований, что должно учитываться при интерпретации полученных результатов. В соответствии с рутинной клинической практикой исследование подразумевало меньшее число визитов (на неделях 12 и 24), чем в рандомизированных клинических исследованиях. Промежуточный анализ данных не включал оценку более редкого режима введения левелимаба при достижении ремиссии РА в связи с коротким периодом наблюдения.

Заключение. В исследовании HELIOS получены первые результаты, характеризующие эффективность и безопасность левелимаба у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики. Левелимаб продемонстрировал эффективность и в виде монотерапии, и в комбинации с БПВП, а также у пациентов, резистентных к предшествующей терапии ГИБП или иЯК. На протяжении всего наблюдения профиль безопасности левелимаба оставался благоприятным, в том числе у пациентов с сопутствующей патологией.

Таблица 5. НР у пациентов, получавших левелимаб (N=524), n (%)
Table 5. Adverse events in patients treated with levilimab (N=524), n (%)

Показатель	Степень тяжести	Значение
НР, в том числе серьезные		
		50 (9,5)
Серьезные НР		
		1 (0,2)
Инфекции:		
инфекция дыхательных путей	1–2	11 (2,1)
герпес (оральный, простой)	1–2	3 (0,6)
инфекция мочевыводящих путей	1–2	2 (0,4)
латентный туберкулез	1	2 (0,4)
флегмона	3	1 (0,2)
фурункул	1	1 (0,2)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:		
лейкопения	1	9 (1,7)
нейтропения	1	4 (0,7)
тромбоцитопения	1	1 (0,2)
Нарушения со стороны нервной системы:		
головная боль	1	2 (0,4)
гипестезия	1	1 (0,2)
сомноленность	1	2 (0,4)
Нарушения со стороны сосудов:		
повышение АД	1–2	3 (0,6)
Желудочно-кишечные нарушения:		
диарея	1	1 (0,2)
тошнота	1	1 (0,2)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:		
лекарственный гепатит	2	1 (0,2)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:		
псориаз	1	1 (0,2)
сыпь	1	1 (0,2)
сухая кожа	1	1 (0,2)
аллергический дерматит	1	1 (0,2)
алопеция	1	2 (0,4)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:		
мышечная слабость	1	1 (0,2)
Нарушения со стороны репродуктивной системы:		
изменение менструального цикла	1	1 (0,2)
Общие нарушения и реакции в месте введения:		
отек	1	1 (0,2)
реакция в месте введения	1	2 (0,4)
астения	1	1 (0,2)
Нарушения метаболизма и питания:		
дислипидемия	1	2 (0,4)
гиперхолестеринемия	1–2	5 (0,9)
Лабораторные и инструментальные данные:		
повышение уровня трансаминаз	1–2	12 (2,2)
Примечание. АД – артериальное давление.		

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. Rheu-

matoid arthritis: problems of remission and resistance to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263–71. (In Russ.)].
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22; 388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/

S0140-6736(16)30173-8.
Epub 2016 May 3.

3. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 464 с.
[Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie*

- rekomentatsii. *Revmatologiya* [Russian Clinical Guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 464 p.].
4. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jun; 16(6):335-345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z.
 5. Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):473-516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2.
 6. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):141-151. [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(2):141-151. (In Russ.)].
 7. Мазуров ВИ, Королев МА, Пристром АМ и др. Эффективность и безопасность левилимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы SOLAR). Современная ревматология. 2021; 15(4):13-23. [Mazurov VI, Korolev MA, Prystrom AM, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):13-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-13-23
 8. Мазуров ВИ, Ли́ла АМ, Королев МА и др. Эффективность и безопасность левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом: результаты 56 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы SOLAR. Научно-практическая ревматология. 2023;61(1):87-99. [Mazurov VI, Lila AM, Korolev MA, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: 56-week results of phase III randomized double-blind placebo-controlled trial SOLAR. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2023;61(1):87-99. (In Russ.)].
 9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep; 62(9): 2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
 10. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *Lancet*. 2005 May;365(9471):1657-61. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66516-6.
 11. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628. Epub 2015 Oct 28.
 12. Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310.
 13. Bykerk VP, Ostor AJ, Alvaro-Gracia J, et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to previous treatments: an open-label study close to clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3): 563-71. doi: 10.1007/s10067-014-2857-y. Epub 2015 Jan 22.
 14. Haraoui B, Jamal S, Ahluwalia V, et al. Real-World Tocilizumab Use in Patients with Rheumatoid Arthritis in Canada: 12-Month Results From an Observational, Noninterventional Study. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2): 551-565. doi: 10.1007/s40744-018-0130-6. Epub 2018 Oct 28.
 15. Загребнева АИ, Симонова ЕН, Мезенова ТВ и др. Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19. Современная ревматология. 2022;16(6):73-79. [Zagrebneva AI, Simonova EN, Mezenova TV, et al. Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic, Moscow experience. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):73-79. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2022-6-73-79
 16. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2023/18.05.2024/22.05.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «БИОКАД». Усачева Ю.В. и МIRONENKO О.Н. являются сотрудниками компании 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 JSC. Usacheva J.V. and MIRONENKO O.N. are employees of JSC 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.

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

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

Аношенкова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>

Банникова И.Г. <https://orcid.org/0009-0002-3753-3460>

Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>

Гольдман М.Л. <https://orcid.org/0009-0005-9954-3463>

Давидьян С.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-3403-8731>

Евстигнеева Л.П. <https://orcid.org/0000-0003-4010-1888>

Епифанова О.Е. <https://orcid.org/0009-0009-3659-2646>
Земерова Е.В. <https://orcid.org/0009-0000-5076-8120>
Загребнева А.И. <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>
Иванова Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>
Карибова А.К. <https://orcid.org/0009-0003-3690-3041>
Меньшикова И.В. <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>
Мироненко О.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>
Михайлова М.П. <https://orcid.org/0009-0009-2126-9168>
Никуленкова Н.Е. <https://orcid.org/0009-0001-8345-0378>
Патрикеева И.М. <https://orcid.org/0000-0003-0530-0080>

Плаксина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>
Саввина Г.Р. <https://orcid.org/0009-0000-1073-6570>
Самигуллина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
Саранцева Л.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3850-9035>
Усачева Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-3377-7700>
Уханова О.П. <https://orcid.org/0000-0002-7247-0621>
Фатхуллина Г.Ф. <https://orcid.org/0009-0006-0991-533X>
Чудинов А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7675-5683>
Шафиева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0475-8391>
Якупова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>

Выживаемость и структура летальных исходов в оренбургской популяции пациентов с системной красной волчанкой

Лазарева Н.В.¹, Бугрова О.В.¹, Артемова Н.Э.¹, Нагорнова К.А.²

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 460014, Оренбург, ул. Советская, 6; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В настоящее время прогноз при системной красной волчанке (СКВ) существенно улучшился, однако относительный риск смерти у таких больных по-прежнему выше, чем в популяции в целом. Лидирующие позиции среди причин летальности при СКВ занимают тромботические осложнения.

Цель исследования — анализ выживаемости и структуры летальных исходов в оренбургской популяции пациентов с СКВ, в том числе вследствие тромботических осложнений.

Материал и методы. Проведено двухэтапное исследование течения СКВ и выживаемости пациентов с 2007 по 2022 г. У всех больных изначально ($n=68$) и у выживших ($n=50$) через 15 лет были оценены клинические признаки заболевания. Медиана возраста на момент включения в исследование составила 35 [29; 45] лет, давности болезни — 7,5 [3; 13,5] года. На втором этапе определяли особенности течения болезни у выживших пациентов и причины смерти у умерших за 15 лет.

Результаты и обсуждение. 10-, 15-, 20-летняя выживаемость в оренбургской популяции пациентов с СКВ достигала соответственно 98,5; 95,5 и 86,3%. За указанный период было зафиксировано 18 (26,5%) смертей, медиана возраста умерших составила 48,5 [39; 57] года, давности заболевания — 22 [16; 30] года. Ведущими причинами смерти были тромботические осложнения ($n=14$, 78%) на фоне антифосфолипидного синдрома, волчаночного нефрита, артериальной гипертензии. Реже причиной смерти являлись инфекционные осложнения ($n=4$, 22%). При наличии тромботических осложнений 20-летняя выживаемость составила 80,2%, что значительно ниже, чем в группе СКВ без тромбозов.

Заключение. Полученные результаты позволяют считать наличие тромботических осложнений у пациентов с СКВ в оренбургской популяции неблагоприятным фактором прогноза.

Ключевые слова: системная красная волчанка; тромботические осложнения; факторы риска; выживаемость; смертность.

Контакты: Наталья Викторовна Лазарева; Okashechka@yandex.ru

Для ссылки: Лазарева НВ, Бугрова ОВ, Артемова НЭ, Нагорнова КА. Выживаемость и структура летальных исходов в оренбургской популяции пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2024;18(3):44–51. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-44-51

Survival and lethal outcomes in Orenburg population of patients with systemic lupus erythematosus

Lazareva N.V.¹, Bugrova O.V.¹, Artemova N.E.¹, Nagornova K.A.²

¹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹6, Sovetskaya Street, Orenburg 460014, Russia; ²41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia

Currently, the prognosis for systemic lupus erythematosus (SLE) has improved significantly, but the relative risk of death in these patients is still higher than in the general population. Thrombotic complications are one of the leading causes of death in SLE.

Objective: to analyze the survival rate and structure of lethal outcomes in Orenburg population of patients with SLE, including deaths due to thrombotic complications.

Material and methods. A two-stage study of SLE progression and patient survival was conducted from 2007 to 2022. Clinical signs of the disease were analyzed in all patients at baseline ($n=68$) and in survivors ($n=50$) after 15 years. The median age at the time of enrolment in the study was 35 [29; 45] years, the disease duration — 7.5 [3; 13.5] years. During the second stage, the characteristics of the course of the disease in the survived patients and the causes of death in those who died over 15-year period were determined.

Results and discussion. The 10-, 15- and 20-year survival rates in Orenburg population of patients with SLE reached 98.5, 95.5 and 86.3%, respectively. During this period, 18 (26.5%) deaths were registered, the median age of the deceased was 48.5 [39; 57] years, and the duration of the disease was 22 [16; 30] years. The most common causes of death were thrombotic complications ($n=14$, 78%) due to antiphospholipid syndrome, lupus nephritis, and arterial hypertension. Less frequently, infectious complications were the cause of death ($n=4$, 22%). Patients with thrombotic complications had a 20-year survival rate of 80.2% that was significantly lower than in the SLE group without thrombosis.

Conclusion. *The results obtained allow to consider the presence of thrombotic complications in patients with SLE in Orenburg population as an unfavorable prognostic factor.*

Keywords: *systemic lupus erythematosus; thrombotic complications; risk factors; survival; mortality.*

Contact: *Natalya Viktorovna Lazareva; Okashechka@yandex.ru*

For reference: *Lazareva NV, Bugrova OV, Artemova NE, Nagornova KA. Survival and lethal outcomes in Orenburg population of patients with systemic lupus erythematosus. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(3):44–51. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-44-51*

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммунное воспалительное повреждение внутренних органов, при котором и в настоящее время сохраняется высокая летальность [1, 2]. Сегодня благодаря совершенствованию ранней диагностики, рациональному использованию иммуносупрессивных препаратов и доступности современных методов лечения прогноз при СКВ существенно улучшился, однако относительный риск смерти у этих пациентов по-прежнему выше, чем в популяции в целом [3, 4]. Кроме того, в значительной степени меняется и структура причин смерти при этой патологии.

По данным литературы, в 50-х годах прошлого столетия почти половина больных СКВ умирала в течение первых 5 лет. На ранних стадиях заболевания летальный исход был связан в первую очередь с поражением почек на фоне высокой активности заболевания, а в более позднем периоде – с сердечно-сосудистыми осложнениями и функциональной недостаточностью внутренних органов [5–8]. Инфекционные осложнения как причина смерти встречались на всех этапах болезни [3, 9–11]. В многоцентровом анализе заболеваемости и летальности 1000 больных СКВ, проведенном Европейской рабочей группой с 1990 по 2000 г., отмечалось значительное увеличение продолжительности жизни: 5-летняя выживаемость достигла 95%, а 10-летняя – 92%. Наиболее распространенными причинами смерти во время первоначального 5-летнего наблюдения были высокая активность СКВ и инфекции (по 28%). За последние 5 лет наблюдения наиболее распространенной причиной смерти стали тромбозы (26,1%) [12].

С начала 2000-х годов выживаемость больных СКВ значимо увеличилась, изменилась структура причин смертности [4, 13]. Так, по данным метаанализа большого числа исследований, опубликованных с 2008 по 2016 г., 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составляла соответственно 95; 89 и 82% [13]. В структуре причин смертности существенно сократилась доля активной СКВ, а доля инфекций и кардиоваскулярных осложнений возросла [4]. В Турции, Южной Корее, Китае, Египте, на Тайване 5-, 10- и 15-летняя выживаемость больных СКВ варьировалась соответственно от 82,9 до 97,8%, от 90 до 95,5% и от 51,4 до 88,2% [14–19]. При этом ведущими причинами смерти в этих популяциях больных СКВ были инфекции [15, 17, 18, 20, 21], кардиоваскулярная патология [15, 16, 20, 21], цереброваскулярные заболевания и злокачественные новообразования [15, 17, 20]. По данным проведенного Y.N. Lee и соавт. [22] метаанализа 15 исследований, в которые был включен 26 101 больной СКВ из Северной Америки, Европы и Азии, умерли 4640 (17,7%) пациентов. Авторы выявили увеличение смертности у больных СКВ от инфекций в 5,0 раз, от поражения почек в 4,7 раза и

от сердечно-сосудистых заболеваний в 2,3 раза, в то время как смертность от злокачественных новообразований была сопоставима с таковой в общей популяции.

В отечественных работах, посвященных изучению выживаемости больных СКВ, также указывается на увеличение продолжительности жизни начиная с середины прошлого столетия. Так, по данным И.Е. Таревой и соавт. [5], к 80-м годам прошлого века 5-летняя выживаемость больных СКВ с волчаночным нефритом (ВН) составляла 50%, а 10- и 15-летняя соответственно – 49 и 37%. Таким образом, поражение почек явилось основной причиной смерти больных. По наблюдениям группы исследователей, в Республике Татарстан с 2004 по 2018 г. 5-, 10-, 15-летняя выживаемость у 256 больных СКВ достигала соответственно 93,7; 90,8 и 86,4% [23]. Авторы не проанализировали структуру причин смерти, однако выявили факторы, достоверно влияющие на вероятность смертельного исхода: артериальная гипертензия (АГ), активный ВН, антифосфолипидный синдром (АФС) и тромботические события [23].

Таким образом, тромботические осложнения занимают лидирующие позиции в структуре смертности при СКВ. У больных СКВ в 10–14 раз чаще, чем в общей популяции, развиваются тромбозы, их частота составляет от 4,2 до 16 на 1000 пациенто-лет [24–26]. Е. Lundström и соавт. [27] выявили тромбоз у 210 (31,7%) из 665 больных СКВ, в том числе артериальный – у 103 (15,6%), а венозный – у 107 (16,1%). R. Kaiser и соавт. [28] зарегистрировали тромбоз у 629 (31%) из 2030 больных СКВ. При этом тромбоз глубоких вен (ТГВ) был диагностирован у 172 (8,5%), тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у 56 (2,8%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у 106 (5,2%) и инфаркт миокарда (ИМ) у 52 (2,6%) пациентов. Очевидно, что риск тромботических осложнений у больных СКВ повышен вследствие наличия множественных факторов, способствующих их возникновению.

Главным фактором риска тромбоза у больных СКВ является позитивность по антителам к фосфолипидам (аФЛ) [28]: повышение уровня волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину (аКЛ) и β₂-гликопротеину 1 (аβ₂ГП₁) определяет высокий риск тромбообразования у больных СКВ (для аКЛ отношение шансов, ОШ 4,03; 95% доверительный интервал, ДИ 2,06–7,86, для аβ₂ГП₁ ОШ 5,10; 95% ДИ 2,58–10,1) [25]. Другими факторами риска тромбоза, связанными с СКВ, являются длительность заболевания, активность патологического процесса, наличие ВН, повышение в сыворотке крови уровня фактора Виллебранда. Весьма важное значение имеют популяционные факторы риска тромботических осложнений, такие как возраст, индекс массы тела (ИМТ), курение, прием глюкокортикоидов (ГК), наличие АГ, сахарного диабета (СД), онкологических заболеваний [29–31].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика больных СКВ (n=68)
Table 1. Characteristics of patients with SLE (n=68)

Показатель	Все пациенты (n=68)	1-я группа (n=8)	2-я группа (n=60)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35 [29; 45]	36,5 [29,5; 44]	35 [29; 45,5]
Давность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [3; 13,5]	9 [4; 15,5]	7 [3; 13]
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [4,5; 14]	9,5 [6; 14]*	8 [4; 14,5]
SDI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [1; 2]	2 [1; 3]*	1 [0,5; 2]
Поражение кожи, n (%):			
эритема	34 (51)	3 (37,5)*	31 (51,6)
ЯНВ	3 (4,3)	2 (25)*	1 (1,7)
сетчатое ливедо	20 (29)	6 (75)*	14 (23,3)
люпус-хейлит	11 (16)	3 (37,5)	8 (13,3)
Поражение суставов, n (%):			
артралгии	27 (39,7)	4 (50)*	23 (38)
полиартрит	12 (17,6)	3 (37,5)*	9 (15)
Конституциональные нарушения, n (%):			
снижение массы тела	13 (19,1)	1 (12,5)	12 (20)
выпадение волос	29 (42,6)	3 (37,5)	26 (43,3)
Нарушение терморегуляции (лихорадка), n (%):	10 (14,7)	1 (12,5)	9 (15)
Поражение серозных оболочек, n (%):			
адгезивный плеврит	11 (16,1)	1 (12,5)*	10 (16,6)
экссудативный плеврит	1 (1,5)	0 (0)	1 (1,6)
Неврологические расстройства, n (%):			
поражение ЦНС	9 (13,2)	2 (25)	7 (11,6)
ОНМК	3 (4,3)	3 (37,5)	0 (0)
полиневропатия	19 (28)	2 (25)	17 (28,3)
Поражение сердца, n (%):			
эндокардит Либмана—Сакса	5 (7,3)	2 (25)	3 (5)
миокардит	3 (4,3)	1 (12,5)	2 (3,3)
Поражение почек (ВН), n (%)	28 (41,1)	4 (50)*	24 (40)
АФС, n (%)	18 (26,4)	6 (75)*	12 (20)
аβ ₂ ГП ₁ , Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,8 [4,4; 23,8]	35,5 [23,5; 134,3]*	6,2 [3,8; 13,7]
аКЛ, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
суммарные аКЛ, Ед/мл	6,5 [3,4; 14,9]	20,4 [13,7; 75,4]*	5,8 [2,9; 11,1]
IgG, г/л (7–16 г/л)	12,3 [10,3; 15,8]	13,3 [11,7; 15]	12,3 [10,1; 16,5]
IgA, г/л (0,7–4 г/л)	2,5 [1,8; 3,3]	3 [2; 3,4]	2,4 [1,8; 3,3]
IgM, г/л (0,4–2,3 г/л)	1,4 [1; 2,2]	2 [1,4; 3,5]	1,4 [0,9; 2]

Примечание. ЦНС – центральная нервная система. * – $p < 0,05$ – при сравнении 1-й и 2-й групп больных СКВ.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных СКВ после 15 лет наблюдения (n=50), Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Clinical characteristics of patients with SLE after 15 years of observation (n=50), Ме [25th; 75th percentile]

Показатель	Все пациенты (n=50)	1-я группа (с тромбозом, n=15)	2-я группа (без тромбоза, n=35)
Возраст, годы	50 [44; 60]	54 [44; 61]	50 [41; 60]
Давность заболевания, годы	21,5 [17; 26]	23 [21; 30]	20 [17; 24]
SLEDAI-2K	4 [2; 5]	4 [2; 10]	3 [2; 5]
SDI	2 [2; 4]	3 [2; 4]	2 [1; 4]

Таким образом, в настоящее время по-прежнему актуально изучение причин смерти у больных СКВ, особенно кардио-васкулярных событий и фатальных тромбозов.

Цель исследования – изучение выживаемости и структуры летальных исходов в оренбургской популяции пациентов с СКВ, в том числе вследствие тромботических осложнений.

Таблица 3. Факторы риска тромботических осложнений у больных СКВ на первом и втором этапах исследования
Table 3. Risk factors for thrombotic complications in patients with SLE in the first and second stages of the study

Показатель	Исходно			Через 15 лет		
	все пациенты (n=68)	1-я группа (n=8)	2-я группа (n=60)	все пациенты (n=50)	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=35)
Курение, n (%)	6 (8,8)	1 (12,5)*	5 (8,3)	5 (10)	1 (6,6)	4 (11,4)
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	30 [23,7; 34] #	25,5 [22; 29,5] *.#	31 [24,2; 34]#	37 [33; 42]	35 [31; 38]	38 [34; 43]
Доза ГК, мг/сут в пересчете на преднизолон, Ме [25-й ;75-й перцентили]	5 [2,5; 12,5]#	5 [2,5; 10]#	5 [2,5; 7,5]#	10 [5; 35]	10 [5; 30]	10 [5; 20]
АГ, n (%)	25 (36,7)	3 (37,5)	22 (36,6)	36 (72)	13 (86,6)**	23 (65,7)
АФС, n (%)	18 (26,4)	6 (75)*	12 (20)	23 (46)	12 (80)**	11 (31,4)
ВН, n (%)	28 (41,1)	4 (50)*	24 (40)	37 (74)	12 (80)**	25 (71,4)
СД, n (%)	2 (2,9)	0 (0)	2 (3,3)	4 (8)	2 (13,3)	2 (5,71)
Злокачественные новообразования, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2,8)
Инфекционные осложнения, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (10)	0 (0)	5 (14,2)

*p<0,05 – при сравнении 1-й и 2-й групп больных СКВ исходно; **p<0,05 – при сравнении 1-й и 2-й групп больных СКВ в динамике; #p<0,05 – при сравнении с соответствующей группой в динамике.

Материал и методы. Проведено двухэтапное исследование течения СКВ и выживаемости пациентов с 2007 по 2022 г. Диагноз СКВ верифицировали по общепринятым критериям (1997, 2012 гг.) [32, 33]. У всех пациентов изначально и у выживших через 15 лет были оценены активность СКВ по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K) [34], индекс повреждения SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) [35], особенности полиорганного поражения, наличие АФС согласно общепринятым международным критериям [36–38]. Второй этап включал определение характера течения болезни у выживших пациентов и причин смерти у умерших за 15 лет наблюдения больных, включенных на первом этапе исследования.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 285 от 23.11.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для определения значимости различий количественных признаков между несвязанными выборками в случае нормального распределения использовался t-критерий, для качественных признаков – критерий χ^2 Пирсона, при ненормальном распределении – критерий Манна–Уитни. Для сравнения зависимых выборок применялся критерий Вилкоксона, для оценки динамики бинарных переменных – тест Макнемара. Центральная тенденция описывалась с помощью медианы (Ме), вариабельность признаков определялась с помощью интерквартильного интервала [25-

й; 75-й перцентили]. Для анализа выживаемости применялись кривые Каплана–Мейера, для оценки влияния тромбоза на выживаемость – F-критерий Кокса. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. В исследование было включено 68 больных СКВ, среди которых преобладали женщины (98,5%). Медиана возраста составила 35 [29; 45] лет, давности болезни – 7,5 [3; 13,5] года, SLEDAI-2K – 8,5 [4,5; 14], SDI – 1 [1; 2]. Исходная характеристика пациентов с СКВ представлена в табл. 1. На момент включения в исследование выявлены разнообразные системные проявления болезни. Отмечались различные кожные изменения, чаще в виде эритемы лица, шеи, груди (n=34, 51%), сетчатого ливеда (n=20, 29%), люпус-хейлита (n=11, 16%). У 39 (57,3%) больных выявлено поражение суставов. Часто встречающиеся при СКВ конституциональные нарушения (снижение массы тела, выпадение волос наряду с лихорадкой) выявлены у 52 (76,4%) больных. Поражение сердца в виде эндокардита Либмана–Сакса наблюдалось у 5 (7,3%) пациентов, миокардита – у 3 (4,3%). Почти у трети пациентов (n=19, 28%) имелась периферическая полиневропатия, у 3 (4,3%) – ОНМК, в 100% случаев сочетавшееся с АФС. Поражение серозных оболочек, в основном адгезивный плеврит, отмечено в 11 (16,1%) случаях. У 28 (41,1%) пациентов диагностировано поражение почек в виде активных форм ВН, у 18 (26,4%) – АФС.

В зависимости от наличия тромботических осложнений по данным анамнеза и лабораторно-инструментальных методов исследования все пациенты были разделены на две группы (см. табл. 1). В 1-ю группу вошли 8 (12%) пациентов с тромбозами. По 3 (4,4%) из них имели в анамнезе эпизод ОНМК и ТГВ и по 1 (1,4%) – ТЭЛА и акушерскую патологию (выкидыш, замершая беременность). Остальные 60 (88%) пациентов без

Таблица 4. Причины летальных исходов за период с 2007 по 2022 г. (n=18)
Table 4. Causes of death from 2007 to 2022 (n=18)

Причина смерти	Летальный исход, n (%)	Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	Давность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]
ТЭЛА, в том числе: с АФС без АФС)	7 (39) 2 (11) 5 (28)	53 [48; 58] 41 [35; 53]	19 [15; 22] 20 [18; 29]
ОНМК, в том числе: с АФС без АФС)	5 (28) 2 (11) 3 (17)	39 [39; 39] 49 [47; 61]	19 [16; 22] 19 [16; 34]
Острый ИМ, в том числе: с АФС без АФС)	2 (11) 1 (5,5) 1 (5,5)	52 [46; 58]	26 [24; 28]
Инфекции (остеомиелит, туберкулез, коронавирусная инфекция)	4 (22)	51 [41; 54]	30 [21; 34]

тромбоза были включены во 2-ю группу. Пациенты обеих групп оказались сопоставимы по возрасту и давности заболевания. В 1-й группе по сравнению со 2-й имелись статистически значимо более высокие показатели SLEDAI-2K и SDI, медианы которых составили соответственно 9,5 [6; 14] и 8 [4; 14,5] ($p < 0,05$) и 2 [1; 3] и 1 [0,5; 2] ($p < 0,05$). В 1-й группе значимо чаще, чем во 2-й, выявлялось поражение кожи в виде язвенно-некротического васкулита (ЯНВ, в 25 и 1,7% случаев соответственно; $p < 0,05$) и сетчатого ливеда (в 75 и 23,3%; $p < 0,05$), а также поражение суставов (в 87,5 и 53%; $p < 0,05$). При определении концентрации аФЛ в 1-й группе по сравнению со 2-й было выявлено значимое повышение уровня IgG $\alpha\beta$ ГП1 (медиана 35,5 [23,5; 134,3] и 6,2 [3,8; 13,7] Ед/мл; $p < 0,05$) и суммарных аКЛ (20,4 [13,7; 75,4] и 5,8 [2,9; 11,1] Ед/мл соответственно; $p < 0,05$; см. табл. 1).

Через 15 лет из 68 пациентов выжили 50 (73,5%). У 15 (30%) из них за время наблюдения зафиксировано нефатальное тромботическое событие, причем у 8 (53,3%) из этих пациентов изначально не было тромбозов. Таким образом, в течение 15 лет доля пациентов с тромботическими осложнениями статистически значимо увеличилась с 12 до 30% ($p < 0,05$).

Клиническая характеристика выживших больных СКВ через 15 лет наблюдения в зависимости от наличия тромботического события представлена в табл. 2. Через 15 лет пациенты двух групп (с тромбозом и без) были сопоставимы по возрасту, давности заболевания и индексу SLEDAI-2K (см. табл. 2). SDI в группе с тромботическими осложнениями был несколько выше, чем при их отсутствии (его медиана составила 3 [2; 4] и 2 [1; 4] соответственно), однако эти различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). Клиническая характеристика проявлений СКВ через 15 лет значимо не отличалась от таковой на момент включения.

Оценка популяционных факторов риска тромбоза у пациентов с СКВ (n=68) на первом этапе исследования показала, что у 36,7% из них присутствовала АГ, у 8,8% – курение, у 2,9% – СД (табл. 3). Медиана ИМТ составила 30 [23,7; 34] кг/м², дозы ГК в пересчете на преднизолон – 5 [2,5; 12,5] мг/сут. Через 15 лет (n=50) частота АГ, курения и СД увеличилась соответственно до 72; 10 и 8%, но значимым было лишь повышение ИМТ до 37 [33; 42] кг/м² ($p < 0,05$) и

дозы ГК до 10 [5; 35] мг/сут ($p < 0,05$). Среди факторов риска тромбозов, связанных с СКВ, у 26,4% пациентов исходно выявлен АФС, у 41,1% – ВН. За время наблюдения частота данных факторов возросла соответственно до 46 и 74%, однако эта динамика была статистически незначимой ($p > 0,05$).

В 1-й и во 2-й группах исходно и в конце наблюдения (см. табл. 3) также были выявлены факторы риска, связанные с СКВ. Активный ВН и АФС в группе с тромбозами встречались значимо чаще, чем в группе без тромбозов: исходно в 50 и 40% случаев ($p < 0,05$), в 75 и 20% ($p < 0,05$) и через 15 лет в 80 и 71,4% ($p < 0,05$), в 80 и 31,4% ($p < 0,05$) соответственно. Анализ популяционных факторов риска тромбоза у пациентов с СКВ на первом этапе исследования значимой разницы между группами не выявил, за исключением курения, которое в 1-й группе встречалось чаще, чем во 2-й: в 12,5 и 8,3% случаев соответственно ($p < 0,05$; см. табл. 3). Через 15 лет в 1-й группе значимо чаще, чем во 2-й, обнаруживалась АГ: у 86,6 и 65,7% пациентов ($p < 0,05$). СД в 1-й группе диагностировался несколько чаще, чем во 2-й: в 13,3 и 5,7% наблюдений соответственно, однако различия статистически незначимы ($p > 0,05$). Во 2-й группе зарегистрирован 1 (2,8%) случай злокачественного новообразования и 5 (14,2%) случаев инфекционных осложнений. В 1-й группе указанной патологии не было (см. табл. 3).

За 15 лет наблюдения в исследуемой группе умерли 18 (26,5%) из 68 больных; медиана возраста умерших пациентов – 48,5 [39; 57] года, давности заболевания – 22 [16; 30] года. У большинства пациентов (n=14, 78%) причиной смерти стали тромботические осложнения (табл. 4). Вследствие ТЭЛА умерли 7 (39%) больных; у 2 (11%) из них имелся АФС и у 5 (28%) – ВН. У 5 (28%) пациентов причиной смерти было ОНМК: у 2 (11%) из них возник АФС, а у 3 (17%) факторами риска оказались АГ и ВН (n=2), онкологическая патология (n=1). У 2 (11%) больных смерть была обусловлена острым ИМ; у 1 имелся АФС и ВН. Из популяционных факторов риска тромбоза выявлена АГ. Факторами риска, связанными с СКВ, были ВН и АФС. Инфекции стали причиной смерти у 4 (22%) участников исследования.

В первые 5 лет наблюдения в обследованной популяции не зафиксировано ни одного летального случая. Тромботические осложнения оказались лидирующими причинами

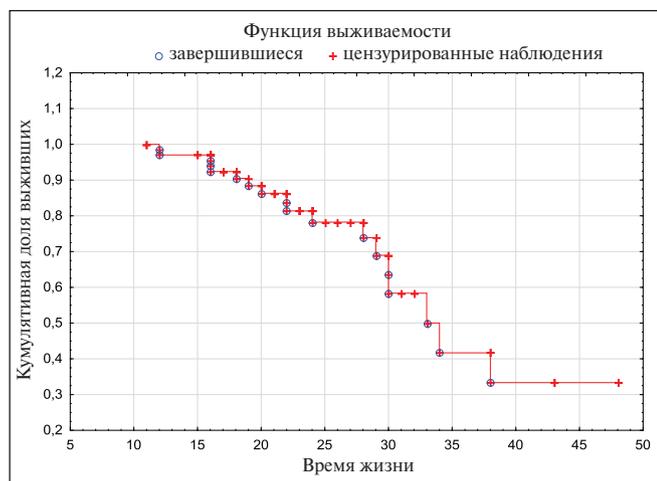


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с СКВ. Время жизни — указаны годы с момента установления диагноза
Fig. 1. Overall survival of patients with SLE. Lifetime — years from the time of diagnosis are indicated

смерти у больных с давностью заболевания свыше 15 лет (см. табл. 4), а сердечно-сосудистые и инфекционные осложнения — у пациентов с большей длительностью болезни (свыше 20 лет)

По данным анализа с использованием кривых Каплана–Мейера, 10-, 15-, 20-летняя выживаемость в оренбургской популяции пациентов СКВ составила соответственно 98,5; 95,5 и 86,3% (рис. 1).

Далее было проанализировано влияние тромботических осложнений на исход заболевания. 15-летняя выживаемость для больных СКВ с тромботическими осложнениями достигала 96,2% и была незначимо ниже, чем для пациентов без тромбоза, — 97,5%. 20-летняя выживаемость в группе с тромботическими осложнениями оказалась статистически значимо ниже по сравнению с таковой в группе без тромбозов — 80,2 и 94,3% соответственно ($p=0,03$; рис. 2).

Обсуждение. В нашем исследовании проанализирована выживаемость в оренбургской популяции пациентов с СКВ, в том числе при наличии тромботических осложнений, определена структура летальных исходов.

Среди обследованных ($n=68$) преобладали женщины (98,5%) с высокой частотой поражения кожи и слизистых оболочек, костно-мышечной системы, сердца, почек, что соответствует данным, полученным в других популяциях [15, 17, 23]. При этом у 8 (12%) из 68 пациентов изначально имелись нефатальные тромботические события, а у 60 (88%) не было тромбоза в анамнезе. По мере увеличения длительности СКВ число тромботических событий в значительной степени увеличивалось, и их частота в группе выживших пациентов ($n=50$) составила 30% ($p<0,05$).

Факторами риска тромбозов, связанных с СКВ, исходно и в динамике явились главным образом активный ВН и АФС. При увеличении длительности заболевания, лечения ГК и числа коморбидных состояний среди популяционных факторов риска преобладала АГ. Таким образом, полученные нами данные о распространенности нефатальных тромботических событий у пациентов с СКВ в целом соответствуют популяционным [12, 27, 28].

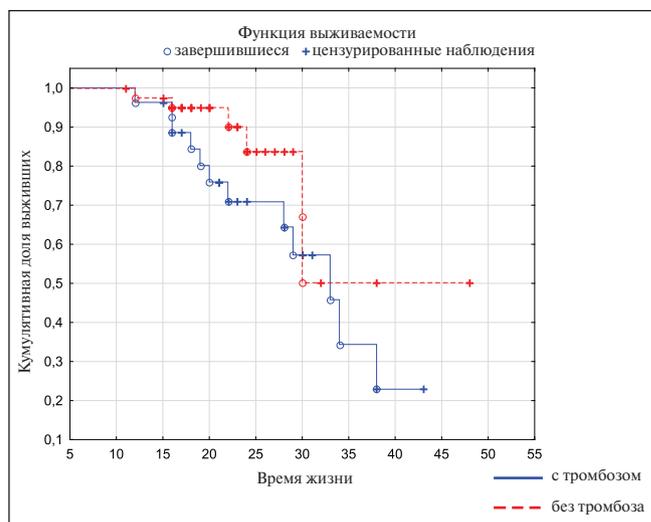


Рис. 2. Выживаемость больных СКВ с тромбозом и без тромбоза
Fig. 2. Survival rate of SLE patients with and without thrombosis

Показатели общей выживаемости в нашей работе в основном были сходны с данным ретроспективных исследований, проведенных в Московской области [3], Республике Татарстан [23], а также в Южной Корее [18], Китае [16, 17], Египте [19], Турции [15] и на Тайване [20]. Так 10-, 15-, 20-летняя выживаемость пациентов с СКВ в оренбургской популяции составила соответственно 98,5; 95,5 и 86,3%. В настоящем исследовании прослеживалась тенденция к некоторому увеличению выживаемости пациентов с СКВ. Возможно, это связано со своевременной верификацией диагноза, адекватно назначенной терапией и контролем за больными.

За время наблюдения было зафиксировано 18 (26,5%) смертей, медиана возраста умерших составила 48,5 года, давности заболевания — 22 года. Ведущими причинами смерти были тромботические осложнения ($n=14$, 78%), включая ТЭЛА, ОНМК, ИМ на фоне АФС, ВН и АГ. Реже смерть была обусловлена инфекциями ($n=4$, 22%).

Таким образом, основными факторами риска фатальных тромботических осложнений в оренбургской популяции больных СКВ явились: АФС, АГ, ВН. Весьма важно, что в нашем исследовании все летальные исходы наступили при давности болезни более 10 лет, что, согласно данным литературы, связано преимущественно с сосудистыми нарушениями, вызванными в том числе и атеротромботическими изменениями: как правило, давность заболевания при этом превышала 15 лет. В целом структура летальных исходов совпадает с данными других когорт [3, 15, 17, 20, 23], однако имеются различия в ведущих причинах смерти.

Заключение. Увеличение продолжительности жизни больных СКВ является достижением современной ревматологической практики. Выживаемость в оренбургской популяции пациентов СКВ сопоставима с таковой в российской и составляет 98,5; 95,5 и 86,3% через 10, 15 и 20 лет соответственно. Основными причинами смерти являются тромботические события, наиболее часто связанные с активностью самого аутоиммунного заболевания. При наличии тромботических

осложнений 20-летняя выживаемость достигает 80,2%, что значительно ниже, чем в группе СКВ без тромбозов. Результаты нашей работы позволяют подтвердить мнение большинства

исследователей о том, что наличие тромботических осложнений у пациентов с СКВ является неблагоприятным фактором прогноза.

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

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
2. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Соловьев СК, Попкова ТВ. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):365-374. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solovyev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: past, present, future. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(5):365-374. (In Russ.)]
3. Ключкина НГ, Насонов ЕЛ. Выживаемость мужчин, страдающих системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(6):46-51. [Klyukhina NG, Nasonov EL. Survival of men with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(6):46-51. (In Russ.)]
4. Моисеев СВ, Новиков ПИ, Буланов НМ. Системная красная волчанка: эпидемиология, отдаленные исходы и бремя болезни. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(4):13-22. [Moiseev SV, Novikov PI, Bulanov NM. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, outcomes and burden. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2021;30(4):13-22. (In Russ.)]
5. Тареева ИЕ, Филимонова РГ, Янушкевич ТН, Куприянова ЛА. Течение и прогноз волчаночного нефрита. *Терапевтический архив*. 1980;(1):68-72. [Tareeva IE, Filimonova RG, Yanushkevich TN, Kupriyanova LA. The course and prognosis of lupus nephritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1980;(1):68-72. (In Russ.)]
6. Wallace DJ, Rodell T, Weiner J, et al. Systemic lupus erythematosus survival patterns: experience with 609 patients. *JAMA*. 1981 Mar 6;245(9):934-8. doi: 10.1001/jama.245.9.934.
7. Helve T. Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and causes of death in SLE patients in Finland. *Scand J Rheumatol*. 1985;14(1):43-6. doi: 10.3109/03009748509102015.
8. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis*. 2002 May;61(5):409-13. doi: 10.1136/ard.61.5.409.
9. Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med*. 1985 Apr;55(216):87-98.
10. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Result from a single centre. I Causes of death. *J Rheumatol*. 1995 Jul;22(7):1259-64.
11. Лучихина ЕЛ. Структура летальных исходов при системной красной волчанке по данным Института ревматологии РАМН. *Российская ревматология*. 1998;(3):2-8. [Luchikhina EL. The structure of deaths in systemic lupus erythematosus according to the Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences. *Rossiiskaya revmatologiya*. 1998;(3):2-8. (In Russ.)]
12. Cervera R, Khamashta MA, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):299-308. doi: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55.
13. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2009-2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663. Epub 2017 Aug 9.
14. Kang KY, Kwok SK, Ju JH, et al. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus*. 2011 Aug;20(9):989-97. doi: 10.1177/0961203311402245. Epub 2011 Jun 23.
15. Cansu DU, Teke HU, Korkmaz C. Survival Analysis of Turkish Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Older Age at Diagnosis Affects Mortality. *Arch Rheumatol*. 2017 Mar 21;32(2):141-148. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6173. eCollection 2017 Jun.
16. Wang Z, Li M, Wang Y, et al. Long-term mortality and morbidity of patients with systemic lupus erythematosus: a single-center cohort study in China. *Lupus*. 2018 Apr;27(5):864-869. doi: 10.1177/0961203317751852. Epub 2018 Jan 7.
17. Wang Z, Ren L, Li R, et al. Analysis of 20-year survival rate and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus. 2019 Jan 15;99(3):178-182 doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.03.005
18. Koh JH, Park EK, Lee HN, et al. Clinical characteristics and survival of 413 patients with systemic lupus erythematosus in southeastern areas of South Korea: a multicenter retrospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2020 Jan;23(1):92-100. doi: 10.1111/1756-185X.13761. Epub 2019 Dec 4.
19. Lotfy Fayed H, Ibrahim Emara NA, Mohammed RH. Mortality and disease related comorbidities in systemic lupus erythematosus: data from an Egyptian cohort. *Lupus*. 2022 Apr;31(5):628-636. doi: 10.1177/09612033221081691. Epub 2022 Mar 20.
20. Lai CC, Sun YS, Chen WS, et al. Risk factors for mortality in systemic lupus erythematosus patients: Analysis of adult and pediatric cohorts in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2022 Nov 1;85(11):1044-1050. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000783. Epub 2022 Nov 2.
21. Barber M, Drenkard C, Falasinnu T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Sep;17(9):515-532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1. Epub 2021 Aug 3.
22. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):727-34. doi: 10.1177/0961203315627202. Epub 2016 Jan 24.
23. Исмагилова РР, Заманова ЭС, Максудова АН. Выживаемость пациентов с системной красной волчанкой: данные регионального регистра. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):154-159. [Ismagilova RR, Zamanova ES, Maksudova AN. Survival rates in patients with systemic lupus erythematosus: regional registry data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(2):154-159. (In Russ.)]
24. Mok CC, Tank SSK, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2774-82. doi: 10.1002/art.21224.
25. Sallai KK, Nagy E, Bodo I, et al. Thrombosis risk in systemic lupus erythematosus: the role of thrombophilic risk factors. *Scand J Rheumatol*. 2007 May-Jun;36(3):198-205. doi: 10.1080/03009740601089283.
26. Mok CC, Ho LY, Yu KL, To CH. Venous thromboembolism in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2010 Jun;29(6):599-604. doi: 10.1007/s10067-009-1364-z. Epub 2010 Jan 26.
27. Lundström E, Gustafsson JT, Jönsen A, et al. HLA-DRB1*04/*13 alleles are associated with vascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):1018-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201760. Epub 2012 Aug 14.
28. Kaiser R, Barton JL, Chang M, et al.

- Factor V Leiden and thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Genes Immun.* 2009 Jul;10(5):495-502. doi: 10.1038/gene.2009.32. Epub 2009 May 7.
29. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001 Oct;44(10):2331-7. doi: 10.1002/1529-0131(200110)44:10<2331::aid-art395>3.0.co;2-i.
30. Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood.* 2004 May 15;103(10):3677-83. doi: 10.1182/blood-2003-09-3198. Epub 2004 Jan 15.
31. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Jan;43(1):7-12. doi: 10.1093/rheumatology/keg436. Epub 2003 Jul 16.
32. Hochberg MC. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
33. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; Aug;64(8): 2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
34. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288-91.
35. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
36. 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.
37. Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Aug;48(1):117-120. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.006. Epub 2018 Jan 5.
38. Решетняк ТМ, Чельдиева ФА. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома и его некритериальные проявления. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2021;(4):4-12. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA. Classification criteria of antiphospholipid syndrome and its territorial manifestations. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2021;(4):4-12. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
29.03.2024/30.04.2024/08.05.2024

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.

Лазарева Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-8090-7064>
Бугрова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9478-8916>
Артемова Н.Э. <https://orcid.org/0000-0001-6030-9083>
Нагорнова К.А. <https://orcid.org/0000-0002-9224-6643>

Остеосаркопения у женщин с ревматоидным артритом: связь с нутритивным статусом и физическим состоянием

Добровольская О.В., Феклистов А.Ю., Демин Н.В., Козырева М.В., Торопцова Н.В.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — оценить статус питания, мышечную силу, функциональное состояние скелетной мускулатуры, физическую активность и их взаимосвязь с остеосаркопеническим фенотипом состава тела у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование «случай-контроль» включено 134 женщины в постменопаузе с РА, у 52 из которых по данным денситометрии имела остеосаркопения (ОСП) и у 82 отсутствовало снижение минеральной плотности кости (МПК) и мышечной массы (средний возраст — $62,0 \pm 7,2$ и $59,6 \pm 7,5$ года соответственно; $p > 0,05$).

Проведены клинико-лабораторное обследование, тестирование мышечной силы и функционального статуса. Для определения уровня нутритивного статуса и физической активности использовались опросники MNA-SF и IPAQ.

Результаты и обсуждение. Сниженный нутритивный статус выявлен у 51,9% пациенток, а низкий и средний уровень физической активности — у 5,8 и 50,0% обследованных с ОСП соответственно. Определены факторы, ассоциированные с ОСП: нутритивный статус по MNA-SF < 12 баллов (отношение шансов, ОШ 2,52; 95% доверительный интервал, ДИ 1,10–5,77; $p = 0,029$), употребление кальция с пищей < 500 мг/сут (ОШ 3,23; 95% ДИ 1,49–7,01; $p = 0,003$), уровень 25(OH)D < 30 нг/мл (ОШ 4,55; 95% ДИ 1,86–11,16; $p = 0,001$), занятия с умеренной физической нагрузкой (ФН) < 1 ч в день (ОШ 2,67; 95% ДИ 1,06–6,75; $p = 0,037$), пешие прогулки < 1 ч в день и < 4 ч в неделю (ОШ 3,25; 95% ДИ 1,26–8,38; $p = 0,015$ и ОШ 3,17; 95% ДИ 1,19–8,46; $p = 0,021$ соответственно).

Заключение. Сниженный нутритивный статус выявлен у 51,9%, а средний или низкий уровень физической активности — у 55,8% пациенток с ОСП. Риск развития ОСП повышался при сниженном нутритивном статусе, недостаточном употреблении кальция с пищей, низком уровне витамина D, небольшой продолжительности ежедневных занятий с умеренной ФН и недостаточном ежедневном и еженедельном времени пеших прогулок.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеопороз; саркопения; остеосаркопения; нутритивный статус; физическая активность; факторы риска.

Контакты: Ольга Валерьевна Добровольская; olgavdobr@mail.ru

Для ссылки: Добровольская ОВ, Феклистов АЮ, Демин НВ, Козырева МВ, Торопцова НВ. Остеосаркопения у женщин с ревматоидным артритом: связь с нутритивным статусом и физическим состоянием. Современная ревматология. 2024;18(3):52–57. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-52-57

Osteosarcopenia in women with rheumatoid arthritis: association with nutritional status and physical condition

Dobrovolskaya O.V., Feklistov A.Yu., Demin N.V., Kozyreva M.V., Toroptsova N.V.

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

Objective: to evaluate nutritional status, muscle strength, functional status of skeletal muscles and physical activity (PHA) and their relationship with the osteopenic body composition phenotype in women in post menopause with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The case-control study included 134 women in post menopause with RA, 52 of them had osteosarcopenia (OSP) according to densitometry and 82 had no decrease in bone mineral density (BMD) and muscle mass (mean age 62.0 ± 7.2 and 59.6 ± 7.5 years, respectively; $p > 0.05$). A clinical and laboratory examination as well as tests to assess muscle strength and functional status were performed. The MNA-SF and IPAQ questionnaires were used to determine nutritional status and physical activity.

Results and discussion. Malnutrition was found in 51.9% of patients, and low and average levels of PHA were found in 5.8 and 50.0% of patients with OSP, respectively. Factors associated with OSP were identified: nutritional status according to MNA-SF < 12 points (odds ratio, OR 2.52; 95% confidence interval, CI 1.10–5.77; $p = 0.029$), dietary calcium intake < 500 mg/day (OR 3.23; 95% CI 1.49–7.01; $p = 0.003$), 25(OH)D level < 30 ng/ml (OR 4.55; 95% CI 1.86–11.16; $p = 0.001$), moderate PHA < 1 hour per day (OR 2.67; 95% CI 1.06–6.75; $p = 0.037$), walking < 1 hour per day and < 4 hours per week (OR 3.25; 95% CI 1.26–8.38; $p = 0.015$ and OR 3.17; 95% CI 1.19–8.46; $p = 0.021$, respectively).

Conclusion. Reduced nutritional status was found in 51.9% and average or low levels of PHA in 55.8% of patients with OSP. The risk of OSP development was increased by low nutritional status, inadequate dietary calcium intake, low vitamin D levels, short duration of daily moderate exercise, and inadequate daily and weekly walking time.

Keywords: rheumatoid arthritis; osteoporosis; sarcopenia; osteosarcopenia; nutritional status; physical activity; risk factors.

Contact: Olga Valerievna Dobrovolskaya; olgavdobr@mail.ru

For reference: Dobrovolskaya OV, Feklistov AYu, Demin NV, Kozyreva MV, Toroptsova NV. Osteosarcopenia in women with rheumatoid arthritis: association with nutritional status and physical condition. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):52–57. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-52-57

У пациентов, страдающих ревматоидным артритом (РА), отмечается совокупное действие факторов, неблагоприятно влияющих на костную и мышечную ткань. Повышение активности провоспалительных цитокинов, ограничение физической активности вследствие суставных нарушений, прием глюкокортикоидов (ГК), а у женщин в постменопаузе и сопутствующие гормональные изменения, – все это приводит к снижению минеральной плотности кости (МПК) и развитию остеопении или остеопороза (ОП), а также к уменьшению массы и функциональных способностей скелетных мышц, т. е. к саркопении (СП) [1, 2]. Как ОП, так и СП являются независимыми факторами риска низкоэнергетических переломов, снижают качество жизни, увеличивают преждевременную смертность.

Для определения сосуществования сниженной МПК и СП у одного индивида в 2009 г. предложен термин «остеосаркопении» (ОСП), которая оказывает более значимое влияние на частоту неблагоприятных исходов, чем изолированный ОП или СП [3–5]. В России ОСП изучалась преимущественно у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца, в то же время хорошо известно, что и ОП, и СП часто осложняют течение ревматических заболеваний, в том числе РА. Ранее мы обсуждали ассоциацию функционального статуса скелетных мышц и питания с каждым из этих коморбидных состояний у больных РА [6, 7].

Цель настоящего исследования – оценить питание, функциональное состояние скелетной мускулатуры, физическую активность и их взаимосвязь с остеосаркопеническим фенотипом состава тела у женщин в постменопаузе с РА.

Материал и методы. В исследование «случай-контроль» включены женщины 40–75 лет, отобранные из когорты больных с достоверным РА на основании результатов двуэнергетической рентгеновской денситометрии. В группу ОСП вошли пациентки, имевшие МПК по Т-критерию <-1,0 стандартного отклонения и аппендикулярную мышечную массу <15 кг или аппендикулярный индекс <5,5 кг/м² [8]. Контрольную группу составили пациентки с нормальной МПК и нормальными количественными показателями мышечной массы.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: асептический некроз крупных суставов конечностей; наличие имплантированных эндопротезов или металлоконструкций, затрудняющих оценку результатов денситометрии; тяжелая органная недостаточность, связанная с коморбидным

фоном или осложнениями основного заболевания; тяжелая функциональная недостаточность суставов; сопутствующие патологические состояния с доказанным отрицательным остео- и миотропным действием; нарушения памяти.

Пациентки заполняли оригинальную анкету для сбора анамнеза, а также опросники для оценки нутритивного статуса (Mini Nutritional Assessment short form, MNA-SF) [9], употребления молочных продуктов, уровня физической активности (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) [10].

С помощью опросника MNA-SF участников исследования ранжировали в зависимости от набранной суммы баллов на имевших нормальный и сниженный нутритивный статус (риск мальнутриции и мальнутриция). Также с помощью MNA-SF оценивали употребление белка: при положительных ответах на три вопроса, касающихся молочных продуктов, бобовых, яиц, мяса, рыбы и птицы, оно трактовалось как адекватное.

Суточное употребление кальция с продуктами питания определяли по формуле: употребление кальция с молочными продуктами + 250 мг [11].

В калькуляторе физической активности на основе заполнения опросника IPAQ подсчитывали энергетические затраты, необходимые для занятий с разной интенсивностью физической нагрузки (ФН), пеших прогулок, и общий ее уровень, который подразделяли на высокий, средний и низкий.

Функциональное состояние скелетной мускулатуры исследовали с помощью кистевой динамометрии, тестов «Встать со стула» (ВСС), «Встань и иди» (ВИИ) и скорости ходьбы на 4 м. Для этих тестов использовали пороговые значения, представленные в пересмотренном Европейском консенсусе по определению и диагностике саркопении [8].

Таблица 1. Общая характеристика больных (n=134)
Table 1. General characteristics of patients (n=134)

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±СО	60,5±7,4
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,2 [23,5; 30,4]
ИМТ ≥30,0 кг/м ² , n (%)	37 (27,6)
Постменопауза, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [6,0; 18,0]
Употребление кальция с пищей, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	597,0 [443,6; 826,9]
Падения в предшествующие 12 мес, n (%)	35 (26,1)
Низкоэнергетические переломы после 40 лет, n (%)	36 (26,9)
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [4,5; 14,0]
Прием ГК, n (%)	71 (53,0)
Длительность приема ГК, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2,0; 10,0]
DAS28-COЭ, М±СО	5,09±1,10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных РА с ОСП и без нее
Table 2. Comparative characteristics of RA patients with and without OSP

Показатель	Больные с ОСП (n=52)	Контрольная группа (n=82)	p
Возраст, годы, М±СО	62,0±7,2	59,6±7,5	>0,05
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,7 [20,6; 25,6]	28,3 [25,2; 32,8]	<0,001
ИМТ ≥30,0 кг/м ² , n (%)	1 (1,9)	32 (39,0)	<0,001
Длительность постменопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,0 [8,0; 18,0]	9,0 [4,0; 14,0]	0,023
Употребление кальция с пищей, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	503,6 [393,6; 748,6]	636,0 [503,6; 842,0]	0,014
Употребление кальция <500 мг/сут, n (%)	25 (48,1)	18 (22,0)	0,002
Курение, n (%)	9 (17,3)	14 (17,1)	>0,05
Падения, n (%)	16 (30,8)	18 (22,0)	>0,05
Переломы, n (%)	18 (34,6)	17 (20,7)	>0,05
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [4,0; 16,0]	8,0 [5,0; 13,0]	>0,05
Прием ГК, n (%)	27 (51,9)	44 (51,2)	>0,05
Длительность приема ГК, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [2,0; 11,0]	4,0 [2,0; 10,0]	>0,05
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,0 [16,0; 54,0]	19,5 [13,0; 34,0]	>0,05
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,7 [1,3; 21,4]	4,7 [1,4; 16,5]	0,048
РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	59,6 [12,7; 300,0]	64,5 [15,8; 188,0]	>0,05
РФ+, n (%)	45 (86,5)	67 (81,7)	>0,05
АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	80,9 [6,8; 221,9]	88,4 [22,0; 228,6]	>0,05
АЦЦП+, n (%)	40 (76,9)	66 (80,5)	>0,05
DAS28-СОЭ, М±СО	5,19±1,13	5,03±1,08	>0,05
Активность РА, n (%): высокая умеренная низкая	24 (46,2) 26 (50,0) 2 (3,8)	41 (50,0) 34 (41,5) 7 (8,5)	>0,05

Клинико-лабораторное обследование включало: осмотр, антропометрические измерения, клинический анализ крови, определение уровня СРБ, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду

(АЦЦП), биохимический анализ крови. Степень активности РА оценивали по индексу DAS28-СОЭ.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием программы Statistica 12 (StatSoft Inc.,

Таблица 3. Состояние питания у больных РА в постменопаузе в зависимости от наличия ОСП
Table 3. Nutritional status in RA patients in post menopause depending on the presence of OSP

Показатель	Больные с ОСП (n=52)	Контрольная группа (n=82)	p
MNA-SF, общий счет, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [10; 13]	13 [11; 14]	0,008
Сниженный нутритивный статус, n (%)	27 (51,9)	28 (34,1)	0,042
Окружность талии, см, М±СО	83,0±10,6	92,7±12,7	<0,001
Окружность бедер, см, М±СО	96,7±7,6	105,2±9,1	<0,001
Общий белок, г/л, М±СО	72,4±5,1	73,6±5,1	0,160
Альбумин, г/л, М±СО	43,2±5,8	44,1±4,5	0,738
25(ОН)D, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,5 [17,8; 29,3]	30,7 [24,5; 35,3]	0,004

Таблица 4. Функциональное состояние скелетных мышц у больных РА в постменопаузе в зависимости от наличия ОСП
Table 4. Functional status of skeletal muscles in RA patients in post menopause depending on the presence of OSP

Показатель	Больные с ОСП (n=52)	Контрольная группа (n=82)	p
Сила кисти, кг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [6,0; 14,0]	12,5 [8,3; 17,7]	0,006
Сила кисти <16 кг, n (%)	45 (86,5)	53 (64,6)	0,005
Тест ВСС, с, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16,5 [13,7; 22,0]	15,0 [12,4; 22,3]	>0,05
Время выполнения теста ВСС >15 с или тест не выполнен, n (%)	30 (57,7)	51 (62,2)	>0,05
Тест ВИИ, с, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,6 [8,2; 12,0]	8,9 [6,9; 12,0]	>0,05
Время выполнения теста ВИИ ≥20 с, n (%)	2 (3,9)	5 (6,1)	>0,05
Скорость ходьбы, м/с, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,84 [0,70; 1,04]	0,87 [0,68; 1,03]	>0,05
Скорость ходьбы ≤0,8 м/с, n (%)	21 (40,4)	39 (47,6)	>0,05

США). Непрерывные количественные данные, соответствующие закону нормального распределения, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm CO$), не соответствующие — как медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Проверка нормальности распределения проводилась методом Шапиро–Уилка. Дискретные данные выражали в абсолютных и относительных значениях (n, %). Сравнительный анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов — t-теста Стьюдента, U-теста Манна–Уитни, критерия χ^2 . Для установления ассоциаций между наличием ОСП и анализируемыми параметрами применяли регрессионный логистический анализ, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исследование включено 134 женщины, средний возраст — $60,5 \pm 7,4$ года, медиана продолжительности РА — 8,0 [4,5; 14,0] лет. Употребление кальция с пищей было ниже рекомендуемых значений у 84,3% опрошенных, в том числе <500 мг/сут — у 32,1%. Низкоэнергетические переломы после 40 лет произошли у 26,9% женщин. На момент включения в настоящую работу более половины пациенток получали пероральные ГК (табл. 1).

У 52 (38,8%) пациенток выявлена ОСП, контрольную группу составили 82 (61,2%) больных РА с нормальной МПК и без СП (табл. 2). Между этими группами не было существенных различий по возрасту ($p > 0,05$), но пациентки с ОСП имели меньший индекс массы тела (ИМТ; $p < 0,001$), большую длительность постменопаузы ($p = 0,023$) и более низкое суточное употребление кальция с пищей ($p = 0,014$) по сравнению с контролем. Также среди них было значимо меньше женщин с ожирением, диагностированным по ИМТ. У женщин с ОСП зарегистрирована несколько большая частота падений и низкоэнергетических переломов в анамнезе, однако эти различия не достигали статистической значимости. Не установлено различий между группами по длительности РА, частоте и длительности приема ГК. Пациентки с ОСП не отличались от контроля по СОЭ, уровню СРБ, частоте серопозитивности по РФ и АЦЦП, а также по величине DAS28 ($p > 0,05$; см. табл. 2).

При оценке питания выявлено, что общий счет по опроснику MNA-SF был меньше у пациенток с ОСП ($p = 0,008$), среди них было больше женщин со сниженным нутритивным

статусом (<12 баллов; $p = 0,042$), а уровень витамина D был ниже ($p = 0,004$) по сравнению с таковым в контроле. В то же время не наблюдалось значимых различий по содержанию общего белка и альбумина в сыворотке крови (табл. 3).

В группе с ОСП сила кисти была меньше, а доля лиц с результатом <16 кг — больше, чем в контроле ($p = 0,006$ и $p = 0,005$ соответственно), тогда как показатели теста ВСС значимо не различались и по времени выполнения, и по доле лиц, превысивших порог, свидетельствующий о низкой мышечной силе. Физическая работоспособность, оцененная с помощью теста ВИИ и скорости ходьбы, была сопоставимой у женщин с ОСП и в контрольной группе ($p > 0,05$; табл. 4).

В группе с ОСП низкий, средний и высокий уровни физической активности по опроснику IPAQ выявлены у 2 (5,8%), 26 (50,0%) и 23 (44,2%), а в контрольной группе — у 9 (11,0%), 37 (45,1%) и 36 (43,9%) пациенток соответственно ($p > 0,05$).

Для определения факторов, ассоциированных с ОСП, проведен однофакторный логистический регрессионный анализ, который показал, что возраст не являлся фактором риска данного фенотипа у пациентов с РА. Не выявлено связи с частотой употребления белковой пищи, определяемой по опроснику MNA-SF. Риск ОСП возрастал в 2,52 раза при низком нутритивном статусе по MNA-SF, в 3,23 раза при суточном употреблении кальция с пищей <500 мг и в 4,55 раза при дефиците витамина D (табл. 5).

Кроме того, риск ОСП повышался в 2,67 раза при занятиях с умеренной ФН <1 ч в день, в 3,25 раза при длительности пеших прогулок <1 ч в день и в 3,17 раза при их продолжительности <4 ч в неделю (см. табл. 5).

Обсуждение. ОСП — состояние, при котором одновременно наблюдается снижение МПК и СП и которое связано с риском низкоэнергетических переломов и падения, ограничением повседневной двигательной активности, ухудшением качества жизни, увеличением смертности. Низкая МПК и СП характеризуются общими факторами патогенеза и взаимным влиянием, что обуславливает возможность их частого сосуществования. Концепция ОСП возникла недавно, поэтому ее эпидемиология и связь с различными заболеваниями изучены недостаточно. Настоящее исследование — одна из первых попыток определения места этого синдрома у пациентов с РА. При сопоставлении сходных по возрасту групп мы не выявили ассоциации ОСП с длительностью ос-

Таблица 5. Факторы, ассоциированные с ОСП (логистический регрессионный анализ)
Table 5. Factors associated with OSP (logistic regression analysis)

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,05 (0,99–1,10)	0,072
MNA-SF <12 баллов	2,52 (1,10–5,77)	0,029
Употребление кальция <500 мг/сут	3,23 (1,49–7,01)	0,003
25(ОН)D <30 нг/мл	4,55 (1,86–11,16)	0,001
Недостаточное употребление белка	1,60 (0,66–3,89)	0,296
Интенсивная ФН ≤2 дня в неделю	2,06 (0,80–5,36)	0,134
Интенсивная ФН <15 мин/день	2,33 (0,92–5,85)	0,072
Умеренная ФН <1 ч в день	2,67 (1,06–6,75)	0,037
Пешие прогулки <1 ч в день	3,25 (1,26–8,38)	0,015
Пешие прогулки <4 ч в неделю	3,17 (1,19–8,46)	0,021

новного заболевания и признаками активности РА. В то же время нам удалось установить связь этого фенотипа состава тела с некоторыми параметрами питания, функционального статуса скелетных мышц и физической активности. В ряде исследований также была отмечена ассоциация между ОСП и нутритивным статусом, оцененным по опроснику MNA-SF, у пожилых людей как без ревматических заболеваний, так и с РА [12, 13]. Кроме того, L. Cano-Garcia и соавт. [12] выявили связь ОСП с длительностью РА, но не с признаками его активности. Y.R. Huo и соавт. [13] обнаружили повышение риска развития ОСП у пожилых людей с предшествующими падениями и переломами. В нашем исследовании частота падений в течение года до опроса и низкоэнергетических переломов в анамнезе у пациенток с ОСП была выше, чем у женщин контрольной группы, но эти различия не достигали статистической значимости.

Наличие ОСП, помимо нутритивного статуса по опроснику MNA-SF, ассоциировалось с употреблением кальция с продуктами питания <500 мг/сут и дефицитом витамина D. Известно, что низкое употребление кальция является фактором риска низкой МПК, в то же время в ряде исследований у больных РА также наблюдалась ассоциация между низким поступлением кальция с пищей и саркопеническим фено-

типом [14, 15]. Однако другие авторы при обследовании когорт пожилых людей такие связи не выявили [16, 17].

В настоящем исследовании при определении мышечного статуса обнаружены значимые различия силы кистевого хвата по данным динамометрии: у пациенток с ОСП она была меньше, чем у женщин контрольной группы.

Регрессионный анализ показал связь между наличием ОСП и рядом показателей физической активности (занятиями с умеренной ФН, продолжительностью пеших прогулок). Но оценка физической активности с помощью опросника IPAQ недостаточно достоверна, так как интенсивность ФН оценивается самими пациентами ретроспективно по степени учащения дыхания, а субъективная оценка тяжести одышки больными РА не всегда под-

тверждается объективными данными инструментальных исследований [18]. Почти половина (44,2%) женщин с ОСП имела высокий уровень физической активности, оцененной по степени учащения дыхания и с помощью опросника IPAQ, а низкий уровень выявлен менее чем у 6% пациенток. Наши данные о частоте высокого уровня физической активности совпадают с результатами других исследований, в то же время в работах S. Veider и соавт. [19] и R.J. Law и соавт. [20] у пациентов с РА чаще наблюдался низкий ее уровень (39 и 24,5% соответственно).

Заключение. Таким образом, сниженный нутритивный статус выявлен у 51,9%, а средний или низкий уровень физической активности – у 55,8% пациенток с ОСП. Риск ОСП повышался в 2,52 раза при сниженном нутритивном статусе; в 3,23 раза при низком употреблении кальция с пищей; в 4,55 раза при низком уровне витамина D; в 2,67 раза при ежедневной продолжительности занятий с умеренной физической нагрузкой <1 ч; в 3,25 и 3,17 раза соответственно при недостаточном ежедневном и еженедельном времени пеших прогулок. Полученные данные должны учитываться при планировании профилактических мероприятий у женщин с РА и ОСП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Güler-Yüksel M, Hoes J, Bultink I, Lems W. Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcif Tissue Int.* 2018 May;102(5):592-606. doi: 10.1007/s00223-017-0335-7. Epub 2018 Jan 8.
- Diaz BB, Gonzalez DA, Gannar F, et al. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunol Lett.* 2018 Nov;203:1-5. doi: 10.1016/j.imlet.2018.09.002. Epub 2018 Sep 5.
- Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarco-osteopenia". *J Clin Densitom.* 2009 Oct-Dec;12(4):413-6. doi: 10.1016/j.jocd.2009.06.004. Epub 2009 Sep 3.
- Yu R, Leung J, Woo J. Incremental predictive value of sarcopenia for incident fracture in an elderly Chinese cohort: Results from the Osteoporotic Fractures in Men (MrOs) Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2014 Aug;15(8):551-8. doi: 10.1016/j.jamda.2014.02.005. Epub 2014 Apr 3.
- Yoo JI, Kim H, Ha YC, et al. Osteosarcopenia in patients with hip fracture is related with high mortality. *J Korean Med Sci.* 2018 Jan 22; 33(4):e27. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e27.
- Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Феклистов АЮ и др. Физическая активность и композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология.* 2022;16(5):53-59. [Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Feklistov AYU, et al. Physical activity and body composition in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(5):53-59. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-53-59
- Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Демин НВ, Козырева МВ. Композиционный состав тела и нутритивный статус у женщин с ревматоидным артритом. *Остеопороз и остеопатии.* 2023;26(1):31-39.

- [Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Demin NV, Kozyreva MV. Body composition and nutritional status in women with rheumatoid arthritis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2023;26(1): 31-39. (In Russ.)].
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
9. www.mna-elderly.com
10. <https://sites.google.com/site/theipaq>
11. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бордакова ЕВ и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 96 с.
- [Belaya ZhE, Belova KYu, Bordakova EV, et al. *Profilaktika, diagnostika i lechenie defitsita vitamina D i kal'tsiya sredi vzroslogo naseleeniya i u patsientov s osteoporozom. Rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii po osteoporozu* [Prevention, Diagnosis, and Treatment of Vitamin D and Calcium Deficiency in Adults and in Patients with Osteoporosis. Recommendations of the Russian Association for Osteoporosis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 96 p.].
12. Cano-Garcia L, Manrique-Arija S, Dominguez-Quesada C, et al. Sarcopenia and Nutrition in Elderly Rheumatoid Arthritis Patients: A Cross-Sectional Study to Determine Prevalence and Risk Factors. *Nutrients*. 2023 May 24;15(11):2440. doi: 10.3390/nu15112440.
13. Huo YR, Suriyaarachchi P, Gomez F, et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Apr;16(4):290-5. doi: 10.1016/j.jamda.2014.10.018. Epub 2014 Dec 12.
14. Petermann-Rocha F, Chen M, Gray SR, et al. Factors associated with sarcopenia: A cross-sectional analysis using UK Biobank. *Maturitas*. 2020 Mar;133:60-67. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.01.004. Epub 2020 Jan 8.
15. Seo MH, Kim MK, Park SE, et al. The association between daily calcium intake and sarcopenia in older, non-obese Korean adults: the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV) 2009. *Endocr J*. 2013;60(5):679-86. doi: 10.1507/endocr.ej12-0395. Epub 2013 Jan 26.
16. ter Borg S, de Groot LC, Mijnders DM, et al. Differences in Nutrient Intake and Biochemical Nutrient Status Between Sarcopenic and Nonsarcopenic Older Adults-Results From the Maastricht Sarcopenia Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 May 1;17(5):393-401. doi: 10.1016/j.jamda.2015.12.015. Epub 2016 Jan 26.
17. Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1): 267-274. doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.013. Epub 2015 Nov 27.
18. Шеянов МВ, Сулимов ВА. Происхождение одышки и ее роль в снижении переносимости физических нагрузок у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2010;48(6):45-50. [Sheyanov MV, Sulimov VA. The origin of dyspnea and its role in the reduction of exercise endurance in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;48(6):45-50. (In Russ.)].
19. Beider S, Flohr S, Gehlert S, et al. Association of physical activity with fatigue and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2021 Mar;80(2): 113-121. doi: 10.1007/s00393-020-00830-2.
20. Law RJ, Markland DA, Jones JG, et al. Perceptions of issues relating to exercise and joint health in rheumatoid arthritis: a UK-based questionnaire study. *Musculoskeletal Care*. 2013 Sep;11(3):147-58. doi: 10.1002/msc.1037. Epub 2012 Nov 5

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.03.2024/03.05.2024/15.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы (регистрационный номер 1021051403074-2). Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of basic research topic (registration number 1021051403074-2).

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

Добровольская О.В. <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>
Феклистов А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>
Демин Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>
Козырева М.В. <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>
Торопцова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Эффективность низкомолекулярной гиалуроновой кислоты (500–730 кДа) при посттравматической патологии околосуставных мягких тканей различной локализации: данные открытого пилотного клинического исследования

Нестеренко В.А., Макаров М.А., Каратеев А.Е., Бялик Е.И., Бялик В.Е., Бялик А.А.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Локальная инъекционная терапия (ЛИТ) с применением препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК) – один из перспективных методов лечения патологии околосуставных мягких тканей (ПОМТ), вызванной травмой или избыточной нагрузкой.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность ЛИТ препаратом ГлК с молекулярной массой 500–730 кДа у пациентов с различной посттравматической ПОМТ.

Материал и методы. В исследовании участвовало 30 пациентов с синдромом сдавления ротатора плеча (ССРП), латеральным эпикондилитом (ЛЭ) и плантарным фасциитом (ПФ), возникшими после травмы. Критерием включения было наличие умеренной/выраженной боли (≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) на протяжении 3 мес и отсутствие эффекта от ЛИТ глюкокортикоидами. Всем больным проводилось трехкратное (с интервалом в 7 дней) околосухожильное введение ГлК под контролем УЗИ. Результаты лечения оценивали через 1 и 3 мес по динамике интенсивности боли (по ВАШ) и функциональным показателям с помощью опросников ASES (Американская хирургическая оценка плеча и локтя), MES (индекс локтя Мэйо), FFI (функциональный индекс стопы).

Результаты и обсуждение. В общей группе отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли через 1 и 3 мес в среднем с $57,6 \pm 14,7$ до $37,0 \pm 14,8$ и $35,0 \pm 14,3$ мм по ВАШ соответственно ($p < 0,05$). В группах пациентов с различной ПОМТ оценка интенсивности боли и функциональных нарушений исходно и через 1 и 3 мес в среднем составила: при ССРП ($n=11$) $59,0 \pm 15,1$, $39,0 \pm 15,7$, $36,3 \pm 16,2$ мм по ВАШ и $49,1 \pm 14,3$, $60,1 \pm 13,7$, $61,7 \pm 13,8$ по ASES соответственно; при ЛЭ ($n=10$) $54,0 \pm 13,4$, $35,0 \pm 9,7$, $34,0 \pm 11,7$ мм по ВАШ и $71,5 \pm 11,1$, $78,3 \pm 9,0$, $81,5 \pm 8,3$ по MES; при ПФ ($n=9$) $61,0 \pm 16,5$, $36,6 \pm 19,3$, $34,4 \pm 15,8$ мм по ВАШ и $47,2 \pm 22,8$, $39,6 \pm 39,7$, $39,0 \pm 29,9$ по FFI. Ни у кого из больных на фоне терапии не отмечалось развития неблагоприятных реакций.

Заключение. Препарат ГлК с молекулярной массой 500–730 кДа показал хорошую эффективность и безопасность при ЛИТ ПОМТ плечевого, локтевого суставов и стопы. Требуется дальнейшие исследования для оценки возможности его широкого использования для лечения ПОМТ в реальной клинической практике.

Ключевые слова: патология околосуставных мягких тканей; синдром сдавления ротатора плеча; латеральный эпикондилит; плантарный фасциит; локальные инъекции; гиалуроновая кислота.

Контакты: Вадим Андреевич Нестеренко; Swinguy91@mail.ru

Для ссылки: Нестеренко ВА, Макаров МА, Каратеев АЕ, Бялик ЕИ, Бялик ВЕ, Бялик АА. Эффективность низкомолекулярной гиалуроновой кислоты (500–730 кДа) при посттравматической патологии околосуставных мягких тканей различной локализации: данные открытого пилотного клинического исследования. Современная ревматология. 2024;18(3):58–62. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-58-62

Efficacy of low molecular weight hyaluronic acid (500–730 kDa) in post-traumatic pathology of periarticular soft tissues at different sites: data from an open-label pilot clinical study

Nesterenko V.A., Makarov M.A., Karateev A.E., Bialik E.I., Bialik V.E., Bialik A.A.

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

Local injection therapy (LIT) with hyaluronic acid (HA) medications is one of the most promising methods for the treatment of periarticular soft tissue pathology (PASTP) caused by injury or overuse.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of LIT with HA medication with a molecular weight of 500–730 kDa in patients with various post-traumatic PASTP.

Material and methods. The study included 30 patients with rotator cuff syndrome (RCS), lateral epicondylitis (LE) and plantar fasciitis (PF) after trauma. Inclusion criteria were the presence of moderate/severe pain (≥ 40 mm on a visual analogue scale (VAS)) over a 3-month period

and the absence of effect of LIT with glucocorticoids. All patients were administered HA peritendinously three times (7 days apart) under ultrasound guidance. Treatment results were evaluated after 1 and 3 months based on the dynamics of pain intensity (VAS) and functional indicators using the ASES (American Shoulder and Elbow Surgical Evaluation), MES (Mayo Elbow Score) and FFI (Foot Functional Index) questionnaires.

Results and discussion. In the general group, there was a statistically significant decrease in pain intensity after 1 and 3 months from a mean of 57.6 ± 14.7 to 37.0 ± 14.8 and 35.0 ± 14.3 mm according to VAS respectively ($p < 0.05$). In the patient groups with different PASTP, the average assessment of pain intensity and functional impairment at baseline and after 1 and 3 months was: for RCS ($n=11$) 59.0 ± 15.1 , 39.0 ± 15.7 , 36.3 ± 16.2 mm according to VAS and 49.1 ± 14.3 , 60.1 ± 13.7 , 61.7 ± 3.8 according to ASES, respectively; with LE ($n=10$) 54.0 ± 13.4 , 35.0 ± 9.7 , 34.0 ± 11.7 mm according to VAS and 71.5 ± 11.1 , 78.3 ± 9.0 , 81.5 ± 8.3 according to MES; with PF ($n=9$) 61.0 ± 16.5 , 36.6 ± 19.3 , 34.4 ± 15.8 mm according to VAS and 47.2 ± 22.8 , 39.6 ± 39.7 , 39.0 ± 29.9 according to FFI. None of the patients experienced any adverse events during treatment.

Conclusion. HA medication with a molecular weight of 500–730 kDa showed good efficacy and safety in LIT of PASTP of the shoulder, elbow joint and foot. Further studies are needed to evaluate the possibility of a broad use of the drug for the treatment of PASTP in real clinical practice.

Keywords: periarticular soft tissue pathology; rotator cuff syndrome; lateral epicondylitis; plantar fasciitis; local injections; hyaluronic acid.

Contact: Vadim Andreevich Nesterenko; Swinguy91@mail.ru

For reference: Nesterenko VA, Makarov MA, Karateev AE, Bialik EI, Bialik VE, Bialik AA. Efficacy of low molecular weight hyaluronic acid (500–730 kDa) in post-traumatic pathology of periarticular soft tissues at different sites: data from an open-label pilot clinical study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):58–62. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-58-62

Патология околосуставных мягких тканей (ПОМТ), связанная с острыми травмами или повторяющейся нагрузкой, — одна из основных причин развития скелетно-мышечной боли, утраты трудоспособности и ухудшения качества жизни. Это распространенная патология, включающая такие формы, как тендинит мышц вращательной манжеты плеча, латеральный эпикондилит (ЛЭ), синдром запястного канала, синдром де Кервена, щелкающий палец, тендинит и бурсит сухожилий ягодичных мышц (трохантерит), супрапателлярный тендинит и бурсит, плантарный фасциит (ПФ) и др. [1–3]. По данным российских и зарубежных исследований, ПОМТ занимает 3-е место по частоте обращений к травматологам-ортопедам и ревматологам после неспецифической боли в спине и остеоартрита (ОА) крупных суставов [1, 4]. Так, боль в плече, связанная с синдромом сдавления ротатора плеча (ССРП), наблюдается у 20–30% популяции [5, 6]. Согласно данным С.Д. Hodgetts и соавт. [7], выполнивших метаанализ 20 исследований ($n=40\,487$), данный синдром в зависимости от возраста и характера трудовой деятельности встречается в 13,4–56,6% случаев.

Патогенез ПОМТ связан с повреждением ткани сухожилия и локальной воспалительной реакцией, приводящей к развитию вторичных дегенеративных изменений — фиброзу, неоангиогенезу и гетеротопической оссификации. Важную роль при этом играют нарушение метаболизма ткани сухожилия, связанное с гибелью теноцитов, и снижение синтеза естественных протеогликанов, составляющих основу межклеточного матрикса и внутренней среды пери- и эндотендона [8, 9].

Лечение ПОМТ основано на комплексном подходе и включает использование обезболивающих и противовоспалительных препаратов, а также средств, оказывающих репаративное и антикатаболическое действие. Принципиальное значение придается немедикаментозным подходам, физической и социальной реабилитации [10–12].

Среди методов, которые наиболее широко применяют при данной патологии, следует выделить локальную инъекционную терапию (ЛИТ) препаратами гиалуроновой кислоты (ГлК). Экзогенная ГлК не только улучшает биомеханические свойства поврежденной ткани за счет благоприятных вязкоэластических свойств, но и оказывает ряд важных биологических эффектов, опосредованных взаимодействием с мембранными клеточными структурами — CD44 (рецептор для

опосредованной ГлК подвижности), RHAMM, LYVE1 (рецептор 1 ГлК эндотелия лимфатических сосудов), TSG6 (стимулированный фактором некроза опухоли ген 6), GHPAR (хрящевой гиалуронат-связывающий белок), TLR4 (толлоподобный рецептор 4) и др. Благодаря этим эффектам ГлК подавляет локальное воспаление, снижает активность металлопротеиназ и ангиогенез, стимулирует синтез эндогенных протеогликанов, способствует пролиферации теноцитов [9].

Эффективность ЛИТ ГлК хорошо доказана при ОА коленного и тазобедренного суставов [13]. Также имеются убедительные данные, подтверждающие хороший лечебный потенциал ГлК при ПОМТ [9]. М.И. Удовика и соавт. [14] ($n=210$) было показано преимущество ЛИТ ГлК в сравнении с глюкокортикоидами (ГК) при лечении различной ПОМТ. Снижение интенсивности боли в группе ГлК оказалось более значимым и продолжительным, чем в группе ГК: через 12 нед ее выраженность по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) снизилась в среднем с $78,38 \pm 1,35$ и $71,62 \pm 7,35$ мм до $19,5 \pm 7,35$ и $37,06 \pm 7,58$ мм ($p < 0,001$), через 24 нед — до $7,36 \pm 1,24$ и $31,32 \pm 7,03$ мм соответственно ($p < 0,001$) [15]. В недавно опубликованном метаанализе М. Khan и соавт. [15] также представлены позитивные результаты серии из 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ГлК при ПОМТ ($n=1629$).

Хотя имеются данные российских и зарубежных клинических исследований, посвященных изучению эффекта ГлК, в целом вопрос применения этого средства при ПОМТ освещен недостаточно. В частности, лишь в относительно небольшом числе работ рассматриваются сравнительные результаты ЛИТ ГлК при различной локализации ПОМТ.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность курса ЛИТ низкомолекулярной (НМ) ГлК (500–730 кДа) при посттравматической ПОМТ различной локализации (ССРП, ЛЭ, ПФ).

Материал и методы. Исследуемую группу составили 30 пациентов, 18 женщин и 12 мужчин, средний возраст — $56,0 \pm 14,4$ года, соответствовавших следующим критериям включения: возраст ≥ 18 лет; диагностированная по клиническим данным и с помощью инструментальной визуализации (УЗИ, магнитно-резонансная томография) ПОМТ — ССРП, ЛЭ, ПФ; эпизод бытовой или спортивной травмы, отмеченный пациентом как причина развития ПОМТ; умеренная или выраженная боль (≥ 40 мм по ВАШ, 0–100 мм) на протяжении

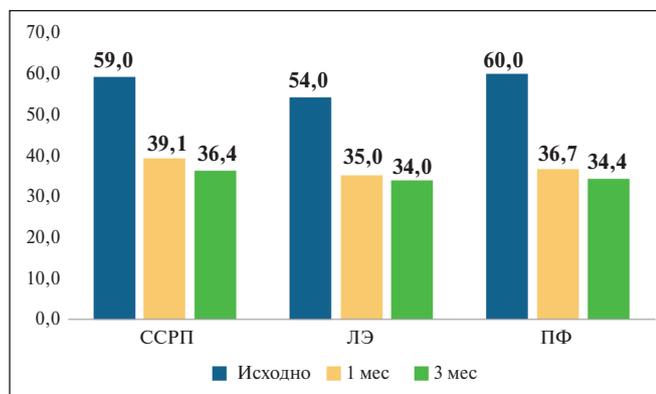


Рис. 1. Динамика боли у пациентов с ССРП, ЛЭ и ПФ (ВАШ, мм)
Fig. 1. Pain dynamics in patients with RCS, LE and PF (VAS, mm)

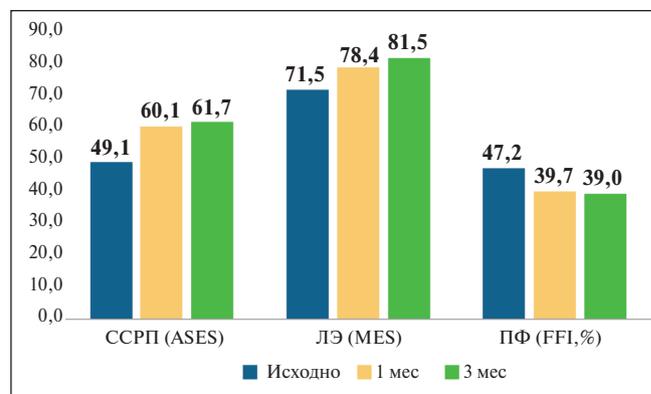


Рис. 2. Динамика функционального состояния при ССРП, ЛЭ и ПФ
Fig. 2. Dynamics of the functional state in RCS, LE and PF

≥3 мес; недостаточный эффект предшествующей ЛИТ с использованием ГК (сохранение или рецидивирование боли после хотя бы одного околосожильного введения ГК, выполненного за последние 3 мес).

Критерии не включения: пациенты с противопоказаниями для ЛИТ ГлК (гиперчувствительность к препаратам ГлК, серьезные заболевания печени, инфекционные или иные заболевания кожи в области инъекции, беременность или период кормления), а также с коморбидными заболеваниями или функциональными нарушениями, делающими невозможными запланированные в исследовании визиты к врачу; пациенты, которым проводилась ЛИТ ГК менее чем за 7 дней до предполагаемого начала ЛИТ ГлК.

Для ЛИТ был использован гиалуронат натрия с молекулярной массой 500–730 кДа 20 мг/2 мл (Гиалганбио). Препарат вводился в асептических условиях специально подготовленной малой операционной в околосожильную область в объеме 2 мл под контролем УЗИ 3 раза с интервалами в 7 дней. В период лечения и последующего наблюдения разрешалось продолжать прием назначенных ранее нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Не допускались ЛИТ ГК или другими препаратами ГлК, системная терапия ГК и физиотерапевтические процедуры на область ПОМТ.

Клинические параметры и состояние пациентов оценивались исходно, через 1 и 3 мес. Определялись выраженность боли по ВАШ (0–100 мм) и потребность в приеме НПВП. Для анализа функциональных показателей плечевого сустава использовались Американская хирургическая оценка плеча и локтя (American Shoulder and Elbow Surgeons, ASES), локтевого сустава – индекс локтя Мэйо (Mayo Elbow Score, MES), стопы – функциональный индекс стопы (Foot Function Index, FFI).

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывались следующими показателями: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (σ), медианой с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентов). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Полученные

результаты оценивались с помощью критерия Пирсона χ^2 (анализ таблиц сопряженности), непарного t-критерия Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, применялись непараметрические тесты: U-тест Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса. Взаимное влияние показателей определяли с помощью корреляционного анализа Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проводилось с соблюдением Хельсинской декларации по правам человека. Протокол исследования, включая возможность использования конкретного препарата ГлК при ПОМТ, был одобрен Ученым советом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой; протокол №122040400027 от 17.01.2023). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им В.А. Насоновой (протокол заседания №02 от 26.01.2023). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Все пациенты закончили курс ЛИТ ГлК, случаев отказа от лечения или его прерывания не было. На фоне ЛИТ ГлК было зафиксировано статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ с $57,7 \pm 14,8$ мм исходно до $37,0 \pm 14,9$ мм через 1 мес ($p < 0,05$) и до $35,0 \pm 14,3$ мм ($p < 0,05$) через 3 мес. Существенное улучшение (снижение боли $> 50\%$) через 3 мес отмечено у 36,7% пациентов, отсутствие эффекта (снижение боли < 10 мм) – у 13,3%. В целом по группе потребность в регулярном приеме НПВП уменьшилась через 3 мес с 55 до 11,0% ($p < 0,05$).

В зависимости от характера ПОМТ были выделены три исследуемые группы: ССРП ($n=11$), ЛЭ ($n=10$) и ПФ ($n=9$). Во всех трех группах наблюдались статистически значимое снижение интенсивности боли и улучшение функциональных индексов – ASES для плечевого сустава, MES для локтевого сустава и FFI для стопы. При этом зарегистрировано улучшение терапевтического результата через 1–3 мес наблюдения (рис. 1, 2).

Различий по интенсивности боли, а также по значениям ASES, MES и FFI через 1 и 3 мес в группах ССРП, ЛЭ и ПФ не выявлено. Также не отмечено значимых различий между исследуемыми группами по выраженности динамики боли: ее дельта (Δ) через 3 мес составила для ССРП $23,1 \pm 16,4$ мм, для ЛЭ $19,6 \pm 15,4$ мм и для ПФ $24,1 \pm 22,7$ мм ($p=0,108$). Ни у кого из пациентов не возникло системных неблагоприятных реакций (НР).

Обсуждение. Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют хороший лечебный потенциал и относительную безопасность ЛИТ ГЛК с молекулярной массой 500–730 кДа. Три последовательные инъекции этого препарата обеспечили статистически значимое снижение интенсивности боли и улучшение функциональных параметров при ССРТ, ЛЭ и ПФ. Эффект терапии отмечался сразу после окончания курса ЛИТ (на первом месяце наблюдения) и сохранялся или усиливался к 3 мес наблюдения. Уменьшение интенсивности боли сопровождалось улучшением функции пораженного отдела скелетно-мышечной системы (плечевой и локтевой суставов, стопа).

Эти результаты соответствуют данным российских и зарубежных исследований. Так, в работе М.И. Удовика и соавт. [14] снижение интенсивности боли через 12 нед превышало 50% от исходного уровня. В метаанализе М. Khan и соавт. [15], в котором проведена суммарная оценка 10 РКИ при ССРП ($n=593$), медиана различия по динамике боли между ГЛК и плацебо составила 1,16 [0,88; 1,44] см по ВАШ 10 см ($p<0,001$). Аналогично в двух исследованиях при ЛЭ ($n=363$) медиана различия между ГЛК и плацебо достигала 4,67 [4,41; 4,93] см [15]. Весьма наглядно эффект ГЛК демонстрирует работа G.A. Stirna и соавт. [16], изучавших действие этого препарата при ЛЭ ($n=52$): средняя интенсивность боли при движении после курса ЛИТ ГЛК снизилась с 8,1 до 3,6 см по ВАШ.

Одно из наиболее масштабных исследований ЛИТ ГЛК при ПФ, проведенное Т. Kumai и соавт. [17], включало 168 пациентов, которым проводилась ЛИТ препаратами высокомолекулярной ГЛК, НМ ГЛК и плацебо. Согласно полученным данным, первый препарат показал лучший результат: через 5 нед (5 последовательных инъекций) боль уменьшилась в среднем на $3,3\pm 0,3$; $2,6\pm 0,3$ и $2,4\pm 0,3$ см соответственно ($p=0,029$).

Следует отметить, что использованный нами препарат НМ ГЛК ранее прошел серьезную проверку в ходе клинических исследований, доказавших его хороший терапевтический потенциал. Так, в недавно опубликованном обзоре, посвященном применению ЛИТ ГЛК при тендопатиях, итальянские ученые А. Frizziero и соавт. [18] отметили, что данное средство обладает уникальными молекулярными характеристиками, способствующими гомеостазу внеклеточного матрикса и жизнеспособности теноцитов.

В оригинальной работе А. Frizziero и соавт. [19] сравнивался эффект 3 еженедельных инъекций ГЛК 530–730 кДа и 4 сеансов ударно-волновой терапии (УВТ) у 34 больных с ССРП. Через 12 нед оба терапевтических подхода показали

статистически значимое уменьшение интенсивности боли, причем в группе ГЛК наметилась тенденция к более выраженному результату: счет Constant изменился с 51,8 до 81,8 и с 56,7 до 76,5 соответственно; счет DASH уменьшился с 80,3 до 49,6 и с 78,2 до 54,3.

По аналогичному плану была выполнена работа N. Lunen и соавт. [20], которые сравнивали результаты ЛИТ ГЛК 530–730 кДа и УВТ у 60 больных с поражением ахиллова сухожилия. Препарат НМ ГЛК оказался эффективнее: спустя 1 мес уменьшение боли в группе ГЛК достигло 68,1%, а в группе УВТ – лишь 47,9% ($p<0,05$), через 6 мес – 94,9 и 66,4% ($p<0,05$) соответственно.

Показателен результат открытого исследования F. Meloni и соавт. [21], сопоставивших эффект ЛИТ ГЛК 530–730 кДа и плацебо (физиологический раствор) у 56 пациентов с ССРП. Спустя 1 и 3 мес после лечебного курса у пациентов, получавших активную терапию, интенсивность боли составила в среднем 2,8 и 3,1 см по ВАШ (исходный уровень – 8,7 см), а у пациентов, применявших плацебо, – 8,0 и 8,1 см (исходный уровень – 8,5 см).

M. Fogli и соавт. [22] назначали ГЛК 530–730 кДа 63 пациентам с тендинитами ахиллова сухожилия, сухожилия надколенника и ЛЭ. ЛИТ проводилась под контролем УЗИ 1 раз в неделю в течение 3 нед. Было показано, что при всех типах ПОМТ через 6 нед интенсивность боли существенно снизилась в среднем на $6,16\pm 0,45$; $6,16\pm 0,72$ и $5,33\pm 0,43$ см по ВАШ соответственно. Дополнительно с помощью УЗИ было подтверждено значимое уменьшение отека и неоваскуляризации ткани пораженного сухожилия.

Еще в одной работе А. Frizziero и соавт. [23] получен хороший результат ЛИТ ГЛК 530–730 кДа у 36 пациентов с ПОМТ ахиллова сухожилия и сухожилия надколенника. Через 3 мес отмечалось статистически значимое улучшение при обеих формах патологии: уменьшение боли в среднем составило $4,5\pm 3,3$ и $4,8\pm 3,2$ по числовой рейтинговой шкале соответственно.

Как и в нашем исследовании, во всех клинических испытаниях ГЛК 530–730 кДа ее переносимость была хорошей. Не зафиксировано ни одного случая серьезных НР, представляющих опасность для жизни и здоровья больных.

Заключение. Препарат ГЛК с молекулярной массой 500–730 кДа характеризуется высокой эффективностью и безопасностью при ЛИТ ПОМТ плечевого, локтевого суставов и стопы. Требуются дальнейшие исследования для оценки возможности его широкого использования у пациентов с ПОМТ в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Загородний НВ, Погожева ЕЮ. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. Терапевтический архив. 2019;91(12):21-28. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodny NV, Pogozheva EYu. Lesion of periarticular soft tissues in real clinical practice: frequency, nature, effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(12):21-28. (In Russ.)].
2. Нестеренко ВА. Поражение околосуставных мягких тканей плеча: патогенез, клиническая картина, современные подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):622-634. [Nesterenko VA. Periarticular soft tissue lesion of the shoulder: pathogenesis, clinical presentations, current approaches to therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(5):622-634. (In Russ.)].
3. Crowe LAN, Akbar M, de Vos RJ, et al. Pathways driving tendinopathy and enthesitis: siblings or distant cousins in musculoskeletal medicine? *Lancet Rheumatol*. 2023 May;5(5):e293-e304. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00074-7.
4. Dougados M, Le Henanff A, Logeart I, Ravaut P. Short-term efficacy of rofecoxib and diclofenac in acute shoulder pain: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS Clin Trials*. 2007 Mar 9;2(3):e9. doi: 10.1371/journal.pctr.0020009.
5. Vogel M, Binneuse M, Wallis H, et al. The Unhappy Shoulder: A Conceptual Review of the Psychosomatics of Shoulder Pain. *J Clin Med*. 2022 Sep 19;11(18):5490.

- doi: 10.3390/jcm11185490.
6. Horowitz EH, Aibinder WR. Shoulder Impingement Syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2023 May;34(2):311-334. doi: 10.1016/j.pmr.2022.12.001. Epub 2023 Feb 26.
7. Hodgetts CJ, Leboeuf-Yde C, Beynon A, Walker BF. Shoulder pain prevalence by age and within occupational groups: a systematic review. *Arch Physiother*. 2021 Nov 4;11(1):24. doi: 10.1186/s40945-021-00119-w.
8. Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K, et al. Tendinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 7;7(1):1. doi: 10.1038/s41572-020-00234-1
9. Oliva F, Marsilio E, Asparago G, et al. The Impact of Hyaluronic Acid on Tendon Physiology and Its Clinical Application in Tendinopathies. *Cells*. 2021 Nov 9;10(11):3081. doi: 10.3390/cells10113081.
10. Littlewood C, Moffatt M, Maher N, Irving G. Current and future advances in practice: tendinopathies of the shoulder. *Rheumatol Adv Pract*. 2023 Oct 25;7(3):rkad086. doi: 10.1093/rap/rkad086.
11. Jennings MM, Liew V, Marine B. Updates in Tendinopathy Treatment Options. *Clin Podiatr Med Surg*. 2019 Oct;36(4):543-552. doi: 10.1016/j.cpm.2019.06.002. Epub 2019 Jul 18.
12. Gaujoux-Viala C, Dougados M, Gossec L. Efficacy and safety of steroid injections for shoulder and elbow tendonitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1843-9. doi: 10.1136/ard.2008.099572. Epub 2008 Dec 3.
13. Walvekar P, Lulinski P, Kumar P, et al. A review of hyaluronic acid-based therapeutics for the treatment and management of arthritis. *Int J Biol Macromol*. 2024 Mar 7;264 (Pt 2):130645. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.130645. Epub ahead of print.
14. Удовика МИ, Жилияев ЕВ, Аношенкова ОН. Эффективность локальных инъекций гиалуроната натрия в терапии заболеваний мягких околосуставных тканей. *Полликлиника*. 2017;(2):98-104. [Udovika MI, Zhilyaev EV, Anoshenkova ON. Effectiveness of local injections of sodium hyaluronate in the therapy of diseases of soft periarticular tissues. *Poliklinika*. 2017;(2):98-104. (In Russ.)].
15. Khan M, Shanmugaraj A, Prada C, et al. The Role of Hyaluronic Acid for Soft Tissue Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Health*. 2022 Feb 3:19417381211073316. doi: 10.1177/19417381211073316.
16. Stirna GA, Chaves DH, Tortato S, et al. Prospective evaluation of periarticular hyaluronic acid infiltration for the treatment of lateral epicondylitis. *Acta Ortop Bras*. 2020 May-Jun;28(3):107-110. doi: 10.1590/1413-785220202803228291.
17. Kumai T, Samoto N, Hasegawa A, et al. Short-term efficacy and safety of hyaluronic acid injection for plantar fasciopathy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018 Mar;26(3):903-911. doi: 10.1007/s00167-017-4467-0. Epub 2017 Mar 2.
18. Frizziero A, Vittadini F, Bigliardi D, Costantino C. Low Molecular Weight Hyaluronic Acid (500-730 Kda) Injections in Tendinopathies—A Narrative Review. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2021 Dec 29;7(1):3. doi:10.3390/jfink7010003.
19. Frizziero A, Vittadini F, Barazzuol M, et al. Extracorporeal shockwaves therapy versus hyaluronic acid injection for the treatment of painful non-calcific rotator cuff tendinopathies: preliminary results. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017 Sep;57(9):1162-1168. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06408-2. Epub 2016 Apr 12.
20. Lynen N, De Vroey T, Spiegel I, et al. Comparison of Peritendinous Hyaluronan Injections Versus Extracorporeal Shock Wave Therapy in the Treatment of Painful Achilles' Tendinopathy: A Randomized Clinical Efficacy and Safety Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Jan;98(1):64-71. doi: 10.1016/j.apmr.2016.08.470. Epub 2016 Sep 14.
21. Meloni F, Milia F, Cavazzuti M, et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supraspinatus tendinosis under echographic guide: experimental study of periarticular injections. *Eur J Radiol*. 2008 Oct;68(1):170-3. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.11.001. Epub 2007 Dec 21.
22. Fogli M, Giordan N, Mazzoni G. Efficacy and safety of hyaluronic acid (500-730kDa) Ultrasound-guided injections on painful tendinopathies: a prospective, open label, clinical study. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2017 Sep 18;7(2):388-395. doi: 10.11138/mltj/2017.7.2.388.
23. Frizziero A, Oliva F, Vittadini F, et al. Efficacy of ultrasound-guided hyaluronic acid injections in achilles and patellar tendinopathies: a prospective multicentric clinical trial. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2019 Jul-Sep 9;9(3):305-313. doi: 10.32098/mltj.03.2019.01.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.04.2024/22.05.2024/27.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы FURS — 2022-009 1021062512064-0 (№ государственного задания 1021062512064-0).

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

The article was prepared as part of the research work FURS — 2022-009 1021062512064-0, state assignment №1021062512064-0.

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.

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

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

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

Бялик Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

Бялик В.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Бялик А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5256-7346>

Развитие послеоперационной боли у больных с поздней стадией остеоартрита коленного сустава связано с нарушением метаболизма и транспорта жирных кислот в клетках крови

Четина Е.В., Маркова Г.А., Глемба К.Е., Макаров М.А.

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

Цель исследования — оценить различия в экспрессии генов, связанных с β -окислением и *de novo* синтезом жирных кислот (ЖК) в крови больных с поздней стадией остеоартрита (ОА) коленных суставов (КС) перед тотальным эндопротезированием (ТЭ) в зависимости от развития послеоперационной боли (ПБ) с целью определения молекулярных механизмов, ответственных за формирование хронической ПБ.

Материал и методы. Перед ТЭ исследована кровь 50 пациентов с III–IV стадией ОА КС с жалобами на постоянную боль и нарушение функции сустава. Группу контроля составили 26 здоровых лиц. Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и краткому опроснику VPI. Кроме того, боль, скованность и физическую функцию определяли по индексу WOMAC, наличие невропатической боли — по опросникам DN4 и PainDETECT. Развитие ПБ оценивали через 3 и 6 мес после ТЭ. Суммарную РНК, выделенную из крови, использовали для определения экспрессии генов ACLY, ACC1, MLYCD, FASN и CPT1A с помощью количественной обратнo-транскриптазной полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. ПБ ≥ 30 мм по ВАШ выявлена у 17 больных. Перед ТЭ экспрессия большинства исследуемых генов была значимо повышена по сравнению с контролем. Напротив, экспрессия гена FASN оказалась сравнимой у больных ОА и здоровых лиц. Различий клинических и функциональных показателей в группах пациентов, имевших и не имевших ПБ, не наблюдалось. До операции у пациентов, у которых впоследствии развилась ПБ, отмечалась значительно более высокая экспрессия генов ACLY и CPT1A по сравнению с теми, кто был удовлетворен результатами ТЭ. В то же время в исследованных группах не выявлено различий в экспрессии ACC1, MLYCD и FASN.

Заключение. Развитие ПБ связано с повышенным поступлением ЖК в митохондрии, обусловленным избыточной экспрессией гена CPT1A, а также с накоплением ацетил-КоА, продукта высокой экспрессии гена ACLY. Эти показатели можно оценивать в крови больных ОА перед ТЭ.

Ключевые слова: остеоартрит коленного сустава; прогнозирование послеоперационной боли; экспрессия генов; метаболизм жирных кислот; кровь.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Четина ЕВ, Маркова ГА, Глемба КЕ, Макаров МА. Развитие послеоперационной боли у больных с поздней стадией остеоартрита коленного сустава связано с нарушением метаболизма и транспорта жирных кислот в клетках крови. Современная ревматология. 2024;18(3):63–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-63-70

The development of postoperative pain in patients with late-stage knee osteoarthritis is associated with impaired metabolism and transport of fatty acids in blood cells

Chetina E.V., Markova G.A., Glemba K.E., Makarov M.A.

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

Objective: to evaluate differences in the expression of genes associated with β -oxidation and *de novo* synthesis of fatty acids (FAs) in the blood of patients with the late stage of knee osteoarthritis (OA) before total knee arthroplasty (TA) depending on the development of postoperative pain (POP) in order to determine the molecular mechanisms responsible for the development of chronic POP.

Material and methods. Blood of 50 patients with stage III–IV knee OA complaining of constant pain and joint dysfunction was analyzed prior to TA. The control group consisted of 26 healthy individuals. Pain intensity was assessed using a visual analogue scale (VAS) and the BPI questionnaire. In addition, pain, stiffness and physical functioning were assessed using WOMAC index and the presence of neuropathic pain was assessed using the DN4 and PainDETECT questionnaires. The development of POP was assessed 3 and 6 months after TA. Total RNA isolated from blood was used to determine the expression of ACLY, ACC1, MLYCD, FASN and CPT1A genes by real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction.

Results and discussion. POP ≥ 30 mm by VAS was detected in 17 patients. Before TA, the expression of most of the analyzed genes was significantly increased compared to controls, while the expression of the FASN gene was comparable in patients with OA and healthy individuals. There were

no differences in clinical and functional parameters between the groups of patients with and without POP. Before surgery, patients who subsequently developed POP had significantly higher expression of *ACLY* and *CPT1A* genes than patients who were satisfied with the results of TA. At the same time, no differences in the expression of *ACCI*, *MLYCD* and *FASN* were found in the groups analyzed.

Conclusion. The development of POP is associated with an increased supply of FAs to the mitochondria caused by overexpression of the *CPT1A* gene, as well as with the accumulation of acetyl-CoA, a product of high expression of the *ACLY* gene, which can be measured in the blood of OA patients before TA.

Keywords: knee osteoarthritis; prediction of postoperative pain; gene expression; fatty acid metabolism; blood.

Contact: Elena Vasilievna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Chetina EB, Markova GA, Glemba KE, Makarov MA. The development of postoperative pain in patients with late-stage knee osteoarthritis is associated with impaired metabolism and transport of fatty acids in blood cells. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):63–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-63-70

Остеоартрит (ОА) коленного сустава (КС) характеризуется потерей структуры суставного хряща, ремоделированием субхондральной кости, синовиальным воспалением и формированием остеофитов [1]. Заболевание связывают с такими факторами, как ожирение, возраст, травма, пол и/или этническая принадлежность [2]. В настоящее время ОА страдает 7% населения мира, а жалобы на суставную боль предъявляет треть лиц старше 65 лет [3], что составляет почти 500 млн человек, причем с 1990 по 2019 г. этот показатель увеличился на 48% [4]. Хотя ОА – ведущая причина инвалидности, в настоящее время не существует препаратов, модифицирующих заболевание [2]. При консервативном лечении ОА КС в основном используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гиалуроновая кислота, глюкокортикоиды и симптоматические препараты замедленного действия [5]. Их эффект обусловлен подавлением воспаления и боли, которая является основным клиническим симптомом, ограничивающим трудоспособность и повседневное самообслуживание пациента. На поздней стадии ОА сильная постоянная боль служит одним из важнейших показаний к тотальному эндопротезированию (ТЭ) сустава. ТЭ КС – наиболее распространенный метод хирургического лечения ОА во всем мире, число таких операций ежегодно увеличивается и, как предполагается, к 2030 г. оно вырастет в 7 раз [6]. Между тем после ТЭ КС у 10–40% пациентов боль сохраняется [7]. В связи с этим выяснение причин, влияющих на исход ТЭ, позволило бы предоставить больным ОА более реалистичную информацию о результатах операции и оптимизировать предоперационную подготовку, что особенно важно ввиду высокой стоимости ТЭ [8].

Наши предыдущие исследования, посвященные прогнозированию развития послеоперационной боли (ПБ), показали, что высокая экспрессия генов, связанных с воспалением, деградацией внеклеточного матрикса и апоптозной активностью, может служить важным биомаркером формирования ПБ при ОА [9]. Более того, клинические параметры больных ОА положительно коррелировали с биопсихосоциальными факторами (пол, возраст, психологическое состояние) и экспрессией исследованных генов [9]. Поскольку эти биомаркеры взаимосвязаны с метаболическими нарушениями при ОА [10], наши последующие исследования были посвящены изучению ассоциации ПБ с особенностями метаболизма углеводов у больных ОА. Были показаны более высокая скорость гликолиза и недостаток энергии, вероятно, вследствие более высокой активности разобщения окисления и фосфорилирования у пациентов с ПБ [11].

Нарушения энергетического метаболизма в клетках крови у больных ОА, ассоциированные с ПБ, могут быть вызваны также наличием метаболического синдрома, роль которого в развитии и прогрессировании ОА КС определена сравнительно недавно [12]. Метаболический синдром представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся центральным ожирением, артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, повышением уровня глюкозы натощак или сахарным диабетом, которое также предрасполагает к развитию ОА [13]. Действительно, избыточная масса тела (индекс массы тела – ИМТ – >25 кг/м²) и ожирение (ИМТ >30 кг/м²) уже давно признаны основными факторами риска ОА КС [14]. Более того, высокий ИМТ сопровождается большей интенсивностью боли [15]. Поэтому важно знать, как связаны нарушения метаболизма липидов и ПБ.

Обмен липидных макронутриентов ассоциирован с метаболизмом жирных кислот (ЖК), который включает катаболические процессы, генерирующие энергию, и анаболические процессы, производящие строительные блоки для синтеза других соединений [16]. В процессе катаболизма ЖК продуцируют энергию, главным образом в форме аденозинтрифосфата (АТФ), при полном окислении до CO₂ и воды посредством β-окисления и в цикле Кребса [17].

При этом свободные длинноцепочечные (ДЦ) ЖК проникают в клетки при участии специфических транспортных белков, таких как транспортный белок ЖК семейства SLC27 [18], и далее преобразуются в молекулу ацил-кофермента А (ацил-КоА), который переносится в матрикс митохондрий с помощью пальмитоил-КоА трансферазы. В дальнейшем, в процессе β-окисления ацил-КоА в митохондриальном матриксе, длинные углеродные цепи ЖК фрагментируются на ряд двухуглеродных (ацетатных) единиц, образующих в сочетании с КоА молекулы ацетил-КоА, которые конденсируются с оксалоацетатом с образованием цитрата и поступают в цикл Кребса [17].

В то же время синтез ЖК *de novo* из ацетил-КоА осуществляется вне митохондрий, в цитозоле. Для получения цитозольного ацетил-КоА цитрат (образованный конденсацией ацетил-КоА с оксалоацетатом) удаляется из цикла Кребса и переносится через внутреннюю митохондриальную мембрану в цитозоль [19], где он расщепляется АТФ-цитратлиазой (ACLY) на ацетил-КоА и оксалоацетат. Оксалоацетат возвращается в митохондрии в виде малата [20]. Цитозольный ацетил-КоА карбоксилируется ацетил-КоА-карбоксилазой (ACC) в малонил-КоА, что является первой стадией синтеза ЖК, катализируемого синтазой ЖК (FASN) [21]. Регуляция

процесса синтеза ЖК *de novo* осуществляется посредством АСС и малонил-КоА декарбоксилазы (MLYCD), которая превращает малонил-КоА в ацетил-КоА и углекислый газ и, таким образом, катализирует обратную реакцию АСС [22].

Цель исследования — оценить различия в экспрессии генов, связанных с β -окислением и *de novo* синтезом ЖК, в крови больных с поздней стадией ОА КС перед ТЭ в зависимости от развития ПБ и определить молекулярные механизмы, ответственные за формирование хронической ПБ.

Материал и методы. В проспективное исследование было включено 50 пациентов с ОА, соответствовавших критериям ACR (American College of Rheumatology) [23], которым в 2018–2019 гг. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) проведено ТЭ. Средний возраст пациентов составил $67,6 \pm 7,5$ года. До ТЭ все они имели постоянную выраженную боль 60–70 мм по ВАШ и нарушение функции КС (по мнению врача и пациента), III–IV рентгенологическую стадию ОА по Kellgren–Lawrence [24], во всех случаях отсутствовал эффект консервативной терапии на протяжении не менее 6 мес.

Критерии невключения: любые ранее перенесенные операции на КС; наличие системных воспалительных ревматических заболеваний, онкологической, инфекционной, значимой эндокринной или другой висцеральной патологии, способной вызвать поражение скелетно-мышечной системы; асептический некроз бедренной или большеберцовой кости; прием препаратов, содержащих эстроген, прогестерон, глюкокортикоиды, бисфосфонаты и альфакальцидол.

Контрольную группу составили 26 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту с пациентами основной группы (средний возраст — $65,8 \pm 7,3$ года), не имевших значимой сопутствующей патологии и ОА.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №32 от 20.12.2018), информированное согласие получено от всех больных.

Перед хирургическим вмешательством определяли интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), использовали также краткий опросник боли (Brief Pain Inventory, BPI) [25] и индекс WOMAC [26]. Для выявления невропатической боли применяли опросники PainDETECT [27] и DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) [28]; депрессии и тревожности — госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [29].

Развитие ПБ (≥ 30 мм по ВАШ) оценивали через 3 и 6 мес после ТЭ и выписки больного из стационара по результатам телефонного опроса.

Выделение общей РНК и реакция обратной транскрипции (ОТ). Для определения экспрессии генов общую РНК выделяли из 100 мкл цельной крови сразу после ее получения с применением реагента Extract RNA («Евроген», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Общая РНК имела A260/290 $> 1,9$. ОТ-реакцию проводили с использованием набора MMLV RT, содержащего обратную транскриптазу M-MLV, случайные гексануклеотидные праймеры и общую РНК, в соответствии с рекомендациями производителя («Евроген», Россия).

Количественная ПЦР в реальном времени. Применяли готовые праймеры и зонды для анализа TaqMan (Applied Biosystems, США) генов человека: *ACLY* (Hs00982738_m1), *ACC1*

(Hs01046047_m1), *MLYCD* (Hs00918031_m1), *FASN* (Hs01005622_m1) и *CPT1A* (Hs00912671_m1). Эндогенным контролем служил β -актин. Количественную оценку экспрессии генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (Quant Studio 5, Applied Biosystems, США). Объем 1 мкл продукта ОТ подвергали ПЦР в реальном времени в 15 мкл общей реакционной смеси, содержащей 7,5 мкл TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США), смысловой и антисмысловой праймеры 900 нМ, зонд 50 нМ и матричную кДНК. После одной стадии при 50 °С в течение 2 мин и начальной активации при 95 °С в течение 10 мин реакционные смеси подвергали 40 циклам амплификации (15 с при 95 °С для денатурации и 1 мин отжига и удлинения при 60 °С). Относительную экспрессию мРНК определяли методом $\Delta\Delta CT$, который подробно описан в инструкциях производителя (Applied Biosystems, США). Значение ΔCT рассчитывали путем вычитания значения CT для гена домашнего хозяйства β -актина из значения CT для каждого образца. Затем вычисляли $\Delta\Delta CT$ путем вычитания значения ΔCT для контроля (каждого здорового пациента) из значения ΔCT для каждого пациента с ОА. Каждую ПЦР проводили в двух повторностях. Три контроля были неизменно отрицательными для каждой реакции.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10 for Windows и SPSS версии 22 (IBM, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для статистического анализа при отклонении от нормального распределения данных применяли ранговые корреляции Спирмена. Поскольку одна из групп включала менее 30 пациентов, при межгрупповых расчетах использовали непараметрический тест Манна–Уитни. Сравнение процентных соотношений проводили с помощью двустороннего Z-теста. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных ОА. Средний возраст пациентов с ОА ($n=50$) составил $67,6 \pm 7,5$ года, медиана длительности заболевания — 9,5 [5; 14,5] года. Пациенты имели III–IV стадию ОА по классификации Kellgren–Lawrence (35 — III стадию и 15 — IV), а также повышенный ИМТ (в среднем — $30,5 \pm 3,8$ кг/м²). Суммарный счет WOMAC колебался от 300 до 1435 мм (в среднем — 1064 ± 225 мм), тогда как интенсивность общей боли достигала в среднем $222,8 \pm 62,6$ мм, общая функциональная недостаточность — $746,5 \pm 159,6$ мм, общая скованность — $93,9 \pm 24,6$ мм.

В течение 6 мес перед ТЭ все пациенты испытывали постоянную боль в КС. Большинство больных ОА указали на легкую боль в покое (в среднем — $31,3 \pm 2,2$ мм), а 2 пациента — на сильную боль в покое (80 мм). По данным опросника BPI, средняя интенсивность боли перед операцией в обследованной когорте составила $4,8 \pm 1,1$. При оценке невропатической боли с использованием опросника DN4 ее медиана равнялась 2 [1; 2,5]. Один пациент имел невропатическую боль по данным опросника DN4 (> 4 баллов). Средний счет по опроснику PainDETECT составил $6,0 \pm 4,1$, у 1 пациента выявлена невропатическая боль (> 18 баллов). По HADS у 3 (0,06%) больных наблюдалась аномальная тревожность (> 11 баллов), а у 14 (28%) — пограничные уровни тревожности (8–10 баллов). Кроме того, у 9 (18%) пациентов имелась депрессия (общая сумма баллов — 11–15),

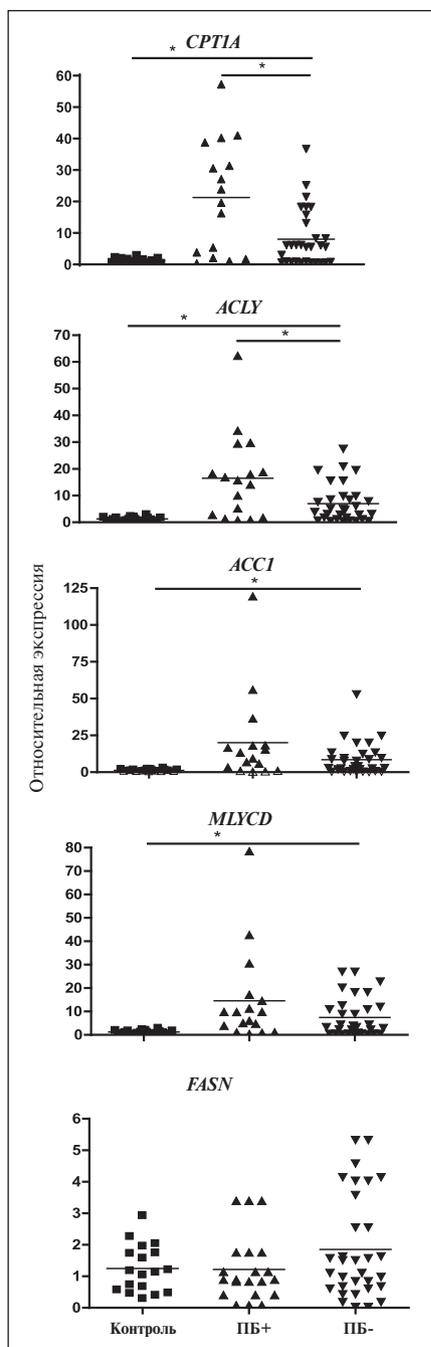


Рис. 1. Относительная экспрессия генов *CPT1A*, *ACLY*, *ACC1*, *MLYCD* и *FASN*, определенная с помощью ПЦР в реальном времени, в крови пациентов с ОА, имевших (ПБ+; n=17) и не имевших (ПБ-; n=33) ПБ, по сравнению с контролем (n=26). Уровни экспрессии генов в контроле приняты за 1,0, что необходимо для относительной количественной оценки в соответствии с протоколом ПЦР в реальном времени. * – значимые различия между группами пациентов с ОА

Fig. 1. Relative expression of *CPT1A*, *ACLY*, *ACC1*, *MLYCD* and *FASN* genes determined by real-time PCR in the blood of patients with OA who had (ПБ+; n=17) and did not have (ПБ-; n=33) PBP compared to controls (n=26). Gene expression levels in the control were set to 1.0, which is required for relative quantification according to the real-time PCR protocol. * – significant differences between the groups of patients with OA

у 14 (28%) – пограничное состояние (8–10 баллов) по шкале депрессии HADS [9].

Через 3 мес после ТЭ у 17 (34%) пациентов отмечалась ПБ (в среднем – 34,3±2,3 мм по ВАШ), которая сохранялась к 6-му месяцу наблюдения (в среднем – 38,6±2,5 мм по ВАШ). В зависимости от наличия или отсутствия ПБ пациенты были распределены в две группы: с ПБ (1-я группа, n=17) и без ПБ (2-я группа, n=33).

Сравнение клинических характеристик пациентов обеих групп перед операцией подробно описано в нашем предыдущем исследовании [9]. При этом не выявлено значимых различий по большинству параметров. Однако у лиц с ПБ значимо чаще регистрировалась АГ, которая выявлена у 11 (65%) больных 1-й и у 10 (30%) больных 2-й группы (отношение шансов, ОШ 4,2; 95% доверительный интервал, ДИ 1,22–14,6; p=0,019). Кардиоваскулярные заболевания имелись у 6 больных: у 1 пациента 1-й группы был атеросклероз и у 5 больных 2-й группы – атеросклероз, кардиосклероз, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий. Кроме того, наблюдались следующие тенденции: больные 1-й группы несколько чаще страдали ожирением 1-й степени (p=0,08) и тревожностью, по данным опросника HADS (p=0,07). Выраженность боли до операции оказалась незначительно выше у больных 2-й группы (p=0,07) [9].

Экспрессия генов в крови. Уровень большинства исследованных генов был значительно повышен в обеих группах пациентов с ОА по сравнению с контролем. В то же время экспрессия гена *FASN* в обеих группах больных ОА не отличалась от таковой у здоровых (рис. 1). У больных с ПБ выявлены статистически значимое повышение уровня генов *ACLY* (p=0,0001) и *CPT1A* (p=0,01), а также тенденция к более высокой экспрессии гена *ACC1* (p=0,06) по сравнению с таковой у пациентов без ПБ. Межгрупповых различий в уровнях генов *MLYCD* (p=0,12) и *FASN* (p=0,23) не обнаружено.

Корреляционный анализ экспрессии генов с биопсихосоциальными параметрами. Выявлены положительная связь между индексом PainDETECT и уровнем генов *ACLY*, *MLYCD*, *FASN* и *CPT1A*, а также тенденция к позитивной связи с экспрессией гена *ACC1* (см. таблицу). Степень тяжести боли по ВРП также позитивно коррелировала с экспрессией генов *MLYCD* и *CPT1A*, а в отношении гена *ACLY* наблюдалась аналогичная тенденция. Кроме того, продемонстрирована положительная связь счета по DN4 с экспрессией генов *ACLY*, *CPT1A* и тенденция к позитивной связи данного показателя с уровнем генов *MLYCD* и *FASN*. Экспрессия гена *MLYCD* также позитивно коррелировала с показателями ВРП и имела тенденцию к отрицательной связи с СОЭ. Кроме того, у этого показателя выявлена отрицательная корреляция с экспрессией гена *ACC1* и положительная с экспрессией *FASN*.

Наряду с этим большинство исследованных в настоящей работе генов показали высокий уровень статистически значимой положительной корреляции с экспрессией ранее изученных генов провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНОα) и интерлейкина (ИЛ)1β, – катепсинов S и K и генов энергетического метаболизма – *AMPK*, *PDH*, *ATP5B*, *PKM2*, *MDH*, *IDH*, *SDHB*, *IDH* и *UCP2* (r=0,5–0,9, p<0,05) [9, 11]. Исключение составил ген *FASN*, уровень которого позитивно коррелировал только с концентрацией генов *LDHB*, *PDH*, *ATP5B* и *PKM2* (r=0,4–0,7, p<0,05), а с экспрессией остальных исследованных генов связи не обнаружено.

Чтобы оценить прогностическую ценность экспрессии генов *CPT1A* и *ACLY*, мы провели ROC-анализ (рис. 2), который подтвердил статистически значимую связь экспрессии указанных генов до ТЭ с вероятностью развития ПБ: пороговое значение экспрессии гена *CPT1A* составило 16,01 (AUC=0,719; 95% ДИ 0,588–0,773; $p=0,02$), а гена *ACLY* – 11,92 (AUC=0,727; 95% ДИ 0,647–0,818; $p=0,01$).

Обсуждение. Молекулярные механизмы, обуславливающие влияние метаболизма ЖК на развитие ПБ у больных ОА КС, неясны. Однако показано, что нарушение соотношения в составе внутриклеточных ЖК способствует повышению содержания провоспалительных липидов, особенно в жировой ткани, что связано с усилением боли и нарушением функции КС [30]. Но поскольку иммунная система играет значительную роль в патогенезе ОА, растворимые (цитокины и хемокины) и клеточные (моноциты и макрофаги) медиаторы воспаления участвуют в разрушении суставного хряща, развитии синовита и нарушении ремоделирования кости [31]. Поэтому наши данные о статистически значимо повышенной экспрессии большинства исследованных генов метаболизма ЖК, за исключением *FASN*, в крови больных обеих групп с поздней стадией ОА по сравнению со здоровыми лицами согласуются с приведенными выше сведениями о взаимосвязи нарушения метаболизма ЖК и клинических проявлений ОА.

Суть этих нарушений заключается в том, что в результате повышенной экспрессии переносчика ДЦ ЖК *CPT1A* в митохондриях больных ОА КС в процессе β -окисления продуцируется большое количество ацетил-КоА. Дополнительно ацетил-КоА образуется в гликолизе, активность которого у больных ОА обеих групп значительно выше, чем у здоровых лиц, что было показано нами ранее [11]. После конденсации ацетил-КоА с оксалоацетатом образуется цитрат, который может окисляться в цикле Кребса, а также переноситься в цитозоль и расщепляться посредством *ACLY* с образованием ацетил-КоА и оксалоацетата [19]. Поскольку экспрессия *ACLY* у больных ОА значительно выше, чем у здоровых лиц, то в цитоплазме клеток крови повышается концентрация ацетил-КоА. На следующем этапе ацетил-КоА карбоксилируется при участии АСС в малонил-КоА, однако экспрессия гена, ответственного за скорость обратной реакции, катализируемой *MLYCD*, также значительно повышена у больных ОА по сравнению с контролем, что приводит к возникновению бесполезного (futile) цикла [32]. Вследствие этого в клетках крови у всех больных с поздней стадией ОА накапливается большое количество ацетил-КоА. Следует отметить, что при ревматоидном артрите (РА) также наблюдалось перемещение значительных количеств ацетил-КоА из митохондрий в цитоплазму клеток для поддержания синтеза липидов *de novo* [33]. Кроме того, показано, что избыток ацетил-КоА определял провоспалительный фенотип Т-лимфоцитов в результате ацетилирования цитоскелета [34]. Напротив, деацетилирование белков при активации NAD^+ -зависимой деацетилазы (SIRT1) ресвератролом замедляло прогрессирование ОА, в том числе вследствие его противовоспалительного действия [35].

Коэффициенты корреляции по Спирмену между биопсихосоциальными показателями и экспрессией генов и их значимости (p), оцененные до проведения ТЭ ($n=50$)
Spearman correlation coefficients between biopsychosocial indicators and gene expression and their significance (p), assessed before TA ($n=50$)

Показатель	<i>ACLY</i>	<i>ACCI</i>	<i>MLYCD</i>	<i>FASN</i>	<i>CPT1A</i>
ИМТ			0,387 $p=0,04$		
DN4	0,393 $p=0,04$		0,325 $p=0,09$	0,447 $p=0,08$	0,409 $p=0,03$
PainDETECT	0,400 $p=0,04$	0,359 $p=0,07$	0,580 $p=0,001$		0,614 $p<0,001$
VPI (тяжесть боли)	0,335 $p=0,09$		0,450 $p=0,01$		0,469 $p=0,01$

Кроме того, наши данные об особенностях метаболизма ЖК в клетках крови больных с поздней стадией ОА согласуются с ранее полученными результатами других исследований, показавших, что при хроническом воспалении, например при РА, повышается скорость транспорта ДЦ ЖК в эффекторные Т-лимфоциты [36]. В то же время высокая экспрессия

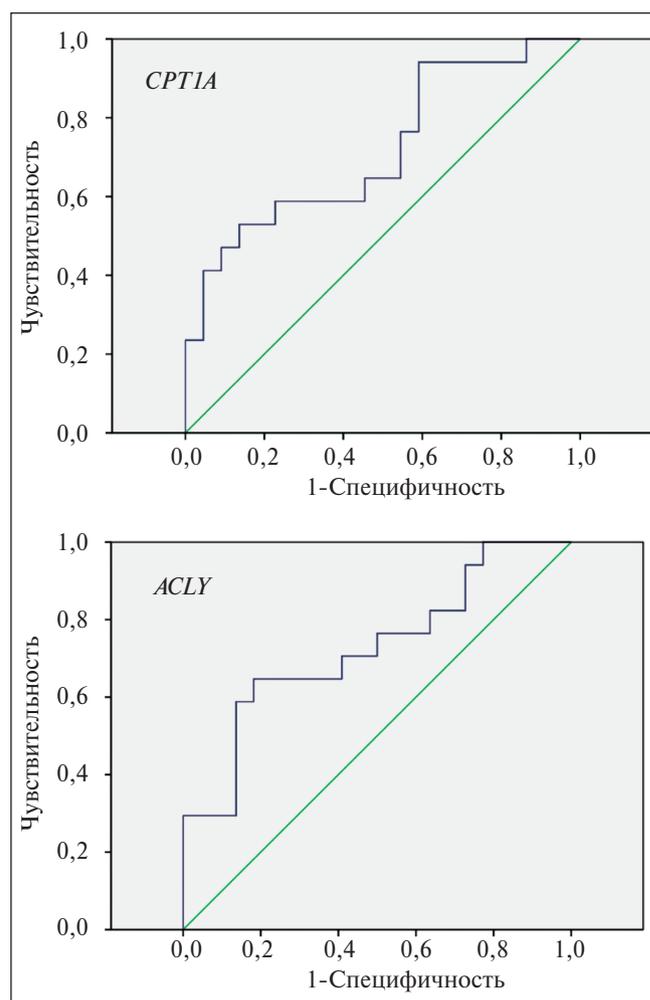


Рис. 2. Область под кривой (AUC), демонстрирующая связь экспрессии генов *CPT1A* и *ACLY* с развитием ПБ
Fig. 2. Area under the curve (AUC) demonstrating association between *CPT1A* and *ACLY* gene expression and the development of POP

гена *CPT1A* может оказывать противовоспалительное действие, поскольку активация *CPT1A* L-карнитином подавляла синовит в фибробластах крыс с ОА КС на модели, индуцированной повреждением передней крестообразной связки (ACLT) [37].

Интересно, что экспрессия гена *FASN*, определяющая скорость синтеза ЖК *de novo*, в обеих группах больных ОА не отличалась от контроля, возможно, вследствие высокой экспрессии гена *MLYCD*, продукт которого препятствует дальнейшей полимеризации малонил-КоА. Поэтому слабое воспаление при ОА, возможно, связано с отсутствием избыточного синтеза ДЦ ЖК *de novo*, необходимого для построения клеточных мембран при активации пролиферации Т-лимфоцитов [38]. Это также подтверждается тем, что ингибирование синтеза ДЦ ЖК подавляло дифференцировку Th17-клеток и улучшало состояние животных при артрите, индуцированном коллагеном [39].

В то же время развитие ПБ у больных с поздней стадией ОА, вероятно, связано с более высокой степенью дисбаланса метаболизма ЖК, обусловленного значительно более высокой экспрессией *CPT1A* и *ACLY* по сравнению с больными, удовлетворенными результатами ТЭ, которая приводит к более высокой концентрации ацетил-КоА в клетках крови. Это увеличивает вероятность неэнзиматического, а потому неконтролируемого, ацетилирования белковых молекул [40], которое увеличивает долю ацетилированной фракции [41] и приводит к нарушению их функций [42].

Связь метаболизма ЖК с развитием ПБ подтверждается положительной корреляцией экспрессии гена *MLYCD* с ИМТ, а также результатами предыдущих исследований, свидетельствующих о том, что снижение массы тела уменьшало боль у

больных ОА КС [43]. Более того, положительная корреляция экспрессии генов *MLYCD* и *CPT1A* с тяжестью боли по опроснику ВР1, а экспрессии генов *ACLY*, *MLYCD* и *CPT1A* с показателями опросников невропатической боли в крови больных с III–IV стадией ОА позволяет судить о возможном вовлечении нейрогенных механизмов в развитие ПБ на поздней стадии заболевания.

Следует также отметить, что, как и в случае ранее исследованных нами генов метаболизма углеводов, деградации внеклеточного матрикса, воспаления и апоптоза, связанных с ПБ у данной когорты больных [9, 11], качественных различий в экспрессии генов между обследованными группами не наблюдалось. Однако превышение пороговых значений экспрессии генов *CPT1A* и *ACLY*, которое можно определить перед ТЭ, ассоциировалось с ПБ. Поэтому с помощью определения уровня этих генов в крови перед операцией можно прогнозировать развитие ПБ.

Заключение. Таким образом, развитие ПБ у больных с поздней стадией ОА КС ассоциируется с избыточной экспрессией гена *CPT1A*, увеличивающей поступление ЖК в митохондрии, а также с накоплением ацетил-КоА, продукта высокой экспрессии гена *ACLY*. Эти показатели можно оценивать в крови больных ОА перед ТЭ.

Для подтверждения наших выводов о вовлечении метаболизма ЖК в развитие ПБ необходимы более детальные исследования с участием больших когорт пациентов. Полученные в настоящем исследовании результаты будут способствовать более глубокому пониманию участия метаболических процессов в патогенезе ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sharma L. Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):51-59. doi: 10.1056/NEJMcp1903768.
- Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a lancet commission. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1711-1712. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3. Epub 2020 Nov 4.
- Turkiewicz A, Petersson IF, Bjork J, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Nov;22(11):1826-32. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.015. Epub 2014 Jul 30.
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019 Apr 27;393(10182):1745-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
- Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 5;22(5):2619. doi: 10.3390/ijms22052619.
- Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Apr;89(4):780-5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222.
- Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*. 2011 Mar;152(3):566-572. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.023. Epub 2011 Jan 15.
- Santaguida PL, Hawker GA, Hudak PL, et al. Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review. *Can J Surg*. 2008 Dec;51(6):428-36.
- Четина ЕВ, Глемба КЕ, Маркова ГА и др. Прогнозирование развития послеоперационной боли у пациентов с поздней стадией остеоартрита коленного сустава по экспрессии генов деградации внеклеточного матрикса, воспаления и апоптоза в крови. *Современная ревматология*. 2022;16(3):42-49. [Chetina EV, Glemba KE, Markova GA, et al. Prediction of the development of postoperative pain in patients with late-stage knee osteoarthritis based on the expression of genes for degradation of the extracellular matrix, inflammation and apoptosis in the blood. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):42-49. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-42-49
- Четина ЕВ, Маркова ГА. Сахарный диабет 2 типа при остеоартрите: существует ли связь метаболических нарушений с деструкцией суставов и болевым синдромом? *Биомедицинская химия*, 2019;65(6):441-456. [Chetina EV, Markova GA. Type 2 diabetes mellitus in osteoarthritis: is there a connection between metabolic disorders and joint destruction and pain syndrome? *Biomeditsinskaya khimiya*, 2019;65(6):441-456. (In Russ.)].
- Четина ЕВ, Маркова ГА, Глемба КЕ, Макаров МА. Ассоциация высокой скорости гликолиза и активности разобщения окисления и фосфорилирования в клетках крови больных на поздней стадии остеоартрита коленного сустава с развитием послеоперационной боли. *Современная ревматология*. 2024;18(1):21-27. [Chetina EV, Markova GA, Glemba KE, Makarov MA. Association of a high rate of glycolysis and the activity of the uncoupling of oxidation and phosphorylation in the blood cells of patients with late-stage knee osteoarthritis and the development of postoperative pain.

- Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):21-27. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-1-21-27
12. Jansen NEJ, Molendijk E, Schiphof D, et al. Metabolic syndrome and the progression of knee osteoarthritis on MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023 May;31(5):647-655. doi: 10.1016/j.joca.2023.02.003. Epub 2023 Feb 16.
13. Niu J, Clancy M, Aliabadi P, et al. Metabolic Syndrome, Its Components, and Knee Osteoarthritis: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jun;69(6):1194-1203. doi: 10.1002/art.40087. Epub 2017 May 8.
14. Chen L, Zheng JJY, Li G, et al. Pathogenesis and clinical management of obesity-related knee osteoarthritis: Impact of mechanical loading. *J Orthop Translat*. 2020 May 15;24:66-75. doi: 10.1016/j.jot.2020.05.001. eCollection 2020 Sep.
15. Raud B, Gay C, Guiguet-Auclair C, et al. Level of obesity is directly associated with the clinical and functional consequences of knee osteoarthritis. *Sci Rep*. 2020 Feb 27;10(1):3601. doi: 10.1038/s41598-020-60587-1.
16. Stryer L. Fatty acid metabolism. In: Biochemistry. 4th ed. New York: W.H. Freeman and Company; 1995. P. 603-628.
17. Zechner R, Strauss JG, Haemmerle G, et al. Lipolysis: pathway under construction. *Curr Opin Lipidol*. 2005 Jun;16(3):333-40. doi: 10.1097/01.mol.0000169354.20395.1c.
18. Anderson CM, Stahl A. SLC27 fatty acid transport proteins. *Mol Aspects Med*. 2013 Apr-Jun;34(2-3):516-28. doi: 10.1016/j.mam.2012.07.010.
19. Zaidi N, Swinnen JV, Smans K. ATP-citrate lyase: a key player in cancer metabolism. *Cancer Res*. 2012 Aug 1;72(15):3709-3714. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-4112.
20. Ferre P, Fougelle F. SREBP-1c Transcription Factor and Lipid Homeostasis: Clinical Perspective. *Horm Res*. 2007;68(2):72-82. doi: 10.1159/000100426. Epub 2007 Mar 5.
21. Qian X, Yang Z, Mao E, Chen E. Regulation of fatty acid synthesis in immune cells. *Scand J Immunol*. 2018 Nov;88(5):e12713. doi: 10.1111/sji.12713.
22. Sacksteder KA, Morrell JC, Wanders RJ, et al. MCD encodes peroxisomal and cytoplasmic forms of malonyl-CoA decarboxylase and is mutated in malonyl-CoA decarboxylase deficiency. *J Biol Chem*. 1999 Aug 27;274(35):24461-8. doi: 10.1074/jbc.274.35.24461.
23. Altman R, Asch E, Bloch D. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986 Aug;29(8):1039-49. doi: 10.1002/art.1780290816.
24. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494.
25. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994 Mar;23(2):129-138.
26. Bellamy N. WOMAC Osteoarthritis Index: A User's Guide. London: University of Western Ontario; 1995.
27. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006 Oct;22(10):1911-20. doi: 10.1185/030079906X132488.
28. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar;114(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010. Epub 2005 Jan 26.
29. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
30. Sibille KT, King C, Garrett TJ, et al. Omega-6: Omega-3 PUFA Ratio, Pain, Functioning, and Distress in Adults With Knee Pain. *Clin J Pain*. 2018 Feb;34(2):182-189. doi: 10.1097/AJP.0000000000000517.
31. Loukov D, Karampatos S, Maly MR, Bowdish DME. Monocyte activation is elevated in women with knee-osteoarthritis and associated with inflammation, BMI and pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Feb;26(2):255-263. doi: 10.1016/j.joca.2017.10.018.
32. Shi L, Tu BP. Acetyl-CoA and the regulation of metabolism: mechanisms and consequences. *Curr Opin Cell Biol*. 2015 Apr;33:125-131. doi: 10.1016/j.ceb.2015.02.003. Epub 2015 Feb 20.
33. Raud B, McGuire PJ, Jones RG, et al. Fatty acid metabolism in CD8+ T cell memory: Challenging current concepts. *Immunol Rev*. 2018 May;283(1):213-231. doi: 10.1111/imr.12655.
34. Qiu J, Wu B, Goodman SB, et al. Metabolic Control of Autoimmunity and Tissue Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2021 Apr 2;12:652771. doi: 10.3389/fimmu.2021.652771. eCollection 2021
35. Deng Z, Li Y, Liu H, et al. The role of sirtuin 1 and its activator, resveratrol in osteoarthritis. *Biosci Rep*. 2019 May 10;39(5):BSR20190189. doi: 10.1042/BSR20190189. Print 2019 May 31.
36. O'Sullivan D, van der Windt GJW, Huang SC, et al. Memory CD8+ T cells use cell-intrinsic lipolysis to support the metabolic programming necessary for development. *Immunity*. 2014 Jul 17;41(1):75-88. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.005. Epub 2014 Jul 4.
37. Liao T, Mei W, Zhang L, et al. L-carnitine alleviates synovitis in knee osteoarthritis by regulating lipid accumulation and mitochondrial function through the AMPK-ACC-CPT1 signaling pathway. *J Orthop Surg Res*. 2023 May 26;18(1):386. doi: 10.1186/s13018-023-03872-9.
38. Endo Y, Asou HK, Matsugae N, et al. Obesity drives Th17 cell differentiation by inducing the lipid metabolic kinase, ACC1. *Cell Rep*. 2015 Aug 11;12(6):1042-1055. doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.014. Epub 2015 Jul 30
39. Miao Y, Wu X, Xue X, et al. Morin, the PPAR agonist, inhibits Th17 differentiation by limiting fatty acid synthesis in collagen-induced arthritis. *Cell Biol Toxicol*. 2023 Aug;39(4):1433-1452. doi: 10.1007/s10565-022-09769-3.
40. Paik WK, Pearson D, Lee HW, Kim S. Nonenzymatic acetylation of histones with acetyl-CoA. *Biochim Biophys Acta*. 1970 Aug 8;213(2):513-522. doi: 10.1016/0005-2787(70)90058-4.
41. Shi L, Tu BP. Protein acetylation as a means to regulate protein function in tune with metabolic state. *Biochem Soc Trans*. 2014 Aug;42(4):1037-1042. doi: 10.1042/BST20140135.
42. Wagner GR, Hirschey MD. Nonenzymatic protein acylation as a carbon stress regulated by sirtuin deacylases. *Mol Cell*. 2014 Apr 10;54(1):5-16. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.027.
43. Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):139-44. doi: 10.1136/ard.2010.134015. Epub 2010 Oct 26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.02.2024/01.04.2024/05.04.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования России (Project № 1021062512064-0).

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 work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of Russia (project №1021062512064-0).

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.

Четина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>

Маркова Г.А. <https://orcid.org/0000-0001-5946-5695>

Глемба К.Е. <https://orcid.org/0000-0003-3971-2593>

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

Быстрое достижение низкой активности заболевания на фоне применения ингибитора интерферона типа I у пациента с торпидным течением системной красной волчанки (описание клинического случая)

Баранов А.А.¹, Асеева Е.А.², Соловьев С.К.², Никишина Н.Ю.², Малыгина Е.А.³,
Абиссова Т.О.³, Пименова Ж.Ю.³, Решетняк Т.М.^{2,4}, Макаров С.А.²,
Лапкина Н.А.², Ли́ла А.М.^{2,4}

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

³ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая больница», Ярославль;

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

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

³Россия, 150000, Ярославль, ул. Яковлевская, 7; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В статье представлен опыт применения ингибитора интерферона типа I анифролумаба (АФМ) у пациента с торпидным течением системной красной волчанки. Обоснованием для назначения АФМ была необходимость быстрого достижения низкой активности заболевания в связи с планируемым эндопротезированием тазобедренных суставов. Данные динамического наблюдения в течение 6 мес терапии подтвердили, что АФМ позволяет быстро достигать низкой активности болезни без увеличения дозы глюкокортикоидов, значительно улучшать качество жизни пациентов и даже подготовить их к крупным хирургическим вмешательствам без обострения основного процесса.

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

Контакты: Андрей Анатольевич Баранов; bara_aa@mail.ru

Для ссылки: Баранов АА, Асеева ЕА, Соловьев СК, Никишина НЮ, Малыгина ЕА, Абиссова ТО, Пименова ЖЮ, Решетняк ТМ, Макаров СА, Лапкина НА, Ли́ла АМ. Быстрое достижение низкой активности заболевания на фоне применения ингибитора интерферона типа I у пациента с торпидным течением системной красной волчанки (описание клинического случая). Современная ревматология. 2024;18(3):71–77 DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-71-77

Rapid achievement of low disease activity during the use of a type I interferon inhibitor in a patient with torpid systemic lupus erythematosus (case report)

Baranov A.A.¹, Aseeva E.A.², Soloviev S.K.², Nikishina N.Yu.², Malygina E.A.³, Abissova T.O.³,
Pimenova Z.Yu.³, Reshetnyak T.M.^{2,4}, Makarov S.A.², Lapkina N.A.², Lila A.M.^{2,4}

¹Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl; ⁴Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹5, Revolutsionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³7, Yakovlevskaya Street, Yaroslavl 150062, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

This article describes the experience of using the type I interferon inhibitor anifrolumab (AFM) in a patient with a torpid course of systemic lupus erythematosus. The reason for prescribing AFM was the need for a quick achievement of low disease activity due to a planned hip replacement. Dynamic observational data over a six-month period confirmed that AFM enables a rapid achievement of low disease activity without increasing the dose of glucocorticoids, significantly improve the patient's quality of life and even prepare them for major surgery without exacerbating the underlying process.

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

Contact: Andrey Anatolyevich Baranov; bara_aa@mail.ru

For reference: Baranov AA, Aseeva EA, Soloviev SK, Nikishina NYu, Malygina EA, Abissova TO, Pimenova ZYu, Reshetnyak TM, Makarov SA, Lapkina NA, Lila AM. Rapid achievement of low disease activity during the use of a type I interferon inhibitor in a patient with torpid systemic lupus erythematosus (case report). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):71–77 DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-71-77

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы с развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Среди многообразия патогенетических механизмов СКВ, включающих активацию врожденного и приобретенного иммунитета, центральное место занимают нарушения регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I [2, 3]. Результаты фундаментальных и клинических исследований послужили основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием моноклональных антител, блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов [4, 5].

Одним из таких препаратов является анифролумаб (АФМ), который представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1κ, связывающееся с высокой афинностью и специфичностью с клеточным рецептором для ИФН α – IFNAR1 (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1) [6, 7]. Механизм действия АФМ реализуется через подавление экспрессии ИФН-отвечающих генов и провоспалительных цитокинов, блокаду созревания моноцитов в миелоидные дендритные клетки, дифференцировки плазмоцитозидных дендритных клеток и В-клеток, нормализацию концентрации В-клеточных цитокинов (В cell activating factor belonging to the TNF family, BAFF) [4, 5].

В Российской Федерации препарат зарегистрирован 27 февраля 2023 г. и показан в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой СКВ с наличием аутоантител при недостаточном ответе на стандартную терапию. АФМ был предоставлен ряду ревматологических центров России в Москве, Санкт-Петербурге, Оренбурге, Новосибирске, Саратове, Волгограде и Ростове-на Дону по программе раннего доступа. В рамках данной программы лечение получили 48 пациентов с СКВ, практически половина из которых (n=21) наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

АФМ был получен ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой также 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 ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол заседания №17 от 08.09.2022).

Критериями включения в исследование были подписанное информированное согласие и возраст старше 18 лет, а критериями невключения – активный волчаночный нефрит и поражение нервной системы (поскольку по этим показателям АФМ не зарегистрирован).

У всех пациентов оценивались активность заболевания по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000) [8], степень выраженности изменений кожи и слизистых оболочек по индексу CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index) [9, 10], необратимые повреждения органов по индексу повреждения (ИП) SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology damage index) [11], качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), а также сопутствующая терапия. До включения в исследование и в процессе наблюдения проводились стандартные лабораторные анализы,

в том числе общий анализ крови и мочи, определение иммунологических маркеров СКВ: антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), антинуклеарного фактора (АНФ) на клетках Hep2, компонентов комплемента C3 и C4, IgM- и IgG-антител к кардиолипину, IgM- и IgG-антител к β -гликопротеину 1.

SLEDAI-2K, равный 0, соответствовал отсутствию активности СКВ, от 1 до 5 – низкой, от 6 до 10 – средней, от 11 до 19 – высокой и >20 – очень высокой активности [8]. CLASI от 0 до 9 расценивался как легкое, от 10 до 20 – умеренное и от 21 до 70 – тяжелое поражение кожи [10]. ИП имел следующие градации: 0 – отсутствие повреждений, 1 – низкий, от 2 до 4 – умеренный, >4 – высокий. Для изучения КЖСЗ использовался опросник LupusQoL (Lupus Quality of Life), который больные заполняли самостоятельно. Он содержит 34 вопроса, объединенных в 8 шкал: физическое здоровье; эмоциональное здоровье; образ тела (восприятие собственного тела и то, как, по мнению пациента, оценивают его окружающие); боль; планирование; усталость, интимные отношения; зависимость от окружающих. [12]. Наихудшее КЖСЗ по LupusQoL соответствует 0, наилучшее – 100.

Представляем клиническое наблюдение торпидного течения СКВ с рецидивированием кожных и суставных изменений, высокой иммунологической активностью, наличием нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) и невозможностью увеличения их дозы для купирования активности болезни (большая кумулятивная доза за период болезни, асептический некроз головок бедренных костей, требующий эндопротезирования тазобедренных суставов, ТБС). Пациент длительно находился на лечении в Ярославской областной клинической больнице (ЯОКБ), откуда был направлен в НИИР им. В.А. Насоновой для инициации терапии АФМ.

Пациент подписал информированное согласие на участие в программе раннего доступа по получению препарата АФМ, публикацию своих фотографий и данных истории болезни.

Клиническое наблюдение

Пациент Д., 1998 года рождения, имеет среднее образование, работает сборщиком мебели, не женат. Болен с февраля 2015 г. (проживал в Павлодаре, Казахстан), когда стал отмечать появление без видимой причины эритемы в виде «бабочки» на лице, эритематозные высыпания в зоне декольте, боль в мелких суставах кистей, повышение температуры до 39 °С. При обследовании по месту жительства в клиническом анализе крови выявлены лейкопения (2,6 · 10⁹/л) и увеличение СОЭ (50,0 мм/ч), впервые обнаружены анти-дсДНК >25 МЕ/мл (референсные значения – <25 МЕ/мл). Диагностирована СКВ. Назначены метилпреднизолон (МП) 48 мг/сут, гидроксихлорохин (ГХХ) 400 мг/сут. Ежемесячно в течение 7 мес выполнялось внутривенное (в/в) введение эндоксана 1000 мг и 6 МП 1000 мг. Была достигнута низкая активность заболевания. В течение 2015–2016 гг. по рекомендации врачей доза МП была снижена до 8 мг/сут.

В 2017 г. семья переехала на постоянное место жительства в Углич Ярославской области. С января 2018 г. наблюдалось выраженное обострение СКВ в виде повышения температуры, генерализованных эритематозных высыпаний на коже лица и туловища, полиартрита. В ЦРБ Углича при обследовании выявлены анемия (Hb – 99,0 г/л), лейкопения (2,29 · 10⁹/л), тромбоцитопения (2,29 · 10⁹/л), увеличение СОЭ (40,0 мм/ч). В общем анализе мочи впервые отмечены изменения в виде лейкоцитурии (9 в поле зрения, п/з), эритроцитурии (до 5 в п/з), цилиндрурии (гиалиновые

цилиндры — 3 в п/з). Проведены в/в инфузии преднизолона по 90 мг ежедневно в течение 5 дней, увеличена доза МП до 8 мг/сут, назначены омега-3, реополиглокин, витамин В₆.

С 6 по 30.03.2018 больной находился в ревматологическом отделении ЯОКБ. При обследовании подтверждено наличие мочевого синдрома — протеинурия (0,45 г/л), гематурия (40—50—60 эритроцитов в п/з), белок суточной мочи — 2,428 г/сут. Проба Нечипоренко от 14.03: реакция — кислая, лейкоциты — 28 500/мл, эритроциты — 38 500/мл. Мочевина — 10,82 ммоль/л, креатинин — 120,0 мкмоль/л. Доза ГК увеличена до 50 мг/сут в пересчете на преднизолон

В апреле 2018 г. госпитализирован в нефрологическое отделение ЯОКБ, где была выполнена нефробиопсия и получено заключение: «Волчаночный нефрит, класс IV-G(A/C), диффузный пролиферативный эндо- и экстракапиллярный нефрит (выраженная мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность); диффузный сегментарный эндокапиллярный кариорексис и гломерулярный фибриноидный некроз; сегментарные и циркулярные полулуния (60%), клеточные и фибринозно-клеточные (в соотношении 5:1); полный (3%) и сегментарный (10%) гломерулосклероз; незначительное тубулоинтерстициальное воспаление, мультифокальное острое повреждение эпителия канальцев без тубулоинтерстициального фиброза и артериолосклероза. Высокая степень активности (24 из максимально возможных 24 баллов), незначительная степень хронизации (2 из максимально возможных 12 баллов). Волчаночная васкулопатия, иммунокомплексная, неосложненная, с поражением артериол и артерий среднего и среднего калибра».

20.04.2018 начата индукционная терапия волчаночного нефрита по классической схеме: ежемесячное (на протяжении 6 мес) в/в введение 1000 мг циклофосфамида (ЦФ). С апреля по сентябрь 2018 г. больной получил суммарно 6 г ЦФ, переведен на в/в введения каждые 3 мес. В декабре 2018 г. был купирован нефротический синдром, при этом сохранялся минимальный мочево-вой синдром, который на фоне терапии ЦФ был купирован к марту 2019 г., функция почек нормальная. К июню 2019 г. суммарно было введено 9 г ЦФ и достигнута ремиссия нефрита. Амбулаторно наблюдался у нефролога и ревматолога, получал 8 мг/сут МП и 400 мг/сут ГКХ.

Однако возникали ежегодные обострения СКВ с поражением кожи и суставов и высокой иммунологической активностью: в 2020 г. анти-дсДНК — 154,6 МЕ/мл при референсном значении — 0—25 МЕ/мл. Тогда же во время обострения при эхокардиографии выявлены признаки перикардита. Поддерживающая доза ГК — от 8 до 48 мг/сут, ГКХ — 200—400 мг/сут, при обострениях проводилась пульс-терапия 6-МП и эндоксаном 1000 мг, выполнено 3 сеанса плазмафереза. В 2021 г. регистрировались лейкопения (2,9·10⁹/л) и высокая концентрация анти-дсДНК (121 МЕ/мл, референсный интервал — 0—25 МЕ/мл).

С 2022 г. стали беспокоить боль и ограничение движений в ТБС, «утиная» походка. При обследовании выявлен двусторонний асептический некроз головок бедренных костей, рекомендовано хирургическое лечение. За время болезни в общей сложности получил 21 курс пульс-терапии 6-МП с ЦФ.

Очередное обострение с весны 2023 г.: пятнисто-папулезные высыпания на лице (в зоне «бабочки»), шее, верхней части груди, верхних конечностях, гнездная алопеция, яркий ладонный капиллярит, полиартрит мелких суставов кистей, высокая иммунологическая активность: анти-дсДНК — >100 МЕ/мл (референсный интервал — 0—25 МЕ/мл), титр АНФ в реакции непрямой иммунофлюоресценции — 1/10240 (референсный интервал —

<1/80). Продолжал принимать МП 4 мг/сут и ГКХ 200 мг/сут. Отмечал резкое усиление боли и ограничение движений в обоих ТБС. Учитывая торпидное течение заболевания (рецидивирующее поражение кожи, постоянно высокая лабораторная и иммунологическая активность), наличие НЯ на фоне терапии ГК (двусторонний асептический некроз головок бедренных костей), выраженной боли и ограничения объема движений в ТБС, существенно ухудшивших качество жизни, а также невозможность достижения низкой активности заболевания при увеличении дозы ГК и необходимость эндопротезирования ТБС, пациент был направлен на госпитализацию в НИИР им В.А. Насоновой для инициации терапии АФМ.

Диагноз при поступлении: СКВ, подострое течение, высокая активность (SLEDAI-2K=13), с вовлечением кожи (острая кожная красная волчанка, поражение кожи лица в зоне «бабочки», пятнисто-папулезные эритематозные высыпания, индекс CLASI A = 23, CLASI D = 1), сосудов (околоногтевой капиллярит, синдром Рейно), суставов (полиартрит мелких суставов кистей), гематологические (лейкопения, лимфопения), иммунологические (анти-дсДНК, волчаночный антикоагулянт, гипокплементемия по С3 и С4, высокий уровень АНФ) нарушения. В анамнезе — серозит (перикардит), спленомегалия, люпус-нефрит (класс IV по данным нефробиопсии от апреля 2018 г.). ИП SLICC/ACR — 2 (асептический некроз головок бедренных костей). Осложнения: двусторонний асептический некроз головок бедренных костей, функциональный класс 3.

Заключение дерматолога — поражение кожи лица в зоне «бабочки», пятнисто-папулезные эритематозные высыпания, ладонный капиллярит. Синдром Рейно. Полиартрит мелких суставов кистей, ограничение движений в ТБС, передвигается сильно прихрамывая. При обследовании: лейкоциты — 2,3·10⁹/л, лимфоциты — 0,64·10⁹/л, протеинурия — 0,015 г/л, осадка нет, скорость клубочковой фильтрации — 125 мл/мин, АНФ — 1/5120, анти-дсДНК — 800 МЕ/мл (референсное значение — 0—100 МЕ/мл), С3 — 0,7 г/л (норма — 0,9—1,8 г/л), С4 — 0,09 г/л (норма — 0,1—0,4 г/л), прямая реакция Кумбса — 1+, других иммунологических нарушений не выявлено. Индекс активности SLEDAI-2K — 13 баллов (высыпания — 2, алопеция — 2, артрит — 4, низкий уровень комплемента — 2, повышенный уровень анти-дсДНК — 2, лейкопения — 1), индекс активности и тяжести красной кожной волчанки CLASI A=23, ИП SLICC — 2 (асептический некроз головок бедренных костей). К проводимой терапии (МП 4 мг и ГКХ 200 мг) добавлен микофенолата мофетил (ММФ) 1000 мг/сут.

Иницировано введение АФМ по рекомендованной схеме (300 мг в/в капельно ежемесячно). Во время первой и последующих инфузий АФМ НЯ не зафиксировано. Уже в течение первой недели после начала терапии отмечалось значительное уменьшение кожных высыпаний, регресс которых продолжился и в дальнейшем (1 мес). Со слов больного, в первые 3 сут кожа приобрела здоровый цвет, появилась легкость в теле, постепенно стала уходить боль в суставах; после второго введения препарата (через 1 мес) результат «окончательно закрепился». Через 3 мес активные кожные проявления СКВ отсутствовали (рис. 1). Положительная динамика сохранялась через 6 и 9 мес после начала лечения (см. рис. 1, рис. 2). К 3-му месяцу терапии SLEDAI-2K снизился с 13 до 7 баллов (сохранялись алопеция, гипокплементемия, анти-дсДНК), а к 6-му — до 4 баллов (иммунологические нарушения — гипокплементемия и анти-дсДНК) с полным купированием клинических проявлений СКВ. Через 3 и 6 мес после назначения АФМ отмечена нормализация



Рис. 1. Динамика кожных проявлений СКВ на фоне терапии АФМ: а – до начала терапии; б – через 1 нед; в – через 3 мес; г – через 9 мес

Fig. 1. Dynamics of skin manifestations of SLE during AFM therapy: a – before the start of therapy; b – after 1 week; c – after 3 months; d – after 9 months



Рис. 2. Динамика капиллярита и полиартрита на фоне терапии АФМ: а – до начала терапии; б – через 3 мес; в – через 9 мес

Fig. 2. Dynamics of capillaritis and polyarthritis during AFM therapy: a – before the start of therapy; b – after 3 months; c – after 9 months

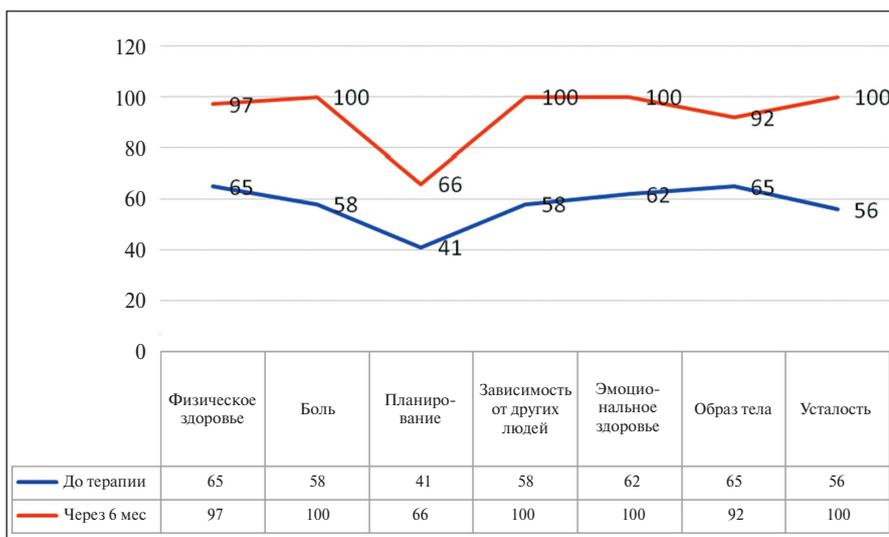


Рис. 3. Улучшение КЖСЗ на фоне терапии АФМ по данным опросника Lupus QoL
Fig. 3. Improvement of health related QoL during AFM therapy according to the Lupus-QoL questionnaire

числа лейкоцитов (с $2,3 \cdot 10^9/\text{л}$ до $4,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и $4,8 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно), а также лимфоцитов (с $0,64 \cdot 10^9/\text{л}$ до $0,83 \cdot 10^9/\text{л}$ и $1,18 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно). В эти же сроки выявлена положительная динамика иммунологических показателей: снижение титра АНФ с 1:5120 до 1:2560, уровня анти-дсДНК с 800 МЕ/мл до 300 и 468 МЕ/мл соответственно).

При оценке КЖСЗ по Lupus QoL через 6 мес после начала терапии наблюдались его нормализация по шкалам «Боль», «Зависимость от других людей», «Эмоциональное здоровье» и «Усталость», а также улучшение по шкалам «Физическое здоровье», «Планирование» и «Образ тела» (рис. 3).

Таким образом, к 6-му месяцу лечения достигнута низкая активность СКВ (SLEDAI-2K – 4 балла) на фоне стабильной терапии МП 4 мг/сут, ГКХ 200 мг/сут, ММФ 1000 мг/сут и АФМ 300 мг в/в капельно, прослеживалась значительная положительная динамика КЖСЗ. В связи с этим принято решение о проведении хирургического лечения.

16.10.2023 больной поступил в травматолого-ортопедическое отделение НИИР им В.А.Насоновой. Локальный статус: функция ходьбы нарушена, хромота на левую ногу. Отмечается незначительная гипотрофия мышц левого бедра. Объем движений ограничен: сгибание – 10° , разгибание полное, отведение – 10° , приведение – 10° , ротация наружная – 20° , внутренняя – 5° . Трофических и нейроциркуляторных расстройств не выявлено. Рентгенография таза: крестцово-подвздошные суставы с обеих сторон с достаточно ровными четкими контурами, ширина их равномерна; суставные щели видны на всем протяжении; остеосклероз в субхондральных отделах не выявлен; вертлужная впадина слева диспластичная, неглубокая, покрытые 2/3 головки бедренной кости (рис. 4, а); неравномерное сужение суставных щелей ТБС с наличием выраженного остеосклероза головок бедренных костей, их тотальной кистовидной перестройкой; головки бедренных костей деформированы, уплощены и уменьшены в объеме. На период операции и реабилитации ММФ и АФМ отменены.

17.10.2023 выполнено тотальное эндопротезирование левого ТБС (имплант Zimmer). Послеоперационная рентгенография левого ТБС от 18.10.2023 (рис 4, б): мягкие ткани не изменены, небольшие включения воздуха в наружных отделах; состояние после тотального эндопротезирования левого ТБС; чашка эндопротеза расположена в вертлужной впадине типично; бедренный компонент эндопротеза расположен центрально в костномозговом канале бедренной кости; соотношение компонентов эндопротеза правильное; реакции окружающей костной ткани не определяется. Послеоперационный период без осложнений. 24.10.2023 больной выписан для амбулаторного лечения. Возобновлена терапия ММФ 500 мг/сут, продолжал получать МП 2 мг/сут, ГКХ 200 мг/сут.

При повторном обращении для динамического наблюдения 19.12.2023 в НИИР им В.А. Насоновой установлено: 3 мес не получает АФМ, последняя инфузия препарата выполнена в сентябре 2023 г., терапия АФМ продолжалась 6 мес. В середине декабря 2023 г. на фоне резкого снижения температуры окружающей среды появились капиллярит и высыпания в области кистей, стала нарастать иммунологическая активность

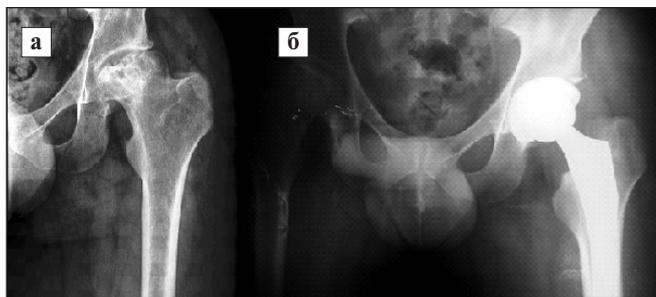


Рис. 4. Рентгенография левого ТБС до (а) и после (б) тотального эндопротезирования
Fig. 4. X-ray images of the left hip joint before (a) and after (b) total hip arthroplasty

болезни: анти-дсДНК – 800 МЕ/мл (референсный интервал – 0–100 МЕ/мл). Рекомендовано увеличение дозы МП до 4 мг/сут, ГКХ до 200 мг/сут, возобновление терапии АФМ. Больной повторно осмотрен 23.01.2024 на кафедре поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» и в ЯОКБ. Выявлены умеренный капиллярит и высыпания в области кистей, единичные элементы на лице. Больной отметил значительное улучшение самочувствия и работоспособности: «...могу садиться на корточки, ускорять шаг, повысилась гибкость тела, улучшился сон».

Планируется продолжить введение АФМ и выполнить эндопротезирование правого ТБС в НИИР им. В.А. Насоновой.

Обсуждение. В последнее время в клиническую практику активно внедряются современные препараты и методы ведения больных СКВ (в частности, стратегия «Лечение до достижения цели», Treat-to-target) [13]. Несмотря на это, по данным И.З. Гайдуковой и соавт. [14], в когортах больных СКВ, диагностированной с 2000 по 2009 г. и с 2010 по 2019 г., число пациентов, не достигших низкой активности болезни или ремиссии, остается практически неизменным – 44,4 и 47,1% соответственно. При этом 76% больных постоянно принимают ГК в дозах, превышающих 7,5 мг преднизолона в сутки. Сохраняется также высокая частота коморбидных заболеваний, поражения жизненно важных органов и систем вследствие постоянной активности воспалительного процесса и проведения иммуносупрессивной терапии, особенно ГК. Таким образом, необходим поиск новых подходов к лечению СКВ, способных обеспечить достижение и сохранение ремиссии или минимальной активности болезни при низких дозах ГК или без них.

28.04.2021 в онлайн-формате состоялось заседание Совета экспертов в области ревматических заболеваний, на котором обсуждалось применение АФМ в качестве перспективного метода лечения СКВ. Эксперты пришли к заключению, что наилучшие результаты при назначении препарата могут быть достигнуты у пациентов без тяжелого поражения почек и центральной нервной системы, с рецидивирующим течением, поражением суставов и кожи, высокой иммунологической активностью и невозможностью снижения дозы ГК [15].

В нашей стране описаны отдельные клинические случаи успешного применения АФМ в рамках программы раннего доступа препарата у больных СКВ, резистентной к традиционным схемам лечения, включая несколько линий цитостатических препаратов и генно-инженерных биологических

препаратов (ГИБП) [16, 17]. Отмечены высокая эффективность и безопасность АФМ в лечении СКВ с активным поражением кожи, слизистых оболочек и суставов. АФМ обеспечивает быстрое улучшение в виде регресса кожных и суставных проявлений с нормализацией иммунологических показателей, что позволяет снизить дозу ГК, а в перспективе отменить их и достичь клинико-лабораторной ремиссии.

Т.М. Решетняк и соавт. [18] представили данные 12-месячного наблюдения 21 пациента с СКВ, получавшего АФМ. По мнению авторов, показаниями для назначения препарата являются 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 и лечения ГИБП (ритуксимаб, белимумаб, двойная анти-В-клеточная терапия), а также невозможность достижения низких поддерживающих доз пероральных ГК.

В настоящей публикации описан больной, который родился и проживал Казахстане, а затем переехал на постоянное место жительства в Углич Ярославской области. При этом пациент не является этническим казахом или уроженцем Ярославской области, у которых, по данным проведенного ранее исследования, наблюдаются высокие показатели распространенности и заболеваемости СКВ [19]. Пациенту был назначен АФМ. Ранее он получил 21 курс пульс-терапии 6-МП с ЦФ по поводу волчаночного нефрита с положительным эффектом, но на фоне терапии ГК развился двусторонний асептический некроз головок бедренных костей. Как и в ранее описанных клинических наблюдениях, у больного было торпидное течение заболевания в виде рецидивирования кожных и суставных изменений, высокой иммунологической активности. После введения АФМ отмечался быстрый (уже через 1 нед) регресс кожных высыпаний. Этот эффект сохранялся на протяжении 9 мес, в том числе 3 мес после прекращения инфузий препарата. Через 3 мес после начала терапии АФМ зафиксировано значительное снижение индекса общей активности заболевания, а к 6-му месяцу – полное купирование клинических проявлений СКВ. При этом отмечались нормализация ряда лабораторных показателей, снижение титра АНФ и концентрации анти-дсДНК.

Значительная положительная динамика иммуновоспалительного процесса на фоне применения АФМ и уменьшение дозы ГК позволили через 6 мес после назначения препарата провести успешное тотальное эндопротезирование левого ТБС, что отличает данное наблюдение от других клинических примеров. Ранее Я.А. Лейнеман и соавт. [16] указали на увеличение частоты инфекционных осложнений на фоне терапии АФМ, в том числе связанных с вирусом герпеса. Однако в нашем случае присоединения инфекции даже в наиболее опасном раннем послеоперационном периоде не отмечено, при этом низкая активность СКВ сохранялась в течение 4 мес с момента последнего введения АФМ и после выполнения эндопротезирования ТБС.

Заключение. Таким образом, АФМ является первым препаратом, направленным на ингибирование ИФН типа I, эффективным при торпидном течении кожных и суставных проявлений, высоких лабораторных показателей активности СКВ. АФМ позволяет быстро достичь низкой активности болезни без увеличения дозы ГК, значительно улучшить качество жизни пациентов и даже подготовить их к крупным операциям без обострения основного процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lazar S, Kahlenberg JM. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Annu Rev Med.* 2023 Jan 27;74:339-352. doi: 10.1146/annurev-med-043021-032611. Epub 2022 Jul 8.
2. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;55(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.)].
3. Caielli S, Wan Z, Pascual V. Systemic lupus erythematosus pathogenesis: interferon and beyond. *Annu Rev Immunol.* 2023 Apr 26;41:533-560. doi: 10.1146/annurev-immunol-101921-042422. Epub 2023 Feb 28.
4. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). Научно-практическая ревматология. 2021;59(5):537-546. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2021;59(5):537-546 (In Russ.)].
5. 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.
6. Peng L, Oganasyan V, Wu H, et al. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- α receptor I antibody. *MAbs.* 2015;7(2):428-39. doi: 10.1080/19420862.2015.1007810.
7. 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.
8. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288-91.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun; 78(6):736-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
14. Гайдукова ИЗ, Мазуров ВИ, Инамова ОВ и др. Активность болезни и коморбидные заболевания у больных системной красной волчанкой – что изменилось за два десятилетия? Русский медицинский журнал. 2021;(7):13-6. [Gaidukova IZ, Mazurov VI, Inamova OV, et al. Disease activity and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus – what has changed in two decades? *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2021;(7):13-6. (In Russ.)].
15. Лиля АМ, Соловьев СК, Попкова ТВ. Резолюция Совета экспертов «Место ингибитора интерферона типа I в терапии пациентов с системной красной волчанкой». Современная ревматология. 2021; 15(4):126-128. [Lila AM, Soloviev SK, Popkova TV. Resolution of the Expert Council «The role of type I interferon inhibitor in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(4):126-128. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-126-128
16. Лейнеман ЯА, Бессалова АЮ, Алиев ДБ и др. Опыт применения ингибитора интерферона I типа при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2022;16(4):69-73. [Leineman YaA, Bessalova AYU, Aliev DB, et al. Experience with type I interferon inhibitor in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(4):69-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-69-73
17. Лейнеман ЯА, Самигуллина РР, Шостак МС, Мазуров ВИ. Опыт применения ингибитора интерферона I типа по программе раннего доступа для лечения резистентных форм системной красной волчанки. Современная ревматология. 2023;17(2):72-76. [Leineman IA, Samigullina RR, Shostak MS, Mazurov VI. Treatment of resistant forms of systemic lupus erythematosus with a type I interferon inhibitor in the early access program. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(2):72-76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-72-76
18. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА и др. Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифролумаба. Современная ревматология. 2023; 17(6):14-21. [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, et al. 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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-14-21
19. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus.* 2014 Feb; 23(2):213-9. doi: 10.1177/0961203313512881. Epub 2013 Nov 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.03.2024/22.04.2024/27.04.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа подготовлена в рамках фундаментального исследования №122040400024-7.

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

The article was prepared as part of basic research topic №122040400024-7.

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

Баранов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

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

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

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

Малыгина Е.А. <https://orcid.org/0009-0000-9406-300X>

Абиссова Т.О. <https://orcid.org/0009-0000-4200-9327>

Пименова Ж.Ю. <https://orcid.org/0009-0000-7539-2051>

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

Макаров С.А. <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

Лапкина Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>

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

Особенности применения внутривенных иммуноглобулинов при ревматических заболеваниях

Егорова О.Н., Тарасова Г.М., Дацина А.В., Сажина Е.Г.

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

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) — наиболее широко применяемые иммунобиологические средства, которые вырабатываются из донорской крови. Впервые они были использованы в середине XX в. для лечения первичных иммунодефицитов. Позднее их начали успешно применять при различных аутоиммунных, воспалительных и других заболеваниях. В настоящее время растет число фундаментальных и клинических исследований, посвященных механизму действия и эффективности разных доз ВВИГ. В то же время многое остается неясным, противоречивым, а некоторые данные и вовсе носят взаимоисключающий характер.

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины; ревматические заболевания; показания к назначению; высокие и низкие дозы.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Тарасова ГМ, Дацина АВ, Сажина ЕГ. Особенности применения внутривенных иммуноглобулинов при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2024;18(3):78–84. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-78-84

Peculiar features of intravenous immunoglobulins application in rheumatic diseases

Egorova O.N., Tarasova G.M., Datsina A.V., Sazhina E.G.

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

Intravenous immunoglobulins (IVIg) are the most commonly used immunobiological agents produced from donor blood. They were first used in the mid-twentieth century for the treatment of primary immunodeficiencies. Later, they were successfully used to treat a variety of autoimmune, inflammatory and other diseases. There are currently a growing number of basic and clinical studies looking at the mechanism of action and efficacy of different doses of IVIg. At the same time, much remains unclear, contradictory, and some data are mutually exclusive.

Keywords: intravenous immunoglobulins; rheumatic diseases; indications for use; high and low doses.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Tarasova GM, Datsina AV, Sazhina EG. Peculiar features of intravenous immunoglobulins application in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):78–84. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-78-84

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) — объединенные препараты поликлонального иммуноглобулина, полученного из плазмы нескольких тысяч здоровых доноров. Обычно препарат содержит >95% немодифицированного IgG, который преимущественно представлен IgG1 (55–70%) и IgG2 (0–6%), а также IgA (<25%) и следовым количеством IgM [1]. Первое упоминание о применении иммуноглобулина относится к середине 30-х годов XX в. [2]. Внедрение данного метода в клиническую практику началось в 1944–1945 гг., когда С.В. Ordman и J. Stokes у детей, а затем у американских солдат впервые внутримышечно (в/м) использовали препараты нормального сывороточного гамма-глобулина для лечения и профилактики кори и инфекционного гепатита [3, 4]. В 1952 г. иммуноглобулин впервые был применен подкожно для лечения иммунодефицита [5]. Препараты для внутривенного (в/в) ведения появились в 70-х годах прошлого столетия. Они имели малую степень очистки, проходили обработку алкилированием, теряя при этом функциональную активность, оказывали слабое иммуномодулирующее действие и вызывали массу неблагоприятных реакций (озноб, лихорадку, шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания). В 1981 г. Р. Imbach и соавт.

[6] заметили, что у пациентов с иммунной тромбоцитопенией и гипогаммаглобулинемией, получавших ВВИГ, нормализовались лабораторные показатели. Позже, благодаря применению фракционирования и хроматографии плазмы препарата, появилась возможность вводить большие дозы ВВИГ не только при первичном иммунодефиците, но и при аутоиммунных, острых воспалительных и других заболеваниях [7–9].

Спрос на ВВИГ в разных странах неуклонно растет, что обусловлено повышением доступности и осведомленности врачей о пользе препарата, ростом числа клинических показаний к его назначению и улучшением выживаемости пациентов [8].

Наибольшее широко ВВИГ в высоких дозах применяется при вторичных и первичных гипогаммаглобулинемиях, хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и миастении [10, 11]. Между тем в рандомизированных клинических исследованиях показана значимая эффективность препарата и при системной красной волчанке (СКВ), болезни Стилла, воспалительных миопатиях, системных васкулитах (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), идиопатическом

лобулярном паникулите, болезни Kawasaki и других ревматических заболеваниях (РЗ; см. таблицу), а также при аутоиммунной гемолитической анемии, болезни «трансплантат против хозяина», синдроме ригидного человека, нейромиелите, аутоиммунном энцефалите, иммунной тромбоцитопенической пурпуре, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, хроническом В-клеточном лимфоцитарном лейкозе, ВИЧ-инфекции у детей и др. [9, 12–14].

Механизмы действия ВВИГ сложны и до конца не изучены в естественных условиях. В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании многих из них, и, вероятно, при каждом отдельном заболевании может действовать несколько таких механизмов. Так, подтверждена роль ВВИГ в модулировании активации В- и Т-лимфоцитов и эффекторных функций, нейтрализации патогенных аутоантител и др. [9, 14–19]. Одновременно ВВИГ изменяют и регулируют функции различных иммунных клеток и молекул, что приводит к ингибированию активации макрофагов и моноцитов [14–16, 20], транскрипции воспалительных генов и снижению уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 1 α , ИЛ6, ИЛ17А, ИЛ17Е, ИЛ21, ССЛ20, молекул адгезии, снижающих экспрессию хемокинов, хемокиновых рецепторов и нейтрализующих суперантителы [16–19].

Обычно введение высоких доз ВВИГ вызывает противовоспалительный эффект. В низких дозах препараты активируют клетки комплемента или врожденные иммунные эффекторные клетки посредством связывания их рецепторов (Fc γ R) с Fc и оказывают преимущественно провоспалительное действие [21]. Кроме того, инфузии ВВИГ могут увеличивать чувствительность к глюкокортикоидам (ГК) за счет повышения их связывания с рецепторами, особенно у пациентов с тяжелыми состояниями, устойчивыми к данным препаратам (например, тяжелой астмой) [22].

ВВИГ при многих заболеваниях являются дополнительной терапией. Так, в/в введение этих препаратов показано наряду с использованием традиционных иммуносупрессивных средств или при их замене из-за отсутствия ответа и/или при развитии нежелательных явлений (НЯ), а также при гипоиmmноглобулинемии, угрозе присоединения инфекционных состояний и для достижения стероидсберегающего эффекта [14, 23].

До настоящего времени обсуждается и изучается эффективность разных доз ВВИГ при многих заболеваниях. В литературе имеются многочисленные доказательства эффективности высоких доз (≥ 2 г/кг/мес) ВВИГ при иммуноопосредованных заболеваниях. Таким пациентам необходимо назначать препарат сразу после установления диагноза и продолжать лечение неопределенно долго [8]. В то же время другие исследования подтверждают эффективность более низких доз ВВИГ – средневысоких (0,8–1 г/кг/мес) или низких (0,4–0,6 г/кг/мес) – для лечения воспалительных/аутоиммунных заболеваний [23, 24]. При гипоиmmноглобулинемии, гипогаммаглобулинемии и/или других иммунодефицитных состояниях заместительная терапия ВВИГ рекомендуется в возрастающей дозе, адаптированной для каждого пациента с учетом переносимости препарата – по 0,3–0,6 г/кг/мес [15, 25]. Период полувыведения ВВИГ у здоровых людей составляет около 3 нед.

Перед в/в введением препарата необходимо определять уровень иммуноглобулина в сыворотке крови, так как у па-

циентов с селективным дефицитом IgA после инфузии ВВИГ может развиваться анафилактическая реакция из-за наличия в сыворотке антител к IgA. Кроме того, гиперглобулинемия может способствовать повышению вязкости крови [26].

Побочное действие современных препаратов ВВИГ, как правило, незначительно. Однако при лечении высокими дозами могут возникать редкие (у 0,6–3% больных) серьезные НЯ, такие как тромбоэмболические осложнения [13], а также головная боль, гиперемия лица, дисфория, тяжесть в груди, лихорадка, озноб, миалгии, слабость, диспноэ, боль в спине, тошнота, рвота, диарея, изменение артериального давления, тахикардия и анафилактические реакции, в частности у пациентов с дефицитом IgA [25, 27]. Для минимизации риска НЯ, особенно при наличии факторов риска, используют низкую скорость инфузии [28]. Для предотвращения НЯ на фоне введения препарата рекомендуется премедикация анальгетиками, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или антигистаминными препаратами либо низкими дозами ГК [25, 29].

Противопоказаниями к назначению ВВИГ являются дефицит IgA, тромбофилия (относительное противопоказание, у таких пациентов ВВИГ следует применять с осторожностью), хроническая почечная недостаточность в поздней стадии, тяжелая сердечная недостаточность.

ВВИГ активно используются при РЗ, их доза зависит от клинической картины (см. таблицу).

СКВ – мультисистемное заболевание с различными проявлениями. Для высоких доз ВВИГ (2 г/кг/4–6 нед в течение 6–12 мес) неофициальным показанием остается наличие рефрактерного заболевания, при котором стандартные иммуносупрессивные средства противопоказаны или плохо переносятся. ВВИГ также назначаются для достижения стероидсберегающего эффекта [30]. ВВИГ применяются при различных проявлениях заболевания (гематологических, инфекционных, неврологических), но наиболее часто – при нефрите [13]. Интересные результаты представили Y. Shergar и соавт. [31], которые вводили препарат по 0,5 г/кг/мес 62 пациентам с СКВ и наблюдали уменьшение активности заболевания со снижением SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Между тем на тромбоцитопению, алопецию и кожный васкулит препарат существенного не влиял, а купирование протеинурии отмечено лишь в нескольких случаях [31]. Недавно N. Binello и соавт. [32] сообщили о женщине с острым течением СКВ, нефротическим синдромом, поражением кожи, сердца и центральной нервной системы, антифосфолипидным синдромом (АФС) и отсутствием эффекта высоких доз ГК. И только введение ВВИГ по 0,4 г/кг/сут в течение 3 дней способствовало стабилизации состояния уже через 72 ч после инфузии первой дозы препарата. Аналогичные результаты представили и другие авторы (см. таблицу) [33, 34]. Однако без ответа остается еще много вопросов, таких как определение дозы ВВИГ для отдельных клинических фенотипов и продолжительность лечения при СКВ, в связи с чем необходимы дополнительные исследования.

АФС – в литературе представлены данные около 802 больных (99% из них – небеременные женщины) с этим заболеванием, которые получали терапию ВВИГ [35]. В ходе исследования пациенткам с высоким риском тромбоза назначали препарат в дозе 0,4 г/кг/мес в дополнение к традиционной

Сравнительная эффективность различных доз ВВИГ при РЗ
Comparative efficacy of different doses of IVIG in rheumatic diseases

Показания	Режим дозирования	Результат
СКВ	2 г/кг в течение 5 дней каждые 4 нед или каждый 1–4-й и 21–24-й день месяца в течение 6–12 мес	В 79% случаев значительное или умеренное улучшение: уменьшение воспалительных изменений суставов, лихорадки, тромбоцитопении, нервно-психических проявлений и др., снижение уровня антител к двуспиральной ДНК, стероидсберегающий эффект с сохранением положительного результата на протяжении 5–12 мес
	1 г/кг 2 дня подряд каждый месяц в течение 6 мес	Лучшая выживаемость пациентов
	0,5 г/кг/мес в течение 6 мес	Клиническое улучшение многих специфических проявлений заболевания наряду со снижением SLEDAI
	По 0,4 г/кг/сут в течение 3–5 дней на протяжении 6 мес	Стабилизация состояния при поражении кожи, сердца, центральной нервной системы и нефротическом синдроме
АФС с акушерским анамнезом	1–0,4 г/кг/мес в течение 9 мес	Предотвращение повторного тромбоза у больных, невосприимчивых к традиционному лечению антикоагулянтами
Полимиозит/дерматомиозит	2 г/кг/мес в течение 3 мес	Значительное повышение мышечной силы по сравнению с плацебо
	По 0,4 г/кг в течение 5 дней на протяжении 1–6 мес	Значительное повышение мышечной силы, показателей повседневной активности без серьезных НЯ
	По 0,1 г/кг в течение 5 дней еженедельно, 2 курса	Разрешение кожных проявлений после второго курса лечения ВВИГ
СС	2 г/кг/4–5 дней/мес в течение 6 мес	Уменьшение боли/болезненности в суставах, улучшение функции кистей, регресс кожных проявлений, но без изменения уровня антител к Scl70
	>1 г/кг/сут в течение 1–6 мес	Значительное уменьшение мышечной боли/слабости, боли в суставах, уровня КФК и СРБ
Болезнь Kawasaki	1–2 г/кг/курс	Снижение риска поражения коронарных артерий и показателей активности заболевания
АНЦА-СВ	2 г/кг/ 2–4 дня или однократно в течение 4–6 мес	При гипогаммаглобулинемии и/или рецидивирующих тяжелых инфекциях на фоне применения ритуксимаба и/или иммунодепрессантов – снижение показателя активности BVAS, полная или частичная ремиссия через 8 нед, сохранение клинического эффекта более 1 года
	По 0,4–0,5 г/кг/сут 5 дней в течение 1–6 мес	Положительная динамика активности по BVAS в 65% случаев
ЛВ	2,1–1 г/кг/5 дней /мес в течение 1–6 мес	Уменьшение боли, изъязвлений кожи и неврологических симптомов, а также снижение зависимости от ГК и иммунодепрессантов
ББ	По 0,4 г/кг/5 дней в первую неделю, далее 1 раз в 2–3 нед дважды, затем в той же дозе 1 раз в 3 нед в течение 3 мес, затем каждые 6 нед в течение 1 года	Заживление язв через 4 дня, купирование суставных проявлений, поражения глаз и кожи через 2 мес
Болезнь Шергена	1 г/кг/нед в течение 1–3 мес	Выраженное уменьшение проявлений лимфоцитарного интерстициального пневмонита и тромбоцитопении
	По 0,4 г/кг/5 дней каждые 3 нед – до 6 мес	Значительное улучшение после первого курса, уменьшение боли, несмотря на отмену ГК
Идиопатический лобулярный паникулит	По 1 г/кг/2 дня/мес в течение 3 мес	Быстрое уменьшение боли и объективных признаков заболевания
Болезнь Стилла	По 1 г/кг/ 2 дня в течение 1–8 мес	Значительное улучшение клинических и лабораторных проявлений, но через 3–24 мес возможен рецидив заболевания
РА	По 0,4 г/кг 3–5 дней/мес в течение 12 мес	Уменьшение боли и улучшение функциональных возможностей после 3 дней терапии

терапии (антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты) в течение 9 мес. У 5 женщин с первичным АФС лечение на протяжении 5 лет позволило предотвратить повторный тромбоз [36]. Однако не наблюдалось существенных различий в уровне антифосфолипидных антител до и через 6, 12 и 24 мес после в/в введения препарата [37]. Но ранее D. Saccavo и соавт. [38] показали дозозависимое ингибирование активности антител к кардиолипину F(ab)2-фрагментом. Н.С. Ногн и соавт. [39] сообщили о купировании неврологической симптоматики после введения ВВИГ у пациентов с ишемическим инсультом на фоне АФС.

Существует теоретическая доказательная база эффективности ВВИГ при акушерском АФС. Однако в Великобритании с 2012 г., в соответствии с рекомендациями Национальной программы управления спросом, ВВИГ не используется у беременных с АФС [40]. В настоящее время при акушерском АФС ВВИГ рассматривается как резервная терапия для отдельных пациенток, резистентных к традиционному лечению, имеющих другие аутоиммунные состояния, инфекции, противопоказания для назначения антикоагулянтов [35]. Таким образом, при АФС ВВИГ рекомендуются в качестве препаратов выбора, так как они обладают противовоспалительными и антикоагулянтными свойствами [35, 41].

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ), в том числе полимиозит, дерматомиозит, миозит с включениями, миозит перекрытия, иммуноопосредованный некротизирующий миозит и антисинтетазный синдром, — при этих заболеваниях ВВИГ в высоких дозах обычно не используются в качестве терапии первой линии. Однако они часто применяются при рефрактерном, быстро прогрессирующем или тяжелом полимиозите/дерматомиозите либо у пациентов с противопоказаниями к приему высоких доз ГК. В настоящее время не существует рекомендаций по применению ВВИГ на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии при ИВМ (см. таблицу). Тем не менее есть данные, что инфузии ВВИГ в сочетании с ГК значительно повышают мышечную силу, двигательную функцию и снижают уровень сывороточной креатинфосфокиназы (КФК) по сравнению с плацебо [28]. Наибольший эффект наблюдается у пациентов с поражением пищевода [42], легких [43], кожи, а также у пожилых пациентов и сохраняется от 2 до 4 мес после введения ВВИГ [44]. Разные дозы ВВИГ оказывают разное влияние на симптомы и течение заболевания (см. таблицу) [28, 42–44].

Системный склероз (СС) — у таких пациентов ВВИГ применяются с 1980-х годов в различных терапевтических дозах и схемах. На сегодняшний день проведено несколько рандомизированных клинических исследований для оценки результатов этой терапии (см. таблицу) [45–48]. Самым распространенным показанием является поражение кожи, опорно-двигательного аппарата и интерстициальное заболевание легких [45, 46]. Описаны преимущества ВВИГ в дозе 2 г/кг/5дней/мес в течение 6 мес при желудочно-кишечных симптомах, что способствовало снижению частоты и тяжести проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [47]. Кроме того, ВВИГ уменьшали лабораторные признаки системного воспаления [48] и помогали снизить суточную дозу ГК. Между тем нет доказательств влияния данной терапии на проявления синдрома Рейно.

Васкулиты — системные воспалительные заболевания, поражающие кровеносные сосуды в одном или нескольких

органах. Единственным заболеванием этой группы, при котором ВВИГ используются в качестве терапии первой линии, является синдром Кавасаки (см. таблицу). Во всех остальных случаях начальная терапия обычно проводится высокими дозами ГК в комплексе с иммунодепрессивными и/или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), применение которых нередко сопровождается НЯ, что ведет к их отмене или снижению дозы с последующим рецидивом заболевания. У пациентов, не отвечающих на стандартную терапию, или со стремительным прогрессированием заболевания в качестве раннего лечения можно рассматривать терапию ВВИГ. Каждый из системных васкулитов может быть потенциальным показанием для применения ВВИГ [49, 50]. Значимые положительные результаты получены при АНЦА-ассоциированном СВ (АНЦА-СВ), который включает гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, а также при узелковом полиартериите, IgA-ассоциированном гломерулонефрите и др. [51]. Рекомендации ACR (American College of Rheumatology) 2021 г. по ведению пациентов с АНЦА-СВ условно предлагают применять ВВИГ (2 г/кг/3–4 дня) у пациентов с ГПА или МПА, которые не могут получать основную иммуномодулирующую терапию и/или ГИБП, а также при гипогаммаглобулинемии и/или рецидивирующих тяжелых инфекциях (см. таблицу) [52]. В то же время EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) рассматривает ВВИГ как дополнительную терапию для пациентов, у которых не удается достичь ремиссии и наблюдаются стойкая низкая активность и/или повышенный риск инфицирования, для поддержания ремиссии [26, 53]. Потенциал однократного введения ВВИГ в дозе 2 г/кг при персистирующей активности АНЦА-СВ изучался в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, которое продемонстрировало снижение активности заболевания и меньшую токсичность ВВИГ по сравнению с иммунодепрессантами. Однако этот эффект сохранялся менее 3 мес [54]. Некоторые исследователи считают, что препарат лучше применять в дозе 1 г/кг/через 2 дня/мес в течение 12 мес [25], но в большинстве исследований использовались низкие дозы ВВИГ (см. таблицу) [55, 56].

Результаты обсервационного наблюдения показали, что ВВИГ как в сочетании с ГК, так и при комбинированной терапии с использованием циклофосфана или азатиоприна и/или ритуксимаба способствовали быстрому клиническому и лабораторному улучшению у рефрактерных и АНЦА-негативных пациентов с АНЦА-СВ. Интересно, что при МПА частота ответа на ВВИГ была ниже, чем при ГПА, и со временем отмечалось уменьшение индекса активности по BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score); это позволяет говорить о разных механизмах действия данной терапии при различных подтипах АНЦА-СВ [25]. Оптимальная продолжительность терапии ВВИГ неизвестна, но уже через 1 мес отмечалась положительный эффект, через 1 год ремиссия наблюдалась в 41,7–59% случаев, а через 2 года — в 57,1% [25, 57]. Однако Р.М. Fortin и соавт. [58] не подтвердили преимущества терапии ВВИГ по сравнению с традиционным лечением и пришли к выводу, что, учитывая высокую стоимость в/в инъекций, следует ограничить их применение при ГПА.

Тем не менее, несмотря на эффективность ВВИГ, мало известно об иммунорегуляторных механизмах, ответственных за их благоприятное воздействие при АНЦА-СВ.

Ливедоидная васкулопатия (ЛВ) — редкое заболевание с рецидивирующей тромботической окклюзией кожных сосудов нижних конечностей. Одобренного медикаментозного лечения данной патологии не существует. Положительный результат может дать назначение низкомолекулярных гепаринов [59], однако не все из них эффективны [60, 61]. Применение ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 5 дней в месяц позволило после 4,4 цикла стабилизировать боль и типичные клинические проявления заболевания у 96% пациентов и достичь полного купирования симптомов у 68% (см. таблицу) [61].

Болезнь Бехчета (ББ) — выбор лечения при этой патологии зависит от тяжести системного поражения и клинической картины. Используются ГК, иммунодепрессанты и ГИБП (ингибиторы ФНО α и ИЛ1). У рефрактерных пациентов с ББ, а также при стойком поражении глаз и кожи успешно применяются ВВИГ, которые позволяют получить устойчивый ответ без НЯ (см. таблицу) [51, 62].

Болезнь Шегрена — ВВИГ показали положительный эффект у таких пациентов с тяжелой невралгией и слабостью конечностей (см. таблицу). Терапия приводила к временному уменьшению всех симптомов, но долгосрочного улучшения не отмечено [63]. Другие исследователи наблюдали значимый результат после введения ВВИГ в дозе 1 г/кг/нед на фоне применения ГК при лимфоцитарном интерстициальном пневмоните и тромбоцитопении [64].

Идиопатический лобулярный панникулит — ВВИГ применяются в единичных случаях при его торпидном течении на фоне иммуносупрессивной терапии, что позволяет быстро купировать симптомы заболевания (см. таблицу) [65].

Ревматоидный артрит (РА) — использование ВВИГ является весьма перспективным терапевтическим подходом у пациентов с РА и сопутствующим интерстициальным заболеванием легких [66], а также при наличии противопоказаний или НЯ на фоне лечения ГИБП [67]. С. Muscat и соавт. [68] вводили препарат по 0,4 г/кг/сут/мес в течение 12 мес на

фоне стандартной терапии, что позволило уменьшить боль, утреннюю скованность и улучшить функциональные возможности пациентов с РА. Однако ВВИГ не повлияли на СОЭ, уровень ревматоидного фактора (РФ) и рентгенологические проявления, но отмечено снижение концентрации ФНО α и ИЛ2 в сыворотке крови у больных РА. Другие авторы в ходе 18-недельного исследования сравнивали у пациентов с рефрактерным течением РА эффективность ВВИГ (5 мг/кг/1день/3 нед) и альбумина (5 мг/кг/1день/3 нед, контроль): не выявлено существенных различий между группами в общих показателях активности РА (оценка пациента или врача), припухлости, боли или болезненности в суставах, СОЭ, уровнях СРБ или РФ [69]. Аналогичные результаты получены в открытом проспективном исследовании у пациентов с тяжелым РА, которым ВВИГ назначали по 1 г/кг/2 дня/мес в течение 3 мес [70] или по 1,5–2,0 г/кг 1 раз в 2 мес, затем в той же дозе ежемесячно в течение 6 мес [71] в дополнение к ГК и/или НПВП. N. Katz-Agranov и соавт. [67] предположили, что при РА ВВИГ могут быть эффективны у пациентов с сопутствующими злокачественными новообразованиями, инфекциями и rhupus-синдромом, а также при болезни Стилла (см. таблицу), когда другие методы лечения противопоказаны или не применимы.

Заключение

Таким образом, в течение десятилетий была доказана важная роль ВВИГ в терапии ряда тяжелых РЗ. Однако высокая стоимость ограничивает их применение в оптимальных дозах. Поэтому в настоящее время требуется поиск наименьшей эффективной дозы и продолжительности интервала между инфузиями ВВИГ, что поможет сократить общее количество препарата, необходимого для купирования клинических и лабораторных проявлений активности заболевания и сделает лечение потенциально более доступным для пациентов.

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

1. Bayry J, Misra N, Latry V et al. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *Transfus Clin Biol*. 2003 Jun;10(3):165-9. doi: 10.1016/s1246-7820(03)00035-1.
2. Greenberg M, Frant S, Rutstein D. «Gam-maglobulin» and «placental globulin»; comparison of their effectiveness in prevention and modification of measles. *JAMA*. 1944;126(15):944-47.
3. Ordman CW, Jennings JR, Janeway CA. Chemical, Clinical and Immunological studies on the products of human plasma fractionation. XII. The Use of Concentrated Normal Human Serum Gamma Globulin (Human Immune Serum Globulin) in the Prevention and Attenuation of Measles. *J Clin Invest*. 1944 Jul;23(4):541-9. doi: 10.1172/JCI101519.
4. Stokes J, Neefe J. The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin. Preliminary note. *JAMA*. 1945;127(3):144-45.
5. Bruton O. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;(9):722-28.
6. Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, et al. High-dose intravenous gamma globulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Helv Paediatr Acta*. 1981 Feb;36(1):81-6.
7. Saeedian M, Randhawa I. Immunoglobulin replacement therapy: a twenty-year review and current update. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(2):151-66. doi: 10.1159/000363445. Epub 2014 Jul 10.
8. Wood JG, Heywood AE, Dennington PM, et al. Trends in intravenous immunoglobulin use in New South Wales, Australia. *Intern Med J*. 2024 Jan;54(1):149-156. doi: 10.1111/imj.16175.
9. Velikova T, Sekulovski M, Bogdanova S, et al. Intravenous immunoglobulins as immunomodulators in autoimmune diseases and reproductive medicine. *Antibodies (Basel)*. 2023 Mar 2;12(1):20. doi: 10.3390/antib12010020.
10. National Blood Authority. National report on the issue and use of immunoglobulin (IVIg). Annual report 2015–16. Canberra: Commonwealth of Australia; 2017. <https://www.blood.gov.au/data-analysis-reporting>.
11. Tavee J, Brannagan TH 3rd, Lenihan MW, et al. Updated consensus statement: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders report of the ANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve*. 2023 Oct;68(4):356-74. doi: 10.1002/mus.27922.
12. Danieli MG, Antonelli E, Auria SS, et al. Low-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) in different immune-mediated conditions. *Autoimmun Rev*. 2023 Nov;22(11):103451. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103451.
13. Hadaschik E, Eming R, French LE, et al. European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Hautarzt*. 2020 Jul;71(7):542-52. doi: 10.1007/s00105-020-04610-6.
14. Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Насонов ЕЛ. Место внутривенного иммуноглобулина при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2015;9(4):59-67. [Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Nasonov EL. The place of intravenous immunoglobulin in rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):59-67. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2015-4-59-67.

15. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 2012 Nov 22;367(21):2015-25. doi: 10.1056/NEJMra1009433.
16. Лазанович ВА, Просекова ЕВ. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы терапевтических эффектов. *Медицинская иммунология*. 2014;16(4):311-22.
- [Lazanovich VA, Prosekova EV. Intravenous immunoglobulins: mechanisms of therapeutic effects. *Meditsinskaya immunologiya*. 2014; 16(4):311-22. (In Russ.)].
17. Shoenfeld Y, Gershwin ME. Intravenous immunoglobulin. *Clinic Rev Allergy Immunol*. 2005;29:165-66. doi:10.1385/CRIAI:29:3:165.
18. Bayry J, Fournier EM, Maddur MS, et al. Intravenous immunoglobulin induces proliferation and immunoglobulin synthesis from B cells of patients with common variable immunodeficiency: A mechanism underlying the beneficial effect of IVIg in primary immunodeficiencies. *J Autoimmun*. 2011 Feb;36(1): 9-15. doi: 10.1016/j.jaut.2010.09.006. Epub 2010 Dec 9.
19. Maddur MS, Kaveri SV, Bayry J. Comparison of different IVIg preparations on IL-17 production by human Th17 cells. *Autoimmun Rev*. 2011 Oct;10(12):809-10. doi: 10.1016/j.autrev.2011.02.007. Epub 2011 Mar 2.
20. Blank M, Bashi T, Shoenfeld Y. Idiotype-specific intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy of autoimmune diseases. *Methods Mol Biol*. 2014;1060:353-61. doi: 10.1007/978-1-62703-586-6_18.
21. Hulett MD, Hogarth PM. Molecular Basis of Fc Receptor Function. *Adv Immunol*. 1994; 57:1-127. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60671-9.
22. Spahn JD, Leung DY, Chan MT, et al. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Mar;103(3 Pt 1):421-6. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70466-5.
23. Zandman-Goddard G, Krauthammer A, Levy Y, et al. Long-term therapy with intravenous immunoglobulin is beneficial in patients with autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Apr;42(2):247-55. doi: 10.1007/s12016-011-8278-7.
24. Dalakas MC. Update on intravenous immunoglobulin in neurology: modulating neuro-autoimmunity, evolving factors on efficacy and dosing and challenges on stopping chronic IVIg therapy. *Neurotherapeutics*. 2021 Oct;18(4):2397-2418. doi: 10.1007/s13311-021-01108-4. Epub 2021 Nov 11.
25. Benavides-Villanueva F, Loricera J, Calvo-Rio V, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Eur J Intern Med*. 2023 Nov;117:78-84. doi: 10.1016/j.ejim.2023.06.021.
26. Yates M, Watts AR, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133. Epub 2016 Jun 23.
27. Katz U, Achiron A, Sherer Y, et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev*. 2007 Mar;6(4):257-9. doi: 10.1016/j.autrev.2006.08.011. Epub 2006 Aug 28.
28. Aggarwal R, Schessl J, Charles-Schoeman C, et al. Safety and tolerability of intravenous immunoglobulin in patients with active dermatomyositis: results from the randomised, placebo-controlled ProDERM study. *Arthritis Res Ther*. 2024 Jan 17;26(1):27. doi: 10.1186/s13075-023-03232-2.
29. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005 Dec;29(3):219-28. doi: 10.1385/CRIAI:29:3:219.
30. Toubi E, Kessel A, Shoenfeld Y. High-dose intravenous immunoglobulins: an option in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol*. 2005 Apr;66(4):395-402. doi: 10.1016/j.humimm.2005.01.022.
31. Sherer Y, Kuechler S, Jose Scali J, et al. Low dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: analysis of 62 cases. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan;10(1):55-7.
32. Binello N, Cancelli C, Passalacqua S, et al. Use of intravenous immunoglobulin therapy at unconventional doses in refractory fulminant systemic lupus erythematosus. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2018 Sep 27;5(9):000934. doi: 10.12890/2018_000934. eCollection 2018.
33. Schroeder J, Zeuner AR, Euler HH, Luffler H. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: Clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol*. 1996 Jan;23(1):71-5.
34. Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin clinical and serologic response. *Lupus*. 1999;8(9):705-12. doi: 10.1191/096120399678841007.
35. Tenti S, Chelieschi S, Guidelli GM, et al. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016 Mar;15(3):226-35. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.009. Epub 2015 Dec 1.
36. Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 May-Jun;30(3):409-13. Epub 2012 Jun 26.
37. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos M, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: Consensus document from the systemic autoimmune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrologia*. 2012;32 Suppl 1:1-35. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11298.
38. Caccavo D, Vaccaro F, Ferri GM, et al. Anti-idiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use. *J Autoimmun*. 1994 Aug;7(4):537-48. doi: 10.1006/jaut.1994.1039.
39. Horn HC, Grau K, Junker P. IVIG treatment for progressive stroke in the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus*. 2004;13(6):478-80. doi: 10.1191/0961203303lu1035scr.
40. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3):383-91. doi: 10.1093/rheumatology/keu429. Epub 2014 Nov 17.
41. Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 4; 25(1):668. doi: 10.3390/ijms25010668.
42. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: A series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Dec;62(12):1748-55. doi: 10.1002/acr.20325.
43. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung*. 2009 May-Jun;187(3):201-6. doi: 10.1007/s00408-009-9146-6. Epub 2009 Apr 22.
44. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term follow-up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: An open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):467-74. doi: 10.1002/art.10053.
45. Speca S, Farhat MM, Jendoubi M, et al. Intravenous immunoglobulins improve skin fibrosis in experimental models of systemic sclerosis. *Sci Rep*. 2023 Sep 12;13(1):15102. doi: 10.1038/s41598-023-42464-9.
46. Tandaipan J, Guillen-Del-Castillo A, Simeyn-Aznar CP, et al. Immunoglobulins in systemic sclerosis management. A large multicenter experience. *Autoimmun Rev*. 2023 Nov; 22(11):103441. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103441.
47. Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, et al. Rapid improvement of systemic sclerosis-associated intestinal pseudo-obstruction with intravenous immunoglobulin administration. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Sep 1; 62(9):3139-45. doi: 10.1093/rheumatology/kead093.
48. Blank M, Levy Y, Amital H, et al. The role of intravenous immunoglobulin therapy in mediating skin fibrosis in high skin mice. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1689-90. doi: 10.1002/art.10363.
49. Richter C, Schnabel A, Csernok E, et al. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 1995 Jul;101(1):2-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb02268.x.
50. Aries PM, Hellmich B, Gross WL. Intravenous immunoglobulin therapy in vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005 Dec;29(3): 237-45. doi: 10.1385/CRIAI:29:3:237.
51. Kivity S, Katz U, Daniel N, et al. Evidence

- for the use of intravenous immunoglobulins – a review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):201-69. doi: 10.1007/s12016-009-8155-9.
52. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 american college of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Aug;73(8):1088-1105. doi: 10.1002/acr.24634. Epub 2021 Jul 8.
53. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2; 83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
54. Jayne D, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000 Jul;93(7):433-9. doi: 10.1093/qjmed/93.7.433.
55. Shimizu T, Morita T, Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1; 59(5):959-967. doi: 10.1093/rheumatology/kez311.
56. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992 Mar 15;116(6):488-98. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488.
57. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: Results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):308-17. doi: 10.1002/art.23147.
58. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini V. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;2013(1):CD007057. doi: 10.1002/14651858.CD007057.pub3.
59. Weishaupt C, Strölin A, Kahle B, et al. Characteristics, risk factors and treatment reactivity in livedoid vasculopathy – a multicentre analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Sep;33(9):1784-1791. doi: 10.1111/jdv.15639. Epub 2019 May 14.
60. Ozden MG, Ozdemir H, Senturk N. Intravenous immunoglobulin in resistant livedoid vasculopathy: analysis of a case series. *Dermatol Ther*. 2020 Mar;33(2):e13229. doi: 10.1111/dth.13229. Epub 2020 Feb 4.
61. Kofler K, Strölin A, Geiger V, Kofler L. Intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculopathy: retrospective observation of clinical outcome and patient's activity level. *J Cutan Med Surg*. 2021 Sep;25(5):504-10. doi: 10.1177/12034754211003525.
62. Cantarini L, Stromillo ML, Vitale A, et al. Efficacy and Safety of Intravenous Immunoglobulin Treatment in Refractory Behcet's Disease with Different Organ Involvement: A Case Series. *Isr Med Assoc J*. 2016 Mar-Apr;18(3-4):238-42.
63. Seeliger T, Prenzler NK, Gingele S, et al. Neuro-Sjögren: Peripheral Neuropathy With Limb Weakness in Sjögren's Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Jul 11;10:1600. doi: 10.3389/fimmu.2019.01600. eCollection 2019.
64. Mehmood M, Jog A, Niazi M, et al. Atypical 's syndrome initially presenting as lymphocytic interstitial pneumonitis followed by immune thrombocytopenia. *Case Rep Rheumatol*. 2021 Mar 15;2021:6681590. doi: 10.1155/2021/6681590.
65. Noh G, Han CW. Intravenous Immune Globulin (IVIG) Therapy After Unsuccessful Treatment with Corticosteroid and Cyclosporine A in Pfeifer-Weber-Christian Disease: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2021 Jan 4; 22:e929519. doi: 10.12659/AJCR.929519
66. Shen X, Wang F. The additional treatment value of immunoglobulin for the treatment of rheumatoid arthritis complicated with interstitial lung disease: A propensity score-matched pilot study. *Int J Rheum Dis*. 2023 Sep; 26(9):1745-1750. doi: 10.1111/1756-185X.14808.
67. Katz-Agranov N, Khattri S, Zandman-Goddard G. The role of intravenous immunoglobulins in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015 Aug; 14(8):651-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.04.003. Epub 2015 Apr 12.
68. Muscat C, Bertotto A, Ercolani R, et al. Long term treatment of rheumatoid arthritis with high doses of intravenous immunoglobulins: effects on disease activity and serum cytokines. *Ann Rheum Dis*. 1995 May;54(5):382-5. doi: 10.1136/ard.54.5.382.
69. Kanik KS, Yarboro CH, Naparstek Y, et al. Failure of low-dose intravenous immunoglobulin therapy to suppress disease activity in patients with treatment-refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996 Jun;39(6):1027-9. doi: 10.1002/art.1780390621.
70. Maksymowych WP, Avina-Zubieta A, Luong M, Russell AS. High dose intravenous immunoglobulin (IVIG) in severe refractory rheumatoid arthritis: no evidence for efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Nov-Dec;14(6):657-60.
71. Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ, et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: a randomized placebo controlled trial. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2353-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.03.2024/13.05.2024/15.05.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания РК 122040400024-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of a research work, №/№ of state assignments PK 122040400024-7.

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

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

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

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

Сажина Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9797-0182>

Некоторые особенности остеогенеза при анкилозирующем спондилите и возможности лечения бисфосфонатами

Дацина А.В., Эрдес Ш.Ф.

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

Несмотря на высокую эффективность доступных в настоящее время таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), примерно у 40% пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) по данным клинического и лабораторно-инструментального исследования не удается достичь целей лечения. Кроме того, сопутствующие заболевания при АС, которые требуют интегрального подхода с участием разных специалистов, могут ограничивать применение такой терапии. Учитывая сказанное, а также особенности костного метаболизма при АС, в последнее время уделяется внимание поиску новых терапевтических подходов при этом заболевании, одним из которых является применение бисфосфонатов.

В статье рассмотрены некоторые аспекты костного метаболизма и нестандартные терапевтические возможности — использование бисфосфонатов при АС, осложненном тяжелыми коморбидными состояниями, у пациентов с недостаточной эффективностью ГИБП и/или тсБПВП.

Ключевые слова: спондилоартрит; бисфосфонаты; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; неэффективность терапии,

Контакты: Анастасия Валерьевна Дацина; adasina@yandex.ru

Для ссылки: Дацина АВ, Эрдес ШФ. Некоторые особенности остеогенеза при анкилозирующем спондилите и возможности лечения бисфосфонатами. Современная ревматология. 2024;18(3):85–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-85-91

Some features of osteogenesis in ankylosing spondylitis and the possibilities of treatment with bisphosphonates

Datsina A.V., Erdes S.F.

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

Despite the high efficacy of currently available targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs) and biologic DMARDs (bDMARDs), approximately 40% of patients with ankylosing spondylitis (AS) fail to achieve treatment goals according to clinical, laboratory and imaging tests. In addition, comorbidities in AS, which require an integrated approach involving different specialists, may limit the use of such therapy. In view of the above, as well as the peculiarities of bone metabolism in AS, new therapeutic approaches for this disease have recently been sought, one of which is the use of bisphosphonates.

This article discusses some aspects of bone metabolism and unconventional therapeutic options — the use of bisphosphonates in AS complicated by severe comorbidities, in patients with insufficient efficacy of bDMARDs and/or DMARDs.

Keywords: spondyloarthritis; bisphosphonates; basic anti-inflammatory drugs; genetically engineered biological products; ineffectiveness of therapy.

Contact: Anastasia Valerievna Datsina; adasina@yandex.ru

For reference: Datsina AV, Erdes SF. Some features of osteogenesis in ankylosing spondylitis and the possibilities of treatment with bisphosphonates. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):85–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-85-91

Спондилоартриты — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующихся общими клиническими и генетическими особенностями, а также сходными изменениями, выявляющимися при рентгенологическом исследовании и магнитно-резонансной томографии (МРТ). В свою очередь, аксиальный спондилоартрит (аксСПА) подразделяется на нерентгенологический и рентгенологический, последний традиционно носит название «анкилозирующий спондилит» (АС), или

«болезнь Бехтерева». Ключевой нозологией этой группы является АС.

За последние десятилетия возможности терапии АС значительно расширились, а стратегии лечения основываются на строго доказанных отечественных и международных рекомендациях. Многие пациенты в Российской Федерации достигают ремиссии и/или низкой активности заболевания, получая терапию согласно действующим рекомендациям по лечению АС Ассоциации ревматологов России и EULAR

(European Alliance of Associations for Rheumatology) и/или ACR (American College of Rheumatology) [1, 2]. Однако даже при соблюдении текущих рекомендаций у части больных не удается достичь ремиссии или низкой активности заболевания, несмотря на использование современных, в том числе генно-инженерных биологических (ГИБП) и/или таргетных синтетических (тс) базисных противовоспалительных (БПВП) препаратов [3].

При АС, кроме аксиального поражения, на фоне системного воспаления часто наблюдается вовлечение периферических суставов, энтезисов, других органов и систем, в первую очередь кожных покровов, кишечника (колит) и глаз. При этом стойкое системное воспаление может усугубляться и другой патологией, прежде всего остеопорозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфекциями, онкологическими процессами и т. д. [4–6]. Риск развития сопутствующих заболеваний у больных АС выше, чем в общей популяции [7], что четко продемонстрировано при изучении их распространенности в рамках международного исследования ASAS-COMOSPA (Assessment of Spondyloarthritis international Society – COMOrbidities in SpondyloArthritis) [8], показавшего, в частности, что злокачественные новообразования при АС встречаются в 3,0% случаев (95% доверительный интервал, ДИ 2,46–3,52) [8]. В другом национальном исследовании, включавшем 1168 пациентов с АС, у 3,3% из них были выявлены опухоли и у 4,7% – инфекции [9]. Развивающиеся при АС разнообразные коморбидные состояния требуют комплексного подхода, порой с участием нескольких специалистов, и нередко ограничивают возможность применения не только стандартных методов лечения (монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами, НПВП и БПВП), но и ГИБП или тсБПВП.

Остеопороз является одним из осложнений аксСПА, его частота при данной патологии колеблется от 12 до 34%

ческого воздействия заболевания на различные костные и потенциально «костеобразующие» клетки. Примечательно, что эти проявления могут наблюдаться у одного пациента одновременно или последовательно с течением времени. Выяснение причин и механизмов повреждения костей при АС может стать важным вкладом в разработку новых эффективных методов лечения.

Для развития как клинических проявлений АС, так и сопутствующих заболеваний большое значение имеют генетические факторы. Ключевую роль среди них играет аллель HLA-B27 [13], который наиболее часто обнаруживается у пациентов с аксСПА (75–90%) [14]. В последнее время его роль активно изучается в ремоделировании кости в нормальных физиологических условиях, а также при воспалении. Установлено, что введение экзогенного фактора некроза опухоли α (ФНО α) трансгенным мышам с HLA-B27 увеличивает остеокластогенез в 2,5 раза по сравнению с таковым у мышей дикого типа [15]. В клетках, экспрессирующих данный аллель, под влиянием ФНО α происходит чрезмерная стимуляция выработки интерлейкина (ИЛ) 1 α и интерферона β (ИФН β), что предполагает сложное взаимодействие между ФНО α и HLA-B27. Однако, несмотря на двойную секрецию проостеокластогенных (ИЛ1 α) и антиостеокластогенных (ИФН β) молекул после воздействия ФНО α , первые, по-видимому, доминируют, способствуя формированию общей проостеокластогенной среды [15]. В то же время в других исследованиях у мышей с HLA-B27+ выявлена повышенная продукция провоспалительных цитокинов, коррелирующая со снижением костной массы и ее прочности [16]. Причем этот результат объяснялся в первую очередь усилением костной резорбции, а не уменьшением костеобразования. Также у мышей с HLA-B27+ было показано сниженное соотношение остеопротегерин (ОПГ)/RANKL (мембранный белок, цитокин семейства ФНО; табл. 1) [17].

Таблица 1. Влияние иммунных клеток на метаболизм костей при АС [18]
Table 1. Effect of immune cells on bone metabolism in AS [18]

Клетки	Влияние на метаболизм костей
DC	Дифференцируются в остеокластоподобные клетки, стимулируемые RANKL и М-КСФ
Th1	Снижают остеокластогенез, ингибируя экспрессию RANK
Th2	Снижают остеокластогенез
Th17	Двойное влияние на метаболизм костей (потеря костной массы / формирование кости), в зависимости от микроокружения, через продукцию ИЛ17
Th23	Поляризация на Th17 через продукцию ИЛ23
FLS	Способствует потере костной массы как RANKL-зависимым, так и RANKL-независимым путем

Примечание. DC – дендритные клетки; FLS – фибробластоподобные синовиоциты; RANKL – лиганд активатора рецептора NF- κ B; М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор; RANK – активатор рецептора NF- κ B.

при четырехкратном увеличении риска переломов позвонков по сравнению с таковым у здоровых лиц [10]. Факторы, способствующие возникновению переломов, включают мужской пол, длительность болезни, сопутствующее воспалительное заболевание кишечника, повышение показателей активности, снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) бедренной кости и наличие синдесмофитов [11, 12].

Спектр проявлений патологии костной ткани при АС многообразен. Он отражает возможности патофизиологи-

Известно, что молекулы, ингибирующие активность ОПГ, приводят к снижению МПК. Недавно при АС были обнаружены аутоантитела к ОПГ, которые ассоциируются с потерей МПК и переломами в анамнезе [18]. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ23, участвующие в патогенезе АС, также способствуют потере костной массы [19], запуская выработку ИЛ17 и ИЛ22 Т-хелперами 17 (Th17), которые играют роль в системном воспалении. ИЛ17 связан с потерей костной массы, в то время как ИЛ22 – с остеопролиферацией

(см. табл. 1) [20]. Кроме того, ИЛ23 стимулирует остеокластогенез и усиливает экспрессию RANKL в предшественниках остеокластов [21]. Однако результаты некоторых исследований позволяют предположить, что такое катаболическое действие ИЛ23 возможно исключительно при участии ИЛ17, поскольку сам ИЛ23 оказывает ингибирующее влияние на остеокласты [22]. Синергически ФНО α и ИЛ17A увеличивают выработку ИЛ1 α , ИЛ1 β и ИЛ6, которые, в свою очередь, стимулируют активность остеокластов (см. табл. 1) [23].

Опубликованы единичные сообщения о роли фактора дифференцировки роста 15 (GDF15), также известного как ингибирующий макрофаги цитокин 1 (MIC1), уровень которого повышен в синовиальной жидкости, но не в сыворотке крови пациентов с АС [24]. Концентрация этого цитокина возрастает после стимуляции ФНО α , секретируемого остеокластами вследствие гипоксического повреждения за счет активации остеокластов [25].

Фундаментальный путь, усиливающий дифференцировку и активность остеобластов, связан с двумя важными понижающими регуляторами сигнального пути (WNT) / β -катенина (дикроф 1 – DKK1 – и склеростин – SOST), хотя данные об их уровне в сыворотке крови у пациентов с АС противоречивы. Оба они напрямую связаны с СРБ и воспалением, но только уровень SOST минимально снижается при лечении ингибиторами ФНО α (иФНО α) [26]. Действительно, у мышей, трансгенных по конститутивной экспрессии ФНО α , ингибирование DKK1 приводило к образованию остеоцитов, в то время как одновременная экспрессия обеих молекул предотвращала кость от остеопорозного повреждения [27].

Ранние исследования характеризовали АС как неэрозивное воспалительное состояние. Однако последующие работы изменили эту точку зрения. Так, К. Sato и соавт. [28] проанализировали совместную культуру предшественников остеокластов и остеобластов с введением клеток Th1 и Th2 для изучения их влияния на остеокластогенез, измеряемого по уровню тартратрезистентной кислой фосфатазы. Интересно, что присутствие клеток Th1 или Th2 само по себе не продуцировало остеокластогенез. И наоборот, добавление клеток Th17, особенно после воздействия ИЛ23, стимулировало остеокластогенез, тогда как у мышей, лишенных гена ИЛ17, повышенного остеокластогенеза не наблюдалось (см. табл. 1).

Формирование новой кости является ключевым процессом в патофизиологии АС. Оно может развиваться как в осевых суставах (т. е. в крестцово-подвздошных сочленениях и суставах позвоночника), так и в периферических суставах, а также в энтезисах. Молекулярные механизмы остеопролиферации изучены в основном при аксСпА. Считается, что формирующиеся синдесмофиты могут представлять собой заключительный этап в континууме воспалительных изменений костной ткани. Действительно, данный процесс обычно происходит там, где имеются отек костного мозга (воспаление) и последующая жировая метаплазия [29]. Тем не менее нужно указать на два основных спорных момента. Во-первых, почти у трети пациентов, страдающих аксСпА, никогда не развиваются структурные изменения [30]. Во-вторых, у некоторых пациентов образование новой кости происходит даже тогда, когда заболевание хорошо контролируется терапией [31].

Несмотря на применение ГИБП, которые значительно улучшают качество жизни и физическую работоспособность

больных АС, связь между образующейся новой костной структурой и хроническим воспалением до конца не изучена. Таким образом, в то время как в некоторых исследованиях предполагается существование связи между воспалением, активностью заболевания и образованием новой кости у пациентов с АС [32–34], в других выявлено, что окостенение прогрессирует независимо от подавления воспаления [35, 36]. Более того, в большинстве клинических исследований тсБПВП наблюдалось меньшее образование синдесмофитов у пациентов с аксСпА, когда заболевание хорошо контролируется терапией. Эти данные позволяют предположить, что образование синдесмофитов в таких случаях может быть обусловлено субклиническим стойким недиагностируемым воспалением суставов [37, 38].

В патогенезе АС участвует много цитокинов, которые являются мишенью ГИБП. ИФНО α были первым классом ГИБП, способным связывать рецептор ФНО1(ФНОР1) и рецептор ФНО2 (ФНОР2). И если ФНОР1 обеспечивает провоспалительные и катаболические стимулы, то ФНОР2 выполняет противоположные функции. Следовательно, в то время как опосредованная ФНОР2 передача сигналов увеличивает образование новой кости посредством инактивации остеокластов, ФНОР1 способствует потере костной массы [39]. Как упоминалось выше, лечение иФНО α , по-видимому, увеличивает костную массу у пациентов с АС. ФНО α играет важную роль в воспалительном процессе при АС, но его влияние на формирование кости и анкилоз до сих пор не изучено, хотя известно, что раннее и длительное лечение иФНО α замедляет рентгенологическое прогрессирование [40, 41].

Очень интересное исследование, проведенное на образцах костного мозга здоровых лиц, показало, что ИЛ17A действует как остеогенный фактор, т. е. стимулирует остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток (МСК), полученных из костного мозга человека, и блокирует RANKL при содействии ФНО α [42]. В целом биологический суммарный эффект ИЛ17 у пациентов с АС может показаться противоречивым. Внедрение этих результатов в клиническую практику привело к появлению ингибитора ИЛ17 и ингибиторов ИЛ12/23, которые привлекли внимание к потенциальному подавлению как воспаления, так и образования новой кости, что позволяет замедлить рентгенологическое прогрессирование [43]. В клинических исследованиях секукиумаба и иксекиумаба, двух ингибиторов ИЛ17, которые были одобрены для лечения аксСпА и псориатического артрита, была установлена их эффективность в достижении клинической ремиссии и в восстановлении костной структуры позвоночника [44]. Однако испытания устекиумаба (ингибитор ИЛ12/23) и рисанкиумаба (ингибитор ИЛ23) при АС не увенчались успехом, и это, вероятно, объясняется очень ранним вмешательством ИЛ23 в патогенез аксСпА и является доказательством того, что ИЛ17 может вырабатываться независимо от регуляции ИЛ23 [45–47].

Таким образом, учитывая, что АС представляет собой «смешанный паттерн» с чертами как аутоиммунной, так и аутовоспалительной патологии [48], с нередким отсутствием ответа или с субоптимальным ответом на ГИБП и/или тсБПВП, а также с нередким развитием тяжелой коморбидной патологии, наличие которой служит прямым противопоказанием для применения этих методов лечения, порой воз-

никают клинические ситуации, когда необходимы альтернативные варианты терапии.

Принимая во внимание некоторые отмеченные выше особенности остеогенеза при аксСпА, в настоящее время в качестве одного из таких перспективных альтернативных методов может рассматриваться применение бисфосфонатов (БФ), которые активно ингибируют продукцию остеокластов, а также обладают противовоспалительными свойствами *in vitro* и *in vivo* [49–51]. Среди БФ, доступных в настоящее время, в качестве терапевтического средства при АС наиболее часто используются аминобисфосфонат и памидронаты. Этот выбор не в последнюю очередь объясняется парентеральным способом их введения, позволяющим получить кратковременную высокую концентрацию в сыворотке и, следовательно, более быстрый ответ по сравнению с пероральными БФ [52, 53]. Недавние исследования продемонстрировали, что эти препараты снижают уровень провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1 и ИЛ6) [50, 54] и оказывают иммуномодулирующее действие [55]. В то же время, в противоположность АС, не отмечено положительного влияния БФ на течение ревматоидного артрита [56–58].

В нескольких работах изучалось противовоспалительное действие БФ при АС. В открытом исследовании у пациентов с активным АС после 6 мес лечения неридронатом показано значительное улучшение абсолютных показателей МПК в поясничном отделе позвоночника, но не в тазобедренном суставе (ТБС) [59]. В то же время другое ретроспективное исследование у больных АС с интенсивностью боли в спине >4 (по числовой рейтинговой шкале, 0–10) не выявило положительного влияния алендроната на МПК поясничного отдела позвоночника или бедра после 6 мес лечения [60]. БФ тормозят резорбцию кости за счет химической адсорбции на гидроксиапатите и/или прямого воздействия на активность остеокластов [61, 62].

ИФНО α , как и БФ, влияют на метаболизм костной ткани. S. Visvanathan и соавт. [63] в крупном контролируемом

рандомизированном исследовании после 6 мес лечения инфликсимабом наблюдали значительное увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра по сравнению с плацебо и дальнейшее улучшение МПК после 2 лет применения этого препарата. В других наблюдательных исследованиях также отмечалось увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и в меньшей степени в ТБС при длительном лечении иФНО α [64, 65]. Интересные данные представили S. Arends и соавт. [66], которые в течение 2 лет наблюдали две группы пациентов с АС. В одной группе проводилась традиционная терапия НПВП и БПВП (n=9), а в другой применяли иФНО α в сочетании с БФ на фоне приема препаратов кальция и витамина D (n=11). Было показано, что у пациентов, получавших иФНО α , МПК поясничного отдела позвоночника и ТБС значительно повысилась (медиана изменения за 2 года – соответственно +8,6 [2,4; 19,6] %; p=0,009 и +3,6 [0,7; 9,0] %; p=0,007). У пациентов первой группы МПК поясничного отдела позвоночника значимо увеличилась, а улучшения МПК бедра не произошло (медиана изменения за 2 года – +3,6 [0,7; 9,0] %; p=0,011 и -0,6 [-3,1; 5,1] %; p=0,61 соответственно) [66]. Учитывая имеющиеся данные, некоторые исследователи рассматривают возможность применения БФ у пациентов с АС, которым противопоказаны ГИБП, например при недавно диагностированных (менее 5 лет назад) солидных опухолях [53].

Опубликованы немногочисленные исследования, посвященные сравнению эффективности БФ как с НПВП, так и с тсБПВП у больных АС (табл. 2) [59, 67]. В некоторых работах БФ показали хорошую эффективность и обеспечили снижение клинических и лабораторных показателей активности, а также рентгенологических и денситометрических параметров.

Таким образом, альтернативная терапия БФ при АС заслуживает самого серьезного внимания. Хотя по эффективности БФ не сопоставимы с ГИБП, вопрос о целесообразности

Таблица 2. Эффективность БФ при АС
Table 2. Efficacy of bisphosphonates in AS

Автор	Доза и путь введения БФ	Эффект терапии
W.P. Maksymowych и соавт., 2002 [67]	В/в введение памидроната 60 и 10 мг (n=84)	Памидронат 60 мг: BASDAI снизился на 34,5%, BASMI – на 25% (p=0,03) Памидронат 10 мг: BASDAI снизился на 15%, BASMI – на 30,2% (p=0,004) Нежелательные реакции: транзиторные артралгии/миалгии после первой в/в инфузии
O. Viarjana и соавт., 2014 [59]	В/в терапия неридронатом 100 мг В/в терапия инфликсимабом 5 мг/кг (n=68)	BASFI снизился через 6 мес, МПК – без динамики BASFI снизился через 3 мес, МПК увеличилась в поясничном отделе позвоночника
C.C. Mok и соавт., 2015 [68]	В/в введение 60 мг памидроната (n=73) Подкожное применение 50 мг/мес голимумаба (n=10)	Не наблюдалось значительного снижения ASDAS, BASFI, СОЭ, СРБ, SPARCC Уменьшились ASDAS, BASFI, СОЭ, уровень СРБ, SPARCC
C. Crotti и соавт., 2023 [53]	В/в введение неридроната по 100 мл в 1-е, на 4-е, 7-е и 10-е сутки (n=38)	Уменьшились BASDAI и боль. Положительный клинический эффект подтвержден результатами МРТ: наблюдалось полное (36%) или частичное (39%) разрешение сакроилиита

Примечание. В/в – внутривенно; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (индекс канадского консорциума по исследованию спондилоартрита).

их назначения может обсуждаться при наличии абсолютных или относительных противопоказаний для использования стандартных методов лечения. Следует также учитывать их сравнительно низкую стоимость и хороший профиль безо-

пасности. Поэтому необходимы масштабные клинические исследования для изучения возможности включения БФ в терапию АС как для подавления активности заболевания, так и для профилактики переломов позвонков.

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

1. Клинические рекомендации. Анкилозирующий спондилит. [Clinical recommendations. Ankylosing spondylitis]. https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/
2. 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.
3. Эрдес ШФ, Сахарова КВ, Дубинина ТВ, Черкасова МВ. Клинические особенности больных анкилозирующим спондилитом с неэффективностью двух и более генно-инженерных биологических препаратов. Современная ревматология. 2023;17(3):30-36. [Erdes ShF, Sakharova KV, Dubinina TV, Cherkasova MV. Clinical features of patients with ankylosing spondylitis with inefficacy of two or more biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):30-36. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2023-3-30-36.
4. Lopez-Medina C, Molto A. Comorbidity management in spondyloarthritis. *MD Open*. 2020 Sep;6(2):e001135. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001135.
5. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Cardiovascular disease in spondyloarthritis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(5):473-487. doi: 10.2174/1570161117666190426164306.
6. Tsur AM, David P, Watad A, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of hip fractures: a matched cohort study. *J GEN INTERN MED*. 2022 Oct;37:3283-88. doi: 10.1007/s11606-021-07241-2. Epub 2022 Apr 11.
7. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):550-6. doi: 10.1002/acr.20408.
8. Molto A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1016-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208174. Epub 2015 Oct 21.
9. Casals-Sanchez JL, Garcia De Yébenes-Prous MJ, Descalzo Gallego MA, et al. Characteristics of patients with spondyloarthritis followed in rheumatology units in Spain. emAR II study. *Reumatol Clin*. 2012 May-Jun;8(3):107-13. doi: 10.1016/j.reuma.2012.01.006. Epub 2012 Apr 1.
10. Clunie G, Horwood N. Loss and Gain of Bone in Spondyloarthritis: What Drives These Opposing Clinical Features? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Oct 30;12:1759720X20969260. doi: 10.1177/1759720X20969260. eCollection 2020.
11. Ghazlani I, Ghazi M, Noujaj A, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*. 2009 May;44(5):772-6. doi: 10.1016/j.bone.2008.12.028. Epub 2009 Jan 14.
12. Губарь ЕЕ, Эрдес ШФ. Остеопороз у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):553-62. [Gubar' EE, Erdes ShF. Osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5):553-62. (In Russ.).]
13. Bowness P. HLA-B27. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:29-48. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112110.
14. Kavadichanda CG, Geng J, Bulusu SN, et al. Spondyloarthritis and the Human Leukocyte Antigen (HLA)-B*27 Connection. *Front Immunol*. 2021 Mar;8:12:601518. doi: 10.3389/fimmu.2021.601518.
15. Layh-Schmitt G, Yang EY, Kwon G, Colbert RA. HLA-B27 Alters the response to tumor necrosis factor and promotes osteoclastogenesis in bone marrow monocytes from HLA-B27-transgenic rats: cellular effects of HLA-B27 misfolding in transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2013 Aug;65(8):2123-31. doi: 10.1002/art.38001.
16. Papet I, Yousfi ME, Godin J-P, et al. HLA-B27 Rats Develop Osteopenia through Increased Bone Resorption without Any Change in Bone Formation. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2008 Jul-Sep;8(3):251-6.
17. Rauner M, Stupphann D, Haas M, et al. The HLA-B27 transgenic rat, a model of spondyloarthritis, has decreased bone mineral density and increased RANKL to osteoprotegerin mRNA ratio. *J Rheumatol*. 2009 Jan;36(1):120-6. doi: 10.3899/jrheum.080475.
18. Hauser B, Zhao S, Visconti MR, et al. Autoantibodies to osteoprotegerin are associated with low hip bone mineral density and history of fractures in axial spondyloarthritis: a cross-sectional observational study. *Calcif Tissue Int*. 2017 Oct;101(4):375-383. doi: 10.1007/s00223-017-0291-2.
19. Tan ZY, Bealgey KW, Fang Y, et al. Interleukin-23: Immunological roles and clinical implications. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Apr;41(4):733-5. doi: 10.1016/j.biocel.2008.04.027.
20. Ciccia F, Rizzo A, Triolo G. Subclinical Gut Inflammation in Ankylosing Spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Jan;28(1):89-96. doi: 10.1097/BOR.0000000000000239.
21. Li X, Kim K-W, Cho M-L, et al. IL-23 induces receptor activator of NF- κ B ligand expression in fibroblast-like synoviocytes via STAT3 and NF- κ B signal pathways. *Immunol Lett*. 2010 Jan 4;127(2):100-7. doi: 10.1016/j.imlet.2009.10.012.
22. Chisalau B, Cringus L-I, Vreju F, et al. New Insights into IL-17/IL-23 Signaling in Ankylosing Spondylitis (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Oct;20(4):3493-3497. doi: 10.3892/etm.2020.8981.
23. Van Bezooijen RL, Farih-Sips HCM, Papapoulos SE, Löwik CWGM. Interleukin-17: A New Bone Acting Cytokine In Vitro. *J Bone Miner Res*. 1999 Sep;14(9):1513-21. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.9.1513.
24. Lambrecht S, Coudensys J, De Keyser F, et al. Reduced Levels of the TGF β Family Member GDF15 in Spondyloarthritis versus Other Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:A88. doi: 10.1136/ard.2010.149021.15
25. Hinoi E, Ochi H, Takarada T, et al. Positive regulation of osteoclastic differentiation by growth differentiation factor 15 upregulated in osteocytic cells under hypoxia. *J Bone Miner Res*. 2012 Apr;27(4):938-49. doi: 10.1002/jbmr.1538.
26. Lems W, Miceli-Richard C, Haschka J, et al. Bone Involvement in Patients with Spondyloarthropathies. *Calcif Tissue Int*. 2022 Apr;110(4):393-420. doi: 10.1007/s00223-021-00933-1.
27. Zhang L, Ouyang H, Xie Z, et al. Serum DKK-1 level in the development of ankylosing spondylitis and rheumatic arthritis: a meta-analysis. *Exp Mol Med*. 2016 Apr 22;48(4):e228. doi: 10.1038/emm.2016.12.
28. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006 Nov 27;203(12):2673-82. doi: 10.1084/jem.20061775.
29. Poddubnyy D, Sieper J. Mechanism of new bone formation in axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Sep;19(9):55. doi: 10.1007/s11926-017-0681-5.
30. Sieper J, van der Heijde D. Review: non-radiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):543-51. doi: 10.1002/art.37803.
31. Neerinckx B, Lories R. Mechanisms, im-

- pect and prevention of pathological bone regeneration in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Jul;29(4):287292. doi:10.1097/BOR.0000000000000404.
32. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, et al. Continuous long-term anti-TNF Therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Apr;73(4):710-5. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202698.
33. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III measure 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):1070-1077. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209730.
34. Ramiro S, Heijde DVD, Tubergen AV, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014 Aug;73(8):1455-61. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205178.
35. Van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1324-31. doi:10.1002/art.23471.
36. Van Duivenvoorde LM, Dorris ML, Sattumtira N, et al. Relationship between inflammation, bone destruction, and osteoproliferation in the HLA-B27/human 2-microglobulin-transgenic rat model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Oct;64(10):3210-9. doi:10.1002/art.34600.2012, 64, 3210-3219.
37. Llop M, Moreno M, Navarro-Compan V, et al. Sustained low disease activity measured by ASDAS slow radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis patients treated with TNF-inhibitors: data from regisponserbio. *Arthritis Res Ther.* 2022 Jan 21;24(1):30. doi:10.1186/s13075-021-02695-5.
38. Van der Heijde D, Østergaard M, Reveille JD, et al. Spinal radiographic progression and predictors of progression in patients with radiographic axial spondyloarthritis receiving ixekizumab over 2 years. *J Rheumatol.* 2022 Mar;49(3):265-273. doi:10.3899/jrheum.210471.
39. Lata M, Hettinghouse AS, Liu C. Targeting tumor necrosis factor receptors in ankylosing spondylitis. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Apr;1442(1):5-16. doi:10.1111/nyas.13933. Epub 2018 Jul 15.
40. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013 Oct;65(10):2645-54. doi:10.1002/art.38070.
41. Koo BS, Oh JS, Park SY, et al. Tumour necrosis factor inhibitors slow radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: 18-year real-world evidence. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct;79(10):1327-1332. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216741.
42. Osta B, Lavocat F, Eljaafari A, Miossec P. Effects of interleukin-17A on osteogenic differentiation of isolated human mesenchymal stem cells. *Front Immunol.* 2014 Sep;2:5:425. doi:10.3389/fimmu.2014.00425.
43. Tok MN, Duivenvoorde LM, Kramer I, et al. Interleukin-17A inhibition diminishes inflammation and new bone formation in experimental spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Apr;71(4):612-625. doi:10.1002/art.40770.
44. Mease PJ, Landewe R, Rahman P, et al. Secukinumab provides sustained improvement in signs and symptoms and low radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: 2-year (end-of-study) results from the future 5 study. *RMD Open.* 2021 Jul;7(2):e001600. doi:10.1136/rmdopen-2021-001600.
45. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Feb;71(2):258-270. doi:10.1002/art.40728.
46. Baeten D, Østergaard M, Wei JCC, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Sep;77(9):1295-1302. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213328.
47. McGonagle D, Watad A, Sharif K, Bridgewood C. Why inhibition of IL-23 lacked efficacy in ankylosing spondylitis. *Front Immunol.* 2021 Mar;19:12:614255. doi:10.3389/fimmu.2021.614255.
48. Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2023;61(4):397-420.
[Nasonov EL. The modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2023;61(4):397-420. (In Russ.)].
49. Hasegawa J, Nagashima M, Yamamoto M, et al. Bone resorption and inflammatory inhibition efficacy of intermittent cyclical etidronate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Mar;30(3):474-9.
50. Sansoni P, Passeri G, Fagnoni F, Mohagheghpour N, et al. Inhibition of antigen-presenting cell function by alendronate in vitro. *J Bone Miner Res.* 1995 Nov;10(11):1719-25. doi:10.1002/jbmr.5650101115.
51. Toussiot E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 Jul;19(4):340-5. doi:10.1097/BOR.0b013e328133f57b.
52. Toussiot E, Wendling D. Bisphosphonates as anti-inflammatory agents in ankylosing spondylitis and spondylarthropathies. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Jan;6(1):35-43. doi:10.1517/14656566.6.1.35.
53. Crotti C, Taranto RD, Orsini F, et al. Effect of neridronate on axial involvement in patients with spondyloarthritis when biologics are not possible. Results of a monocentric study. *Front Med.* 2023 Nov;20:10:1282169. doi:10.3389/fmed.2023.1282169.
54. Wang L, Guo TZ, Hou S, et al. Bisphosphonates inhibit pain, bone loss, and inflammation in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome. *Anesth Analg.* 2016 Oct;123(4):1033-45. doi:10.1213/ANE.0000000000001518.
55. Talaat RM, Sidek A, Mosalem A, Kholief A. Effect of bisphosphonates treatment on cytokine imbalance between TH17 and treg in osteoporosis. *Inflammopharmacology.* 2015 Jun;23(2-3):119-25. doi:10.1007/s10787-015-0233-4.
56. Jarrett SJ, Conaghan PG, Sloan VS, et al. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1410-4. doi:10.1002/art.21824.
57. Toussiot E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 Jul;19(4):340-5. doi:10.1097/BOR.0b013e328133f57b.
58. Maksymowich WP, Lambert R, Jhan-gri GS, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol.* 2001 Jan;28(1):144-55.
59. Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, et al. Bisphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jan;53(1):90-4. doi:10.1093/rheumatology/kt321.
60. Li G, Lv GA, Tian L, et al. A retrospective study of alendronate for the treatment of ankylosing spondylitis. *Medicine (Baltimore).* 2018 May;97(20):e10738. doi:10.1097/MD.00000000000010738.
61. Russell RG, Graham R. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone.* 2011 Jul;49(1):2-19. doi:10.1016/j.bone.2011.04.022.
62. Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, et al. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Jun;85(6):1052-1062. doi:10.1111/bcp.13867.
63. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):175-82. doi:10.1136/ard.2007.084426.
64. Arends S, Spoorenberg A, Brouwer E, van der Veer E. Clinical studies on bone-related outcome and the effect of TNF-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 May;26(3):259-68. doi:10.1097/BOR.0000000000000053.
65. Haroon NN, Srganthan J, Al Ghanim N, et al. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systemic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Oct;44(2):155-61. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.008.

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

66. Arends S, Wink F, Veneberg J, et al. Bone mineral density improves during 2 years of treatment with bisphosphonates in patients with ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Feb;87(2):644-651. doi: 10.1111/bcp.14431. Epub 2020 Jul 5.
67. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgeraldd AA, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):766-73. doi: 10.1002/art.10139.
68. Mok CC, Li OC, Chan KL, et al. Effect of golimumab and pamidronate on clinical efficacy and MRI inflammation in axial spondyloarthritis: a 48-week open randomized trial. *Scand J Rheumatol*. 2015;44:480-6. doi: 10.3109/03009742.2015.1038300

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
26.03.2024/13.05.2024/15.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы №1021051503111-9.

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

The article was prepared within the framework of a research work №1021051503111-9.

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

Эрдес Ш.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>
Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Выявление закономерностей влияния микробиоты на патогенетические механизмы развития системной красной волчанки

Шайхутдинова А.А.¹, Бурбеца Д.А.², Стрельченко С.И.³, Фатхалла К.¹, Раевский К.П.⁴

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

¹Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; ²Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ³Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁴Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Системная красная волчанка (СКВ) – сложное, многофакторное аутоиммунное заболевание, характеризующееся мультисистемным поражением организма. Хотя патогенез СКВ до конца не изучен, в многочисленных исследованиях показано, что состав микробиоты может влиять на течение заболевания. Микробиота играет ключевую роль в построении иммунной защиты и является неотъемлемой частью иммунного гомеостаза. Дисбактериоз микробиоты кишечника, полости рта и влагалища может оказать значительное влияние на развитие воспалительных и аутоиммунных заболеваний

В обзоре рассматриваются недавние исследования микробиоты, особое внимание уделено изменению состава микроорганизмов кишечника и их влиянию на СКВ. В частности, данные ряда исследований могут свидетельствовать о существовании взаимосвязи СКВ с определенными паттернами дисбиоза.

Ключевые слова: системная красная волчанка; микробиота; дисбиоз; влагалище; вагиноз; воспаление.

Контакты: Альмира Альмировна; Шайхутдинова; volkova4201@gmail.com

Для ссылки: Шайхутдинова АА, Бурбеца ДА, Стрельченко СИ, Фатхалла К, Раевский КП. Выявление закономерностей влияния микробиоты на патогенетические механизмы развития системной красной волчанки. Современная ревматология. 2024;18(3):92–98.

DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-92-98

Identification of patterns of microbiota influence on the pathogenetic mechanisms of systemic lupus erythematosus development

Shaykhutdinova A.A.¹, Burbeza D.A.², Strelchenko S.I.³, Fathallah K.¹, Rayevsky K.P.⁴

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg; ²St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁴Military Medical Academe named after S.M. Kirov, Russian Ministry of Defence,

St. Petersburg

¹7–9, Universitetskaya Embankment, St. Petersburg 119034, Russia; ²2, Litovskaya Street, St. Petersburg 194100, Russia; ³6–8, L'va Tolstogo Street, St. Petersburg 197022, Russia; ⁴6, Academician Lebedev Street, St. Petersburg

194044, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex, multifactorial autoimmune disease characterized by multisystem involvement. Although the pathogenesis of SLE is not fully understood, numerous studies have shown that the composition of the microbiota can influence the course of the disease. The microbiota plays a key role in the development of immune defense and is an integral part of immune homeostasis. Dysbiosis of the intestinal, oral and vaginal microbiota can have a significant impact on the development of inflammatory and autoimmune diseases.

The review addresses recent studies on the microbiota, with a particular focus on changes in the composition of the gut microbiota and their impact on SLE. Data from several studies suggest that there is a link between SLE and certain patterns of dysbiosis.

Keywords: systemic lupus erythematosus; microbiota; dysbiosis; vagina; vaginosis; inflammation.

Contact: Almira Almirovna Shaykhutdinova; volkova4201@gmail.com

For reference: Shaykhutdinova AA, Burbeza DA, Strelchenko SI, Fathallah K, Rayevsky KP. Identification of patterns of microbiota influence on the pathogenetic mechanisms of systemic lupus erythematosus development. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):92–98. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-3-92-98

Системная красная волчанка (СКВ) является многофакторным аутоиммунным заболеванием, для которого характерно поражение кожи, почек, опорно-двигательной, нервной, иммунной систем. На его возникновение влияют различные факторы, в том числе генетические, условия окружающей среды, гормональные изменения, а также нарушение регуляции иммунной системы [1].

Исследование аутоиммунных заболеваний представляется актуальным в связи с их высокой распространенностью. СКВ диагностируется в среднем у 400 тыс. человек в год. У женщин частота СКВ достигает в среднем 8,82 случая на 100 тыс., у мужчин – 1,53 случая на 100 тыс. [2].

Микробиом кишечника – многокомпонентное сообщество, которое состоит из бактерий, археев, вирусов, грибов, простейших и является самой большой комменсальной системой в организме человека [3]. Мы рассмотрим микробиоту в качестве фактора, который с помощью определенных механизмов воздействует на иммунологические процессы, связанные с развитием СКВ.

Доказано, что изменение микробиоты ротовой полости, влагалища и кишечника ассоциируется с возникновением аутоиммунных заболеваний, в частности СКВ [4, 5]. В этой статье сделана попытка найти связи между патогенезом данного заболевания, причинами его возникновения, динамикой развития и микробиотой. Кроме того, будут представлены имеющиеся научные модели и эксперименты, направленные на выявление конкретных изменений в составе популяции микроорганизмов кишечника, влагалища, ротовой полости, в том числе их особенностей в зависимости от этапа лечения. Понимание закономерностей развития СКВ на примере изменений микробиома поможет лучше ориентироваться в прогнозировании аутоиммунных заболеваний в целом, диагностике данного патологического состояния с помощью обнаружения конкретных маркеров, а также его профилактике, лечении и исходах.

Изменения микробиоты кишечника

В настоящее время патогенез СКВ изучен недостаточно, однако в перекрестных исследованиях и исследованиях по типу «случай-контроль» было обнаружено, что кишечная микробиота и СКВ взаимосвязаны [6]. Сложно определить, какая микробиота является здоровой, поскольку она постоянно изменяется и адаптируется к образу жизни и воздействию таких факторов, как питание, гормоны и физические нагрузки. В микробиоме кишечника преобладают следующие микроорганизмы: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Synergistetes*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria* [7].

Для доказательства связи между микробиотой и аутоиммунными заболеваниями было проведено крупное перекрестное исследование, в котором принимали участие больные СКВ (n=61) и здоровые женщины (контрольная группа) [8]. В образцах кала больных СКВ оказалось повышенное содержание секреторного IgA более чем в 2 раза по сравнению с контролем, что подтверждает активацию местной иммунной системы. Кроме того, у пациенток с СКВ был повышен уровень в кале кальпротектина – белка, продуцируемого нейтрофилами, который является биомаркером воспалительного процесса в кишечнике и нарушения его барьерной функции. Также у больных СКВ наблюдалось увеличение уровня CD14-рецепторов и α -кислых гликопротеинов в сыворотке крови, что было связано с бактери-

альной транслокацией кишечной флоры при воспалительных заболеваниях. Эти результаты свидетельствуют о том, что при СКВ могут быть нарушения целостности кишечного барьера, а это потенциально позволяет комменсалам или их компонентам выходить из просвета кишечника. Однако анатомический участок с нарушением барьерной функции кишечника, отвечающий за транслокацию, непосредственно не изучался и явных признаков энтерита у больных СКВ не выявлено [9].

Если рассматривать, как конкретно изменяется кишечный микробиом при СКВ, то можно обнаружить преобладание или снижение численности определенных групп бактерий, а также изменение их количества в зависимости от лечения или его отсутствия, например низкое соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* у лиц с СКВ в сравнении со здоровыми людьми (медиана соотношения – 1,97 и 4,86; $p < 0,002$). Помимо самого соотношения уменьшается разнообразие семейства *Firmicutes*, что было доказано с помощью полимеразной цепной реакции [10].

Кроме того, установлено, что у женщин с СКВ количество *Lactobacillaceae* снижается, а численность *Lachnospiraceae* увеличивается, оба эти микроорганизма относятся к типу *Firmicutes* [6]. Бактерии семейства *Lactobacillaceae* оказывают противовоспалительное действие, увеличивают выработку интерлейкина (ИЛ) 10 и одновременно подавляют образование ИЛ6, что может играть роль в ремоделировании кишечника [11].

В многочисленных экспериментах на животных и в исследованиях больных с СКВ часто наблюдалось увеличение численности таких микроорганизмов, как *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Tenericutes phylum*, а также бактерий рода *Blautia* и *Bacteroides*. Можно предположить, что они являются биологическими маркерами заболевания [12].

Также было выявлено большое количество *E. gallinarum*. При изучении брыжеечных лимфатических узлов, печени и селезенки мышей с волчаноподобным синдромом с помощью прямого посева и гибридизации печеночной ткани *in situ* было обнаружено высокое содержание анаэробных грамположительных бактерий *E. gallinarum* в биоптатах печени и брыжеечных лимфатических узлах. При этом титры антител к этим бактериям оставались одинаково низкими как у здоровых, так и у пациентов с СКВ, в то же время у больных СКВ с рибосомальными Р-аутоантителами уровень IgG к *E. gallinarum* был выше, чем у здоровых лиц контрольной группы [13]. Более высокое содержание антител к *E. gallinarum* при СКВ непосредственно связано с наличием антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и рибосомальному белку Р, которые активируют путь образования интерферона типа I (ИФН1), что, в свою очередь, является ключевым звеном патогенеза СКВ. Такое пристальное внимание к ИФН1 обусловлено взаимосвязью активности заболевания с уровнем данного биомаркера, которая наблюдалась во многих перекрестных исследованиях. Помимо этого, в настоящее время существует терапевтический подход, направленный на выработку антител к ИФН1, что может существенно помочь в борьбе с аутоиммунными заболеваниями [13, 14].

Примечательно, что была найдена связь антител к *E. gallinarum* с наличием анти-дсДНК и антител к Sm-антигену (анти-Sm). Это позволит рассматривать специфические антитела к данной бактерии как фактор развития аутоиммунного воспалительного процесса [15].

В другом исследовании у мышей с первичным склерозирующим холангитом обнаружены транслокация и повреждение гепатобилиарной системы. У этих мышей *E. gallinarum*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis* также были найдены в культурах брыжеечных лимфатических узлов [16]. Это говорит о том, что транслокация *E. gallinarum* не имеет специфической связи с СКВ и может иметь место и при других аутоиммунных воспалительных заболеваниях, поражающих печень [9].

Еще одна бактерия ассоциировалась с СКВ — *Ruminococcus gnavus*. При этом заболевании количество этих облигатных анаэробов было повышено в 5 раз. Стоит обратить внимание на то, что у лиц с волчаночным нефритом, т. е. с тяжелым течением заболевания, численность данного микроорганизма была увеличена в 8 раз по сравнению с таковой у здоровых лиц (контрольная группа). При исследовании антител к *Ruminococcus gnavus* оказалось, что, в отличие от *E. gallinarum*, у больных СКВ их концентрация была повышена по сравнению с контролем и наблюдалась прямая связь между этой бактерией и волчаночным нефритом. Это позволило выделить антиген липоглюкан клеточной стенки, стимулирующий Toll-подобные рецепторы. Таким образом, было продемонстрировано влияние антигенов *Ruminococcus gnavus* на иммунную систему человека и возникновение аутоиммунного воспалительного процесса [17].

У пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми лицами (контрольная группа) наблюдалось увеличение количества бактерий рода *Enterococcus* и *Escherichia/Shigella* и одновременно снижение численности клостридий (порядок *Clostridiales*) на уровне класса, *Ruminococcaceae* и *Faecalibacterium* на уровне рода [18].

Y.F. Chen и соавт. [19] после индукции волчаночноподобных симптомов у мышей наблюдали положительную корреляцию между уровнями протеинурии, креатинина, антидсДНК, тяжестью гломерулонефрита и численностью в кишечнике таких бактерий, как *Odoribacter*, *Desulfovibrio*, *Roseburia* и *Candidatus Saccharimonas*.

Не только наличие определенных бактерий, но и изменение их соотношений было характерно для данного заболевания. В ротовой полости при СКВ численность бактерий родов *Prevotella* и *Veillonella* увеличивалась, а количество *Streptococcus* и *Porphyromonas* уменьшалось. Также бактерии *Veillonella* были обнаружены в образцах кала больных СКВ, что подтверждает связь миграции бактерии из ротовой полости в кишечник и СКВ, в то время как у здоровых лиц данная бактерия при посеве кала не выявляется. Отмечалось также снижение количества сгAss-подобных фагов, обычно составляющих нормальную микробиоту, что указывало на ассоциацию между уменьшением их содержания и аутоиммунными заболеваниями, в частности СКВ. Также снижалось количество бактерий рода *Podoviridae* [20].

И еще одно исследование показывает эту закономерность. Так, Y. Li и соавт. [21] обнаружили зависимость между активностью СКВ и увеличением количества бактерий родов *Streptococcus*, *Veillonella* и *Campylobacter*, а также уменьшением числа бактерий рода *Bifidobacterium*. Авторы предположили, что состав микробиоты кишечника может служить биомаркером для прогнозирования активности СКВ [11].

При этом терапия также могла влиять на показатели микробиоты. Исследование образцов кишечной микробиоты до и после лечения СКВ позволило выявить определенные закономерности. Например, до лечения численность бактерий

родов *Clostridium ATCC BAA-442*, *Atopobium rimae*, *Shuttleworthia satelles*, *Actinomyces massiliensis*, *Bacteroides fragilis* и *Clostridium leptum* была увеличена, а после продолжительной терапии она уменьшилась. Помимо этого, были получены данные о провоспалительных свойствах этих видов, что влияло на возникновение аутоиммунного процесса [8]. Также было доказано, что есть значимые различия между пациентами, получающими и не получающими глюкокортикоиды (ГК). Сравнивались три группы женщин: контрольная, состоявшая из 20 здоровых лиц; 20 больных СКВ, получавших ГК, и 17 больных СКВ, не использовавших эти препараты. Исследователи пришли к выводу, что микробиота у пациенток с СКВ, находившихся на гормональной терапии, отличалась меньшим разнообразием [22]. Интересно, что некоторые виды бактерий были ассоциированы с риском развития СКВ, а другие, наоборот, с пониженной вероятностью появления этого аутоиммунного заболевания. Так, *Bacilli*, *Lactobacillales* и *Eggerthella* являются факторами риска возникновения СКВ, а *Bacillales* и *Coprobacter* ассоциируются с меньшей вероятностью появления волчаночноподобных синдромов [4, 23]. Также Q. Xu и соавт. [24] обнаружили, что *Bifidobacterium* может быть протективным фактором, снижающим риск развития СКВ.

Изменение микробиоты наблюдается и в ротовой полости. При изучении сывороточных реакций на микробиоту полости рта H. Bagavant и соавт. [25] подтвердили предположение о том, что воспалительные реакции в полости рта, особенно индуцированные патогенными микроорганизмами тканей пародонта, могут вызвать развитие СКВ.

При СКВ часто встречаются повышение артериального давления, изменения популяций Т-клеток, васкулит, что может объясняться изменениями в микробиоме кишечника после приема антибиотиков. Например, артериальная гипертензия может быть обусловлена инфильтрацией сосудов Th17 и влиянием этих иммунных клеток на эндотелий, что было доказано на модели мышей, которым от донора с СКВ пересаживали кишечную микробиоту [26]. В целом это может быть связано с отложением иммунных комплексов, образующихся между аутоантителами и аутоантигенами, что приводит к хроническому воспалению и способствует повреждению тканей и органов [27].

Следует отметить, что за последние годы были выявлены изменения кишечной микробиоты при СКВ, но точных и достоверных данных не получено, так как результаты различаются вследствие возможных расхождений между пациентами, проживающими в разных частях мира [7, 9].

Связь СКВ с микробиотой влагалища

Известно, что СКВ чаще поражает женщин. В связи с этим целесообразно задаться вопросом о влиянии микробиоты влагалища на возникновение и течение СКВ [28]. Знание изменений в микробиоме влагалища поможет прогнозировать течение заболевания. Так, известно, что риск инфекции урогенитального тракта выше у женщин и, соответственно, у них выше риск осложнений и обострения СКВ [29, 30].

Дисбиоз во влагалище может привести к нарушениям в местной иммунной системе, повышению активности воспалительных процессов и, возможно, к усилению симптомов СКВ [24]. Однако точные механизмы влияния микробиома влагалища на развитие СКВ пока неизвестны и требуются дальнейшие исследования.

Работ, доказывающих участие микробиоты кишечника в патогенезе СКВ, гораздо больше, чем исследований роли микробиоты влагалища. Однако в одном из исследований проведено сравнение образцов кала и мазков из влагалища больных СКВ и здоровых женщин (не имевших состояний, влияющих на микрофлору влагалища). Авторы пришли к выводу, что микробиома кишечника и влагалища в этих двух группах различаются и микробиом влагалища имеет большее значение в развитии болезни [4]. Была также выявлена связь микробиома влагалища с иммунологическими показателями. В отличие от микробиома кишечника, отмечалась отрицательная корреляция уровня сывороточного компонента комплекса С4 с количеством *Bacteroides spp.* и *Escherichia/Shigella* [31, 32]. Соответственно, при дисбиозе влагалища течение СКВ может ухудшаться. При анализе микрофлоры влагалища больных СКВ наблюдалась картина бактериального вагиноза: снижение числа лактобактерий, которые помогают поддерживать кислотную среду (низкий pH), предотвращая таким образом рост патогенных микроорганизмов, преобладание анаэробной флоры, в частности *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.* и других бактерий, ассоциированных с вагинозом [33, 34].

Возможно, что возникший дисбиоз — это побочный эффект терапии. Основными препаратами для лечения СКВ являются ГК и иммунодепрессанты. Они, как известно, оказывают иммуносупрессивный эффект, предрасполагают к развитию вторичной инфекции, в частности бактериального вагиноза [35]. Это может приводить к аутоиммунным реакциям и усугублять течение болезни.

Антитела к Ro60/SSA (анти-Ro60/SSA) — антиядерные антитела, которые наиболее часто выявляются при аутоиммунных заболеваниях, в том числе при СКВ. Название антигена «Ro» происходит от имени пациента с СКВ — Роланд, а другая часть указывает на его ассоциацию с синдромом Шегрена [36]. Эти антитела связаны с чувствительностью к ультрафиолету и первыми появляются в сыворотке крови. Бактерии инициируют их выработку.

Предполагается механизм молекулярной мимикрии, основанный на способности некоторых пептидов бактерий активировать Ro60-реактивные Т-клеточные гибридомы. В частности, в структуре *Prevotella disiens*, ассоциированной с возникновением вагиноза, был найден пептид, который может инициировать аутоиммунные реакции и, соответственно, выработку анти-Ro60/SSA [37, 38]. Это позволяет предположить, что дисбиоз во влагалище может служить пусковым фактором СКВ.

Микрофлора урогенитального тракта изменяется со временем и в зависимости от внешних или внутренних факторов: возраста и связанных с ним нарушений в эндокринной системе, беременности, родов, инфекционных заболеваний, приема антибиотиков и пробиотиков [39]. Следовательно, все перечисленные изменения способны повлиять на возникновение и течение СКВ.

Известно, что СКВ чаще развивается у женщин репродуктивного возраста. Следовательно, можно предположить, что с началом половой жизни меняется микробиом влагалища и, соответственно, риск бактериального вагиноза повышается [40]. Рост активности патогенной флоры может быть триггером развития СКВ при наличии генетической предрасположенности.

Урогенитальные микоплазмы — условно-патогенные микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным ва-

гинозом [41, 42]. Также известна их роль в патогенезе и прогнозе аутоиммунных заболеваний. На фоне иммуносупрессии происходит инвазия микоплазм в подслизистую оболочку влагалища и выработка ими суперантигена, который связывается с молекулами МНС II класса на поверхности антигенпрезентирующих клеток и распознается Т-клетками. Таким образом, увеличивается выработка провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ12) [43]. Исходя из этого, можно предположить, что микоплазменная инфекция играет роль в ухудшении симптомов СКВ, участвуя в патогенезе воспаления.

Учитывая возраст дебюта заболевания и гипотезу о вкладе в развитие СКВ гормональных факторов, в частности повышения активности эстрогена, можно допустить участие урогенитальных микоплазм в этиологии этого заболевания [44].

В исследовании распространенности микоплазменной инфекции у мексиканских женщин показано, что единственным патогенным микроорганизмом, обнаруженным у пациенток с СКВ, была *Ureaplasma urealyticum*, которая выявлялась у них чаще (24,6%), чем у здоровых женщин (12,8%). Важно отметить, что здоровые женщины чаще принимали пероральные контрацептивы [45]. Таким образом, результаты исследования говорят о связи СКВ с уреоплазменной инфекцией. Но инвазия уреоплазмы происходит только при иммуносупрессивных состояниях [46, 47]. А в данном случае большая часть женщин с СКВ (81,5%) принимала преднизолон, что искажает достоверность результата.

В другом исследовании урогенитальный микоплазмоз у больных СКВ также встречался чаще, чем у здоровых женщин. При этом статистически значимых различий в численности микоплазм по сравнению с контролем не наблюдалось. Но у половины больных СКВ преобладала *Ureaplasma parvum*, в то время как количество других микоплазм, в том числе *U. urealyticum*, не отличалось от соответствующих показателей у здоровых женщин [48]. Таким образом, не следует исключать вклад микоплазменной инфекции в патогенез СКВ.

Лактобациллы являются преобладающими микроорганизмами в микробиоме влагалища здоровой женщины и препятствуют колонизации его патогенной флорой (*Candida spp.*) за счет выработки молочной кислоты и поддержания низких значений pH [49, 50].

Риск развития кандидоза положительно коррелирует с концентрацией эстрогена в крови. *Candida spp.* содержит цитоплазматические рецепторы к эстрогену. При взаимодействии гормона с рецептором происходит переход гриба из дрожжевой формы в гифальную, что увеличивает патогенность и вирулентность *Candida* [51]. Прием ГК снижает количество CD4+ -рецепторов в крови, что также увеличивает риск кандидоза. Следовательно, больные СКВ предрасположены к грибковой инфекции [52].

Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз, часто наблюдаемые при СКВ, увеличивают риск осложненного течения и неблагоприятных исходов беременности [53]. В частности, повышается вероятность преэклампсии, преждевременных родов, плацентарной недостаточности (и, как следствие, гипоксии и гипотрофии плода), выкидыша или мертворождения, аномалий развития плода [51]. В связи с риском осложнений недопустимо планирование беременности в период разгара заболевания и на протяжении всего периода беременности необходимо осуществлять медикаментозный

контроль активности заболевания, например посредством приема гидроксихлорохина [54].

Стоит обратить внимание на конкретные механизмы образования антинуклеарных антител. Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (РАМР) бактерий связываются с Toll-подобными рецепторами антигенпрезентирующих, В- и Т-клеток. Эти клетки, в свою очередь, вырабатывают провоспалительные цитокины и другие биологически активные вещества, которые стимулируют продукцию аутоантител. Также благодаря активации клеточного иммунитета и в результате клеточной гибели выделяются аутоантигены, компоненты распада клетки, что влечет за собой выработку аутоантител, в том числе антинуклеарных антител [55]. Следовательно, бактериальный вагиноз способствует развитию аутоиммунных реакций и может быть одной из причин развития СКВ.

Важное значение имеют понимание факторов, предрасполагающих к дисбиозу влагалища, а также своевременная

коррекция данного состояния, что, возможно, позволит предупредить начало и прогрессирование СКВ.

Заключение

Таким образом, можно заключить, что микробиота ротовой полости, кишечника и влагалища участвует в патогенезе СКВ. При СКВ определенно происходят изменения в микрофлоре. Вследствие участия некоторых микроорганизмов в воспалении, влияния их на иммунную систему необходимо учитывать видовой состав микробиоты у больных СКВ, проводить соответствующую диагностику и своевременно корректировать возникший дисбиоз, чтобы предотвратить утяжеление заболевания. Микроорганизмы могут быть как этиологическим фактором, так и следствием СКВ или иммуносупрессии на фоне терапии. Дальнейший поиск конкретных бактерий, связанных с СКВ, открывает перспективы для разработки эффективного лечения заболевания и, следовательно, увеличения продолжительности жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tomofuji Y, Maeda Y, Oguro-Igashira E, et al. Metagenome-wide association study revealed disease-specific landscape of the gut microbiome of systemic lupus erythematosus in Japanese. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec;80(12):1575-1583. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220687. Epub 2021 Aug 23
- Tian J, Zhang D, Yao X, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar;82(3):351-356. doi: 10.1136/ard-2022-223035. Epub 2022 Oct 14.
- Юдина ЮВ, Корсунский АА, Аминова АИ и др. Микробиота кишечника как отдельная система организма. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(4):36-43. [Yudina YuV, Korsunsky AA, Aminova AI, et al. Gut microbiota as a separate body system. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019;8(4):36-43. (In Russ.)].
- Ling Z, Cheng Y, Gao J, et al. Alterations of the fecal and vaginal microbiomes in patients with systemic lupus erythematosus and their associations with immunological profiles. *Front Immunol*. 2023 Mar 10;14:1135861. doi: 10.3389/fimmu.2023.1135861.
- Toumi E, Mezouar S, Plauzolles A, et al. Gut microbiota in SLE: from animal models to clinical evidence and pharmacological perspectives. *Lupus Sci Med*. 2023 Feb;10(1):e000776. doi: 10.1136/lupus-2022-000776
- Guo X, Yang X, Li Q, et al. The Microbiota in Systemic Lupus Erythematosus: An Update on the Potential Function of Probiotics. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 23;12:759095. doi: 10.3389/fphar.2021.759095.
- Nestor de la Visitaciyn N, Robles-Vera I, Toral M, Duarte J. Protective Effects of Probiotic Consumption in Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Nutrients*. 2019 Nov 5;11(11):2676. doi: 10.3390/nu11112676.
- Azzouz D, Omarbekova A, Heguy A, et al. Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):947-956. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214856. Epub 2019 Feb 19.
- Silverman GJ, Azzouz DF, Alekseyenko AV. Systemic Lupus Erythematosus and dysbiosis in the microbiome: cause or effect or both? *Curr Opin Immunol*. 2019 Dec;61:80-85. doi: 10.1016/j.coi.2019.08.007. Epub 2019 Oct 4.
- Vaiserman A, Romanenko M, Piven L, et al. Differences in the gut Firmicutes to Bacteroidetes ratio across age groups in healthy Ukrainian population. *BMC Microbiol*. 2020 Jul 22;20(1):221. doi: 10.1186/s12866-020-01903-7.
- Lei Y, Liu Q, Li Q, et al. Exploring the Complex Relationship Between Microbiota and Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2023 Jun;25(6):107-116. doi: 10.1007/s11926-023-01102-z. Epub 2023 Apr 21.
- Toumi E, Goutorbe B, Plauzolles A, et al. Gut microbiota in systemic lupus erythematosus patients and lupus mouse model: a cross species comparative analysis for biomarker discovery. *Front Immunol*. 2022 Aug 2;13:943241. doi: 10.3389/fimmu.2022.943241.
- Bagavant H, Araszkiwicz AM, Ingram JK, et al. Immune Response to Enterococcus gallinarum in Lupus Patients Is Associated With a Subset of Lupus-Associated Autoantibodies. *Front Immunol*. 2021 May 28;12:635072. doi: 10.3389/fimmu.2021.635072.
- 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.
- Guo J, Cui G, Huang W, et al. Alterations in the human oral microbiota in systemic lupus erythematosus. *J Transl Med*. 2023 Feb 8;21(1):95. doi: 10.1186/s12967-023-03892-3.
- Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, et al. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nat Microbiol*. 2019 Mar;4(3):492-503. doi: 10.1038/s41564-018-0333-1. Epub 2019 Jan 14.
- Silverman GJ, Deng J, Azzouz DF. Sex-dependent Lupus Blautia (Ruminococcus) gnavus strain induction of zonulin-mediated intestinal permeability and autoimmunity. *Front Immunol*. 2022 Aug 11;13:897971. doi: 10.3389/fimmu.2022.897971.
- He J, Chan T, Hong X, et al. Microbiome and Metabolome Analyses Reveal the Disruption of Lipid Metabolism in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2020 Jul 31;11:1703. doi: 10.3389/fimmu.2020.01703.
- Chen YF, Hsieh AH, Wang LC, et al. Fecal microbiota changes in NZB/W F1 mice after induction of lupus disease. *Sci Rep*. 2021 Nov 25;11(1):22953. doi: 10.1038/s41598-021-02422-9.
- Tomofuji Y, Kishikawa T, Maeda Y, et al. Whole gut virome analysis of 476 Japanese revealed a link between phage and autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb;81(2):278-288. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221267. Epub 2021 Dec 8.
- Li Y, Wang HF, Li X, et al. Disordered intestinal microbes are associated with the activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Sci (Lond)*. 2019 Apr 15;133(7):821-838. doi: 10.1042/CS20180841.
- Guo M, Wang H, Xu S, et al. Alteration in gut microbiota is associated with dysregulation of cytokines and glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. *Gut Microbes*. 2020 Nov 1;11(6):1758-1773. doi: 10.1080/19490976.2020.1768644. Epub 2020 Jun 7.
- Yao K, Xie Y, Wang J, et al. Gut microbiota: a newly identified environmental factor in

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

- systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2023 Jul 18;14:1202850. doi: 10.3389/fimmu.2023.1202850.
24. Xu Q, Ni JJ, Han BX, et al. Causal Relationship Between Gut Microbiota and Auto-immune Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Immunol.* 2022 Jan 24;12:746998. doi: 10.3389/fimmu.2021.746998.
25. Bagavant H, Dunkleberger ML, Wolska N, et al. Antibodies to periodontogenic bacteria are associated with higher disease activity in lupus patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Jan-Feb;37(1):106-111. Epub 2018 Jun 25.
26. Nestor de la Visitaciyn N, Robles-Vera I, Toral M, et al. Gut microbiota contributes to the development of hypertension in a genetic mouse model of systemic lupus erythematosus. *Br J Pharmacol.* 2021 Sep;178(18):3708-3729. doi: 10.1111/bph.15512. Epub 2021 Jun 16.
27. Bolouri N, Akhtari M, Farhadi E, et al. Role of the innate and adaptive immune responses in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Inflamm Res.* 2022 Jun;71(5-6):537-554. doi: 10.1007/s00011-022-01554-6. Epub 2022 Mar 17.
28. Zucchi D, Elefante E, Schilirri D, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Jan;40(1):4-14. doi: 10.55563/clinexprheumatol/nolysy. Epub 2022 Jan 28.
29. Stapleton AE. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr.* 2016 Dec;4(6):10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.
30. Weng X, Liu Y, Hu H, et al. Changes of microbiota level in urinary tract infections: A meta-analysis. *Open Med (Wars).* 2023 May 26;18(1):20230702. doi: 10.1515/med-2023-0702.
31. Chen JQ, Szodoray P, Zeher M. Toll-Like Receptor Pathways in Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Feb;50(1):1-17. doi: 10.1007/s12016-015-8473-z.
32. Gholf M, Adamson-De Luca E, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Front Reprod Health.* 2022 Aug 9;4:963752. doi: 10.3389/frph.2022.963752.
33. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol.* 2016 Jul 14;7:1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031.
34. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, et al. The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2020 Jan 2;12(1):133. doi: 10.3390/nu12010133.
35. Честнова ТВ, Марийко АВ, Руднева АА. Бактериальный вагиноз. Вестник новых медицинских технологий. 2021;(1):14-21. [Chestnova TV, Mariyko AV, Rudneva AA. Bacterial vaginosis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii.* 2021;(1):14-21. (In Russ.)].
36. Zampeli E, Mavrommati M, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Anti-Ro52 and/or anti-Ro60 immune reactivity: autoantibody and disease associations. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):134-141. Epub 2020 Feb 18.
37. Szymula A, Rosenthal J, Szczerba BM, et al. T cell epitope mimicry between Sjögren's syndrome Antigen A (SSA)/Ro60 and oral, gut, skin and vaginal bacteria. *Clin Immunol.* 2014 May-Jun;152(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.clim.2014.02.004. Epub 2014 Feb 19.
38. Miyagawa F. Current Knowledge of the Molecular Pathogenesis of Cutaneous Lupus Erythematosus. *J Clin Med.* 2023 Jan 27;12(3):987. doi: 10.3390/jcm12030987.
39. Monticolo M, Mucha K, Foronczewicz B. Lupus Nephritis and Dysbiosis. *Biomedicines.* 2023 Apr 13;11(4):1165. doi: 10.3390/biomedicines11041165.
40. Constantin AM, Baicus C. Estradiol in Systemic Lupus Erythematosus. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2023 Apr-Jun;19(2):274-276. doi: 10.4183/aeb.2023.274. Epub 2023 Oct 27.
41. Taylor-Robinson D. Mollicutes in vaginal microbiology: Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum and Mycoplasma genitalium. *Res Microbiol.* 2017 Nov-Dec;168(9-10):875-881. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.009. Epub 2017 Mar 2.
42. Nye MB, Harris AB, Pherson AJ, Cartwright CP. Prevalence of Mycoplasma genitalium infection in women with bacterial vaginosis. *BMC Womens Health.* 2020 Mar 26;20(1):62. doi: 10.1186/s12905-020-00926-6.
43. Yiwen C, Yueyue W, Lianmei Q, et al. Infection strategies of mycoplasmas: Unraveling the panoply of virulence factors. *Virulence.* 2021 Dec;12(1):788-817. doi: 10.1080/21505594.2021.1889813.
44. Hum RM, Iftikhar H, Tang E, Ho P. Septic arthritis caused by Mycoplasma hominis in a patient with systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep.* 2022 Jan 19;15(1):e247675. doi: 10.1136/bcr-2021-247675.
45. Mendez-Martinez S, Garcia-Carrasco M, Cedillo-Ramirez ML, et al. Genital Mycoplasma infection among Mexican women with systemic lupus erythematosus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Jul;138(1):17-22. doi: 10.1002/ijgo.12154. Epub 2017 Apr 25.
46. Kokkayil P, Dhawan B. Ureaplasma: current perspectives. *Indian J Med Microbiol.* 2015 Apr-Jun;33(2):205-14. doi: 10.4103/0255-0857.154850.
47. Kvalvik SA, Skarstein I, Veddeng A, et al. An immunocompromised woman in her twenties with abdominal pain and vaginal discharge. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020 Nov 9;140(16). doi: 10.4045/tidsskr.20.0424. Print 2020 Nov 10.
48. Alicja E, Malgorzata R, Malgorzata A, et al. Prevalence of urogenital mycoplasmas in women with systemic lupus erythematosus (SLE): preliminary study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Apr;39(4):717-721. doi: 10.1007/s10096-019-03783-w. Epub 2019 Dec 12.
49. Jacobsen ID. The Role of Host and Fungal Factors in the Commensal-to-Pathogen Transition of Candida albicans. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2023;10(2):55-65. doi: 10.1007/s40588-023-00190-w. Epub 2023 Mar 31.
50. Parolin C, Croatti V, Laghi L, et al. Lactobacillus Biofilms Influence Anti-Candida Activity. *Front Microbiol.* 2021 Oct 29;12:750368. doi: 10.3389/fmicb.2021.750368.
51. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses.* 2021 Jun;64(6):583-602. doi: 10.1111/myc.13248. Epub 2021 Feb 27.
52. Damara I, Winston K, Maulida F, Ariane A. Factors Associated With Candidiasis in Systemic Lupus Erythematosus Patients in Cipto Mangunkusumo National General Hospital: A Single-Center Case-Control Study. *Cureus.* 2022 Jul 21;14(7):e27107. doi: 10.7759/cureus.27107.
53. Marangoni A, Laghi L, Zagonari S, et al. New Insights into Vaginal Environment During Pregnancy. *Front Mol Biosci.* 2021 May 17;8:656844. doi: 10.3389/fmolb.2021.656844.
54. Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка и беременность: до, во время гестации и после родов. Научно-практическая ревматология. 2023;61(3):292-297. [Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Before gestation, during and after childbirth. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2023;61(3):292-297. (In Russ.)].
55. Donmez HG, Cagan M, Fadiloglu E, et al. Is bacterial vaginosis associated with autoimmune antibody positivity? *Cytopathology.* 2020 Jul;31(4):298-302. doi: 10.1111/cyt.12846. Epub 2020 Jun 14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.03.2024/12.05.2024/15.05.2024

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.

Шайхутдинова А.А. <https://orcid.org/0009-0009-0687-7982>

Бурбега Д.А. <https://orcid.org/0009-0009-6628-9592>

Стрельченко С.И. <https://orcid.org/0009-0006-0258-4777>

Фатхалла К. <https://orcid.org/0009-0003-1514-8606>

Раевский К.П. <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>

Вторичная фибромиалгия у детей с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

Сантимов А.В., Гречаный С.В., Новик Г.А.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

У пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), отмечается высокая распространенность невоспалительной мышечно-скелетной боли, связанной с дисфункцией ноцицептивной системы, центральной сенситизацией и вторичной фибромиалгией (ФМ). В последние годы появляется все больше публикаций, посвященных ФМ при ревматоидном артрите и системных заболеваниях соединительной ткани у взрослых пациентов, тогда как в педиатрической ревматологии эта проблема мало обсуждается, в том числе в связи с различиями в существующих диагностических критериях у детей и взрослых, затрудняющими диагностику ювенильной вторичной ФМ. Следствием этого зачастую является необоснованное назначение или замена базисных или генно-инженерных биологических препаратов у пациентов, которые нуждаются не в усилении противоревматической терапии, а в психотерапии и психофармакотерапии и более широком применении методов физической и реабилитационной медицины. В кратком описательном обзоре сделана попытка проследить в историческом аспекте изучение ФМ в ревматологической клинике, в том числе у детей с ИВРЗ, обобщить актуальные данные литературы, посвященные этой проблеме, и обозначить возможные пути ее решения.

Ключевые слова: фибромиалгия; иммуновоспалительные ревматические заболевания; ювенильный идиопатический артрит; системная красная волчанка с ювенильным дебютом; хроническая боль.

Контакты: Андрей Вячеславович Сантимов; a.santimoff@gmail.com

Для ссылки: Сантимов АВ, Гречаный СВ, Новик ГА. Вторичная фибромиалгия у детей с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2024;18(3):99–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-99-106

Secondary fibromyalgia in children with immune-inflammatory rheumatic diseases

Santimov A.V., Grechanyi S.V., Novik G.A.

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
2, Litovskaya Street, St. Petersburg 194100, Russia

Patients with immune-inflammatory rheumatic diseases (IIRDs) often present with non-inflammatory musculoskeletal pain associated with nociceptive dysfunction, central sensitization, and secondary fibromyalgia (FM). In recent years, an increasing number of publications have appeared dealing with FM in rheumatoid arthritis and systemic connective tissue diseases in adult patients, while this problem is little discussed in pediatric rheumatology, partly due to the differences between the existing diagnostic criteria in children and adults, which complicate the diagnosis of juvenile secondary FM. The consequence of this is often the unfounded prescription or switching of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biologic DMARDs in patients who do not require intensified antirheumatic therapy, but rather psychotherapy and psychopharmacotherapy, as well as the wider use of physical and rehabilitation medicine methods.

In a brief narrative review, we tried to trace the investigation of FM in a rheumatological clinic, including children with IIRD, from a historical perspective, to summarize current literature data on this problem and to point out possible solutions.

Keywords: fibromyalgia; immune-inflammatory rheumatic diseases; juvenile idiopathic arthritis; systemic lupus erythematosus with juvenile onset; chronic pain.

Contact: Andrey Vyacheslavovich Santimov; a.santimoff@gmail.com

For reference: Santimov AV, Grechanyi SV, Novik GA. Secondary fibromyalgia in children with immune-inflammatory rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):99–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-99-106

В 2023 г. G. Tran и A. Gough [1] опубликовали статью, в которой охарактеризовали современное состояние проблемы фибромиалгии (ФМ) в ревматологической клинике выражением «слон в больничной палате» («Elephant in the clinic room»). Это несколько измененная английская идиома «слон в комнате» («Elephant in the room»), обозначающая очевидную

проблему, которую невозможно не заметить, но которую при этом никто не хочет признавать. Авторы отмечают, что в большинстве ревматологических клиник пациенты, страдающие ФМ, получают далеко не полную помощь, хотя врачи понимают, что это важная причина боли и дезадаптации. При этом G. Tran и A. Gough подчеркивают, что примерно у

Таблица 1. Диагностические критерии ювенильной первичной ФМ 1985 г. [6]
Table 1. Diagnostic criteria for juvenile primary FM 1985 [6]

Большие критерии

1. Генерализованная мышечно-скелетная боль в ≥ 3 локализациях в течение 3 мес
2. Отсутствие другого заболевания, объясняющего боль
3. Нормальные результаты лабораторных исследований
4. ≥ 5 типичных болезненных точек

Малые критерии

1. Хроническая тревожность
2. Повышенная утомляемость
3. Нарушение сна
4. Хроническая головная боль
5. Синдром раздраженного кишечника
6. Субъективное ощущение отека мягких тканей
7. Онемение
8. Модуляция боли физической активностью
9. Модуляция боли погодными факторами
10. Модуляция боли тревогой или стрессом

Диагноз правомочен при наличии 4 больших и 3 малых критериев или при наличии первых 3 больших критериев, 4 болезненных точек и 5 малых критериев.

Таблица 2. Болезненные точки при ФМ, согласно критериям ACR 1990 г. [7]
Table 2. Tender points in FM, according to the 1990 ACR criteria [7]

1. Затылок: в местах прикрепления подзатылочных мышц
2. Нижнейшейный отдел: на передней стороне межпоперечных промежутков C_v, C_{vi}, C_{vii}
3. Трапециевидная мышца: посередине ее верхней границы
4. Надостная мышца: в месте ее прикрепления, выше лопаточной ости у медиального края с каждой стороны
5. II ребро: в области второго реберно-хрящевого сочленения
6. Латеральный надмышелок плеча: на 2 см дистальнее надмышелка
7. Ягодица: в верхненаружном квадранте, в передней мышечной складке
8. Большой вертел: позади вертельного выступа
9. Коленный сустав: в области медиальной жировой подушки, проксимальнее суставной линии

трети пациентов с ревматоидным артритом (РА) и другими воспалительными артропатиями не удается достичь адекватного контроля боли при использовании базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и задаются вопросом: сколько из них необоснованно назначают или заменяют ГИБП из-за сопутствующей ФМ?

Аналогичная проблема существует в педиатрической ревматологии – это проблема ювенильной ФМ, вторичной по отношению к иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям (ИВРЗ). Дети сталкиваются с теми же трудностями, что и взрослые пациенты, из-за неумения врача распознать ФМ, что ведет к неадекватной терапии и существенному ухудшению качества жизни. Однако как в отечественной, так и в мировой литературе проблема вторичной ФМ при ИВРЗ у детей практически не обсуждается.

ФМ привлекла внимание медицинского сообщества в первой половине XX в. В те годы это состояние чаще всего обозначалось термином «фиброзит», предложенным в 1904 г. W.R. Gowers [2] в статье, посвященной люмбаго. Считалось, что фиброзит – заболевание, характеризующееся распространенной болью, при котором в соединительной ткани образуются болезненные и чувствительные к прикосновению небольшие узелки. W.R. Gowers предполагал наличие воспалительных изменений в соединительнотканых структурах мышц спины, что впоследствии не подтвердилось. В 1947 г.

W.R. Caven [3] отметил, что фиброзит, является одной из наиболее частых причин боли в спине, ассоциируется с мышечным спазмом и не носит воспалительного характера. Автор подчеркнул существенные отличия данного заболевания от остеоартрита, РА и острой ревматической лихорадки и указал, что фиброзит чаще встречается у молодых взрослых. Однако он упомянул, что наблюдал случаи данного заболевания и у детей, в частности у ребенка 8 лет.

С течением времени и накоплением новых знаний диагноз «фиброзит» был подразделен на два современных диагноза – миофасциальный синдром, выделенный J. Travell и S.H. Rinzler [4] в 1952 г., и фибромиалгию (ФМ), диагностические критерии которой были впервые предложены М. Yunus и соавт. [5] в 1981 г. Причем М. Yunus и соавт. использовали термин «первичная фибромиалгия», подчеркивая, что это невоспалительное состояние, что оно не сопровождается сопутствующими расстройствами, способными объяснить причину боли, и что результаты всех лабораторных и рентгенологических исследований должны быть в пределах нормы. «Фиброзит», как отмечают авторы, может быть вторичным по отношению к травме, различным ревматическим заболеваниям, например остеоартриту и РА, системным заболеваниям соединительной ткани и нерев-

матическим заболеваниям, таким как гипотиреоз и злокачественные новообразования. В этом случае, по мнению авторов, может использоваться термин «вторичный фиброзит». Любопытно, что, хотя авторы ставят знак равенства между новым термином «фибромиалгия» и старым «фиброзит», для первичного состояния они используют преимущественно название «первичная фибромиалгия», а для вторичного – исключительно «вторичный фиброзит». Уже в 1985 г. М.В. Yunus и А.Т. Masi [6] отказываются от термина «фиброзит» и упоминают его только в историческом контексте, отдавая предпочтение термину «синдром первичной фибромиалгии» и подчеркивая тем самым самостоятельность заболевания и отсутствие других состояний, ассоциированных с подобными ФМ клиническими симптомами, а о «вторичном фиброзите» или «вторичной фибромиалгии» не упоминают вовсе. Таким образом, начиная с первой половины 1980-х годов термин «фиброзит», как первичный, так и вторичный, постепенно ушел в историю, а название «вторичная фибромиалгия» пришло ему на смену далеко не сразу, особенно в педиатрической ревматологии.

Упомянутая статья М.В. Yunus и А.Т. Masi 1985 г. [6] была полностью посвящена изучению особенностей ФМ у детей, в ней впервые были сформулированы диагностические критерии синдрома ювенильной первичной ФМ, которые более 30 лет оставались единственными в педиатрической практике, и все эти годы в педиатрической ревматологии

Таблица 3. Диагностические критерии ФМ ACR 2010 г. [8]
Table 3. Diagnostic criteria for FM 2010 ACR [8]

1. Отсутствие другого расстройства, способного объяснить боль
2. Наличие симптомов на протяжении ≥ 3 мес
3. Индекс распространенности боли ≥ 7 и показатель шкалы тяжести симптомов ≥ 5 или индекс распространенности боли от 3 до 6 и показатель шкалы тяжести симптомов ≥ 9

Индекс распространенности боли — число областей тела, в которых пациент испытывает боль из 19 возможных локализаций: шея, верхняя часть спины, нижняя часть спины, грудная клетка, живот, челюсть слева, челюсть справа, плечевой пояс слева, плечевой пояс справа, верхняя часть левой руки, верхняя часть правой руки, нижняя часть левой руки, нижняя часть правой руки, левая ягодица, правая ягодица, верхняя часть левой ноги, верхняя часть правой ноги, нижняя часть левой ноги, нижняя часть правой ноги

Шкала тяжести симптомов оценивает степень выраженности утомляемости, чувства усталости утром после пробуждения, когнитивных симптомов в баллах для каждого симптома (0 — не беспокоят, 1 — выражены незначительно, 2 — выражены умеренно, 3 — серьезные постоянные проблемы, нарушающие жизнедеятельность)

Также в баллах оценивается *выраженность соматических симптомов*: мышечная боль, синдром раздраженного кишечника, утомляемость/усталость, расстройства мышления или памяти, мышечная слабость, головная боль, боль в животе, онемение/покалывание, головокружение, нарушение сна, депрессия, запор, боль в верхней части живота, тошнота, нервозность, боль в грудной клетке, расплывчатое зрение, повышение температуры, диарея, сухость во рту, зуд, нехватка воздуха, феномен Рейно, звон в ушах, рвота, изжога, язвы ротовой полости, утрата/изменение вкуса, судороги, сухость в глазах, одышка, утрата аппетита, сыпь, фоточувствительность, нарушение слуха, легкое возникновение синяков, выпадение волос, учащенное/болезненное мочеиспускание (0 — нет симптомов, 1 — небольшое число симптомов, 2 — умеренное число симптомов, 3 — большое число симптомов)

Общая оценка по шкале тяжести симптомов может колебаться от 0 до 12 баллов

господствовала концепция исключительно «первичной фибромиалгии». Диагностические критерии М.В. Yunus и А.Т. Masi 1985 г. и сегодня часто применяются детскими ревматологами для диагностики первичной ФМ в реальной клинической практике (табл. 1).

М.В. Yunus и А.Т. Masi исходно предлагали оценивать 31 чувствительную точку, однако после публикации в 1990 г. критериев ACR (American College of Rheumatology) для диагностики ФМ у взрослых пациентов [7] большинство ревматологов используют обозначенные там 18 чувствительных точек, а точнее, 9 симметричных пар точек (табл. 2).

Критерии ACR 1990 г. предполагали наличие ≥ 11 из возможных 18 чувствительных точек у пациента с историей распространенной боли ≥ 3 мес и подчеркивали, что наличие других заболеваний не исключает диагноза ФМ, а в статье F. Wolfe и соавт. [7], в которой впервые были описаны данные критерии, подробно обсуждались особенности как первичной, так и вторичной ФМ у взрослых пациентов и отдельно подчеркивалось, что ФМ часто встречается при других ревматических заболеваниях. Однако данные критерии никогда не были валидированы в педиатрической популяции.

В 2010 г. ACR предложила новые критерии для клинической диагностики ФМ у взрослых (табл. 3) [8].

К преимуществам критериев ACR 2010 г. по сравнению с критериями М.В. Yunus и А.Т. Masi 1985 г. и критериями ACR 1990 г. можно отнести оценку тяжести основных симптомов ФМ (нарушения сна, усталость, когнитивные расстройства) и дополнительных соматических симптомов, простоту и быстроту использования, возможность ретроспективной диагностики у пациентов, которые не имеют достаточного числа симптомов ФМ в настоящее время, но имели их ранее, а также исключение обследования чувствительных точек, которое ранее подвергалось критике из-за его субъективности и частой непоследовательности в применении [9]. Однако в критериях ACR 2010 г. вновь появился пункт, требующий исключения другого расстройства, объясняющего боль, и, таким образом, затрудняющий использование термина «вторичная фибромиалгия», который в статье F. Wolfe и

соавт. [7], опубликовавших данные критерии, не встречается вовсе, а наличие ИВРЗ было одним из критериев исключения пациентов из данного исследования. Ограничением исследования авторы называют то, что они не тестировали предложенные критерии ФМ у пациентов с другими ревматическими заболеваниями, и рекомендуют осуществить это в будущем.

Впервые в педиатрической популяции критерии ACR 2010 г. были использованы Т.В. Ting и соавт. [10] в 2016 г. для диагностики ювенильной первичной ФМ у девочек-подростков в сравнении с критериями М.В. Yunus и А.Т. Masi 1985 г. [6] в качестве «золотого стандарта». Было показано, что критерии диагностики ФМ у взрослых ACR 2010 г. имеют чувствительность 89,4% и специфичность 87,5% и, возможно, применимы и у подростков. Авторы также отметили, что было бы полезно протестировать эти критерии у пациентов с вторичной ювенильной ФМ.

В 2016 г. критерии ACR для диагностики ФМ у взрослых в очередной раз были пересмотрены [11], но они еще не были валидированы в педиатрической популяции. В новых критериях ACR в сравнении с критериями ACR 2010 г. появился пункт, определяющий генерализованную боль (боль, присутствующая в настоящее время как минимум в 4 из 5 областей тела: левая рука, правая рука, левая нога, правая нога, аксиально), что позволяло минимизировать риск гипердиагностики ФМ при локализованных болевых синдромах. А главное, вместо необходимого, согласно критериям ACR 2010 г., для установления диагноза ФМ факта отсутствия другого расстройства, способного объяснить боль, появилось прямое утверждение, что диагноз ФМ правомочен независимо от наличия других диагнозов и не исключает существования у пациента других клинически значимых заболеваний (как это и утверждалось в исходных критериях ACR 1990 г.).

В 2019 г. L.M. Arnold и соавт. [12] предложили свой набор критериев для диагностики ФМ у взрослых. В соответствии с этими критериями диагноз ФМ может быть установлен при наличии распространенной боли, определяемой как боль в 6 из 9 локализаций (левая рука, правая рука,

левая нога, правая нога, голова, грудь, живот, нижняя часть спины, включая ягодицы, верхняя часть спины, включая шею) в сочетании с тяжелыми/среднетяжелыми нарушениями сна или усталостью на протяжении как минимум 3 мес, причем присутствие другого болевого расстройства или связанных с ним симптомов не исключает диагноза ФМ.

В том же 2019 г. F. Wolfe [13], титульный автор всех опубликованных ранее критериев ACR (1990, 2010 и 2016), в письме в редакцию *The Journal of Pain* выступил с резкой критикой предложенных L.M. Arnold и соавт. критериев за их чрезмерное упрощение. Он расценил эти критерии как шаг назад в изучении ФМ, который приведет к увеличению числа ненадежных диагнозов. Кроме того, новые критерии еще не были валидированы в педиатрической популяции. Однако несомненным достоинством работы L.M. Arnold и соавт. 2019 г. является признание того, что диагноз ФМ не только не исключает наличия других клинически значимых заболеваний, но и, напротив, предполагает существование характерных коморбидных состояний, в том числе различных ИВРЗ.

В наших публикациях 2019–2023 гг. [14–18], посвященных психосоматическим аспектам хронической невоспалительной боли при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), мы осознанно избегали термина «фибромиалгия» (хотя, по сути, речь шла именно о пациентах с ЮИА и вторичной ФМ), так как на момент выполнения данных исследований как в отечественной, так и в мировой литературе упоминаний ФМ как заболевания, коморбидного ИВРЗ с ювенильным дебютом, нам не встретилось. Вместо понятия «вторичная фибромиалгия» мы компромиссно использовали широко распространенный термин «хронический болевой синдром», против которого выступает А.Е. Каратеев [19]. Т.А. Лисицына и соавт. [20] в публикации, посвященной изучению хронической боли и депрессии у взрослых пациентов с РА, также не применяют термин «фибромиалгия», подчеркивая существование невоспалительных механизмов, поддерживающих хроническую боль у пациентов с РА, и ее ассоциацию с психосоциальным стрессом и тревожно-депрессивными расстройствами. А.Е. Каратеев и Е.Л. Насонов [21] упоминают вторичную ФМ как одно из характерных проявлений центральной сенситизации при РА и псориазическом артрите. Е.С. Филатова и А.М. Лиля [22] показали, что хроническая боль при РА и анкилозирующем спондилите у ряда пациентов носит смешанный характер и включает как воспалительные, так и нейрогенные механизмы (невропатические и ноципластические). Ю.А. Олюнин [23] в статье о хронической скелетно-мышечной боли приводит ФМ как пример первичной хронической боли неизвестной этиологии, однако в отношении хронической боли, коморбидной ИВРЗ, данный термин также не использует. Н.А. Меликова и соавт. [24] впервые в Российской Федерации опубликовали результаты исследования распространенности и особенностей течения ФМ при РА: 24 (43,6%) из 55 пациентов с активным РА соответствовали диагностическим критериям ФМ ACR 2016 г., у них имела боль высокой интенсивности и распространенности, сопровождавшаяся невропатическими дескрипторами и существенно ухудшавшая качество жизни. По данным более ранних зарубежных исследований, распространенность ФМ при РА колеблется от 12 до 48% [25–27]. Столь значительная частота ФМ у пациентов с РА в сравнении с общей популяцией значительно

повышает вероятность того, что ФМ при РА носит именно вторичный характер, а не является просто коморбидным состоянием [28].

В 2022 г. M.S. Teshet и соавт. [29] четко обозначили хроническую невоспалительную мышечно-скелетную боль у пациентов с ЮИА как ФМ. В исследование вошли 129 пациентов с ЮИА, наблюдавшихся в 4 североамериканских ревматологических центрах, их возраст составил 11–17 лет (медиана – 14 лет), среди них было 99 (77%) лиц женского пола, 96 (74%) лиц белой расы. Были представлены все субтипы ЮИА: полиартикулярный (n=44, 34%), олигоартикулярный (n=37, 29%), энтезит-ассоциированный (n=14, 11%), псориазический (n=12, 9%), системный (n=5, 5%), недифференцированный/неуточненный (n=16, 12%). Из 129 (8,5%) включенных в исследование пациентов 11 (1 мальчик и 10 девочек) соответствовали диагностическим критериям ФМ ACR 2010 г. Этнических особенностей распространенности ФМ при ЮИА не установлено. Диагностическим критериям ФМ чаще отвечали пациенты с энтезит-ассоциированным и недифференцированным артритом (ФМ наблюдалась в 21% случаев), а при системном и олигоартрикулярном субтипах ЮИА ФМ не встречалась, что полностью согласуется с результатами нашего более раннего исследования, в котором хронический болевой синдром невоспалительного характера при ЮИА также статистически значимо чаще выявлялся у пациентов с энтезит-ассоциированным и недифференцированным субтипами ЮИА и реже – у больных олигоартритом [30]. По данным M.S. Teshet и соавт. [29], пациенты с ЮИА, подходившие под критерии ФМ, имели большую интенсивность боли и гораздо более выраженную функциональную дезадаптацию (как и больные ЮИА с хроническим болевым синдромом в нашей работе 2020 г. [16]) и более высокие показатели катастрофизации боли, чем пациенты с ЮИА, которые не соответствовали критериям ФМ. В нашем исследовании показатели катастрофизации боли не оценивались, однако у больных ЮИА с хроническим болевым синдромом как в младшей, так и в старшей возрастной подгруппах оказался значимо выше общий уровень тревоги и отдельных ее составляющих, таких как генерализованная, социальная, сепарационная тревога. У этих пациентов также был более высокий уровень депрессии, не различающийся в активной и неактивной фазах заболевания [16]. Наблюдавшиеся M.S. Teshet и соавт. [29] пациенты с ЮИА, соответствовавшие критериям ФМ, имели большую активность заболевания, чем больные, которые не отвечали этим критериям, тогда как в нашем исследовании [16], напротив, в большинстве случаев у пациентов с ЮИА и сохраняющимся на фоне его адекватной терапии хроническим болевым синдромом по данным клинического, лабораторного и лучевого обследования не зарегистрировано активного воспалительного процесса, что отражает сложные взаимоотношения между болью воспалительного и невоспалительного характера, которые могут присутствовать при данном заболевании.

М.И. Каледа и соавт. [31] впервые в русскоязычной научной литературе использовали термин «фибромиалгия» в контексте хронической невоспалительной мышечно-скелетной боли при ИВРЗ с ювенильным дебютом на примере системной красной волчанки (СКВ), однако распространенность и особенности течения вторичной ФМ ни при СКВ с ювенильным дебютом, ни при других ИВРЗ у детей в российской популяции никогда не изучались.

По данным регистра СКВ испанского общества ревматологии, ФМ встречалась при СКВ с ювенильным дебютом реже, чем при СКВ со взрослым дебютом: у 11 (2,4%) из 484 детей и у 224 (6,7%) из 3428 взрослых пациентов [32], однако в разных исследованиях СКВ со взрослым дебютом распространенность ФМ варьировалась от 5 до 65% [33–35]. Причем в исследовании E. Elefante и соавт. [35] частота ФМ у пациентов с низкой активностью СКВ оказалась значимо выше, чем у пациентов с высокой активностью заболевания (12 и 5,9% соответственно). Большая часть больных СКВ с ФМ оценивала свое состояние как значительно более тяжелое по сравнению с оценкой лечащего врача, что наглядно иллюстрирует катастрофизацию боли – еще одну проблему, нередко приводящую к ошибочной трактовке жалоб пациента как проявлений обострения СКВ.

В нескольких работах изучалось влияние боли, усталости, тревоги и депрессии на течение СКВ с ювенильным дебютом [36, 37] и было показано, что большая выраженность усталости и депрессии, а также боли, тревоги и трудностей с совладанием являются предикторами ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем, у детей с СКВ при последующем наблюдении, несмотря на отсутствие признаков активности СКВ. Однако авторы не оценивали соответствие данных пациентов диагностическим критериям ФМ и не обсуждали возможность наличия у них вторичной ФМ, что, учитывая сочетание боли, усталости, тревоги и депрессии, представляется высоковероятным. Так, J.T. Jones и соавт. [37] выявили клинически значимую боль, не коррелировавшую с активностью заболевания, у 40% из 50 больных СКВ с ювенильным дебютом без коморбидной патологии и с низкой активностью заболевания.

Публикаций, посвященных анализу распространенности ФМ при других системных заболеваниях соединительной ткани с ювенильным дебютом, как и при системных васкулитах у детей, мы не обнаружили. У взрослых пациентов распространенность ФМ при первичном синдроме Шегрена, по данным разных авторов, составляет от 12 до 31% [38–40], при болезни Бехчета – от 3,3 до 29,2% [40–42], при системном склерозе – от 6,67 до 30,3% [42, 43], при первичном антифосфолипидном синдроме – 16,7% [44].

Исследований встречаемости ФМ при идиопатических воспалительных миопатиях (ИВМ) до настоящего времени не проводилось даже у взрослых пациентов, имеются лишь единичные клинические наблюдения [40, 45]. При этом данная тема представляет особый интерес в связи с возникающими зачастую объективными сложностями дифференциальной диагностики ФМ и ИВМ. G. Sambataro и соавт. [46] опубликовали результаты исследования миозит-специфических (МСА) и миозит-ассоциированных (ММА) антител у 233 взрослых пациентов с ФМ без клинических признаков ИВРЗ на момент включения в исследование, которых наблюдали в течение как минимум 1 года. Антиядерные антитела имелись у 56 (24%) пациентов, однако положительным считался результат $\geq 1:80$, титр $\geq 1:320$ зарегистрирован только у 7 (3%) пациентов. МСА/ММА были обнаружены у 33 (14,1%) больных, МСА – у 21 (9%), из них значительно чаще выявлялись антитела к Mi2 (5,1%). Различные ММА присутствовали в 14 (6%) случаях примерно с равной частотой. Кроме того, 7 (3%) пациентов с ФМ оказались серопозитивными по ревматоидному фактору, 4 (1,7%) – по антителам к Ro, по 1 (0,4%) пациенту – по антителам к La,

двуспиральной ДНК и антинейтрофильным цитоплазматическим антителам (АНЦА) к протеиназе 3 (ПР3). Серопозитивность по различным антителам не была ассоциирована с какими-либо клиническими особенностями на момент включения в исследование. В результате у 12 (5,2%) пациентов диагностировано ИВРЗ, у 5 из них – первичный синдром Шегрена (ни один из этих больных не предъявлял жалоб на ксеростомию или ксерофтальмию при первом визите) и у 7 (3%) из 233 пациентов с исходным диагнозом ФМ была ИВМ, что свидетельствует о необходимости периодического обследования пациентов с установленным диагнозом первичной ФМ на предмет ИВРЗ.

S. Haliloglu и соавт. [40] изучали распространенность ФМ у взрослых пациентов с различными ревматическими заболеваниями. Было установлено, что ФМ реже всего встречалась при подагре – только у 1 (1,4%) из 71 пациента и чаще всего наблюдалась при системных васкулитах – у 5 (25%) из 20 больных. F. Alibaz-Oneg и соавт. [47] проанализировали распространенность ФМ при артериите Такаясу у 55 взрослых пациентов: 7 (12%) из них соответствовали критериям ФМ ACR 2010 г. R.A. Hajj-Ali и соавт. [48] диагностировали ФМ у 13 (23,6%) из 55 взрослых пациентов, страдающих гранулематозом с полиангиитом. Кроме того, у 22% из этих больных имелась депрессия, у 29% – существенные нарушения сна, а у 76,4% – усталость, причем у 49,1% пациентов усталость существенно ограничивала жизнедеятельность.

C. van Eeden и соавт. [49] оценивали частоту хронической усталости и ФМ у 52 взрослых пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, находящихся в ремиссии, 27 из них (19 с гранулематозом с полиангиитом, 4 с микроскопическим полиангиитом и 4 с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом) соответствовали диагностическим критериям синдрома хронической усталости, а 10 (37%) из этих 27 – критериям ФМ ACR 2016 г. Выраженность усталости не зависела от субтипа АНЦА-ассоциированного васкулита, но у больных с АНЦА к миелопероксидазе (МПО) она оказалась значимо выше, чем у пациентов с ПР3-АНЦА. У пациентов с МПО-АНЦА также отмечались большая интенсивность боли и большее число случаев коморбидной ФМ ($n=7$), чем у больных с ПР3-АНЦА ($n=3$), кроме того, они оказались более схожими по уровню тревоги, депрессии и нарушениям сна с пациентами из группы сравнения, страдающими первичной ФМ. Это может быть следствием характерного для васкулита, ассоциированного с МПО-АНЦА, в большей степени хронического течения по сравнению с острым, но рецидивирующим течением васкулита, ассоциированного с ПР3-АНЦА. Знание различий, лежащих в основе механизмов развития усталости при двух разных серотипах АНЦА-ассоциированных васкулитов, важно не только для выбора их персонализированной терапии, но и для лучшего понимания патогенеза хронической усталости и ФМ при других ИВРЗ.

Учитывая практически полное отсутствие исследований ФМ при ИВРЗ у детей, за исключением единичных работ, посвященных ЮИА и СКВ с ювенильным дебютом, появившихся только в последние годы, представляется весьма интересной публикация еще в 2011 г. результатов исследования G. Alayli и соавт. [50]. Эти авторы изучали распространенность ювенильной ФМ у детей с семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ): 20 (21,9%) из 91 пациента с ССЛ соответствовали диагностическим критериям M.V. Yunus и

А.Т. Маси 1985 г. [6] в противоположность всего 2 (3,3%) случаям ФМ среди 60 здоровых детей контрольной группы. Кроме того, у пациентов с ССЛ и ФМ показатели депрессии оказались значимо выше, а качество жизни – значимо ниже, чем у пациентов с ССЛ без ФМ. Более современных исследований, посвященных ФМ при ССЛ у детей, как и при других аутовоспалительных заболеваниях, в литературе мы не обнаружили.

N. Karakus и соавт. [51] проанализировали распространенность гена средиземноморской лихорадки (*MEFV*) в турецкой когорте пациентов с ФМ. Гетерозиготные мутации в гене *MEFV* были выявлены у 44 (23,5%) из 187 пациентов с ФМ и только у 22 (11,6%) из 190 здоровых детей контрольной группы, причем 13 из 44 пациентов с ФМ и мутацией в гене *MEFV* имели полиморфизм R202Q, который не обнаружен ни у одного ребенка контрольной группы с подобной мутацией. Результаты этого исследования позволяют предположить, что мутации и полиморфизм гена *MEFV* положительно ассоциированы с предрасположенностью к развитию ФМ. Для подтверждения этих выводов требуются дальнейшие исследования в более крупных популяциях.

В настоящее время вопрос, участвуют ли и какие именно генетические и эпигенетические механизмы в развитии ФМ, а также коморбидной хронической боли, тревоги и депрессии, остается актуальным [52, 53]. Истинная распространенность нарушений психического здоровья при ФМ и ИВРЗ у детей по-прежнему неизвестна, мало изучены возможности психотерапии и психофармакотерапии и совершенно не изучены потенциальные возможности применения ГИБП в их лечении. В данной статье мы подробно не останавливались на этих важнейших вопросах, так как они уже были обозначены в наших недавних публикациях [54, 55] и поиск ответов на них наряду с изучением распространенности и особенностей течения ФМ при ИВРЗ у детей будут основными задачами наших последующих исследований. Но, как показывают данные, приведенные в этом кратком описательном обзоре, использование термина «вторичная фибромиалгия» при ИВРЗ с ювенильным дебютом представляется вполне правомочным и своевременным и будет способствовать привлечению внимания к проблеме хронической боли невоспалительного характера у детей с ИВРЗ и улучшению результатов их персонифицированной терапии.

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

- Tran G, Gough A. Fibromyalgia remains the elephant in the clinic room. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Oct 3;62(10):3223-3224. doi: 10.1093/rheumatology/kead136.
- Gowers WR. A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralyzed and Epileptic. *Br Med J*. 1904 Jan 16;1(2246):117-21. doi: 10.1136/bmj.1.2246.117.
- Caven WR. Backache and fibrositis; A medical point of view. *Can Med Assoc J*. 1947 Jul;57(1):37-43.
- Travell J, Rinzler SH. The myofascial genesis of pain. *Postgrad Med*. 1952 May;11(5):425-34. doi: 10.1080/00325481.1952.11694280.
- Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, et al. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*. 1981 Aug;11(1):151-71. doi: 10.1016/0049-0172(81)90096-2.
- Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum*. 1985 Feb;28(2):138-45. doi: 10.1002/art.1780282025.
- Wölfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990 Feb;33(2):160-72. doi: 10.1002/art.1780332023.
- Wölfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):600-10. doi: 10.1002/acr.20140.
- Harth M, Nielson WR. The fibromyalgia tender points: use them or lose them? A brief review of the controversy. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):914-22.
- Ting TV, Barnett K, Lynch-Jordan A, et al. 2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia. *J Pediatr*. 2016 Feb;169:181-7.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.011.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Dec;46(3):319-329. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
- Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain*. 2019 Jun;20(6):611-628. doi: 10.1016/j.jpain.2018.10.008.
- Wolfe F. Letter to the editor, "Fibromyalgia Criteria". *J Pain*. 2019 Jun;20(6):739-740. doi: 10.1016/j.jpain.2019.02.002.
- Сантимов АВ, Часнык ВГ, Гречаный СВ. Психометрическая оценка хронического болевого синдрома при ювенильном идиопатическом артрите. *Педиатр*. 2019;10(3):25-30. [Santimov AV, Chasnyk VG, Grechanyi SV. Psychometric assessment of chronic pain syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr*. 2019;10(3):25-30. (In Russ.)].
- Сантимов АВ, Часнык ВГ, Гречаный СВ. Уровень тревоги и депрессии у детей и подростков с хроническим болевым синдромом (на примере ювенильного идиопатического артрита). *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019;(4-2):78-86. [Santimov AV, Chasnyk VG, Grechanyi SV. The level of anxiety and depression in children and adolescents with chronic pain syndrome (on the example of juvenile idiopathic arthri-
- tis). *Obzrenie psikhiiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019;(4-2):78-86 (In Russ.)].
- Сантимов АВ, Часнык ВГ, Гречаный СВ. Семейный аспект хронического болевого синдрома у детей и подростков с ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2020;20(3):47-57. [Santimov AV, Chasnyk VG, Grechanyi SV. The family aspect of chronic pain syndrome in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detei i podrostkov*. 2020;20(3):47-57. (In Russ.)].
- Сантимов АВ, Часнык ВГ, Гречаный СВ. Психотерапевтический подход к лечению хронического болевого синдрома при ювенильном идиопатическом артрите и предикторы его эффективности. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2022;13(2):138-150. [Santimov AV, Chasnyk VG, Grechanyi SV. Psychotherapeutic Approach to the Treatment of Chronic Pain Syndrome in Juvenile Idiopathic Arthritis and Predictors of its Effectiveness. *Psikhiiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya*. 2022;13(2):138-150. (In Russ.)].
- Зубарева ЕС, Генералова ДД, Сантимов АВ и др. Выявление нарушений психического здоровья при ювенильном идиопатическом артрите с хроническим болевым синдромом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023;102(4):147-158. [Zubareva ES, Generalova DD, Santimov AV, et al. Mental health disorders identification in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis with chronic pain syndrome. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2023;102(4):147-158 (In Russ.)].

19. Каратеев АЕ. Не говорите и не пишите: «болевым синдромом!» Говорите — «боль!» Научно-практическая ревматология. 2023;61(6):667-671.
[Karateev AE. Do not say or write: "pain syndrome"! You say "pain"! *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2023;61(6):667-671. (In Russ.).]
20. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтишев ДЮ и др. Хроническая боль и депрессия у больных ревматоидным артритом: Результаты пятилетнего наблюдения. Терапевтический архив. 2019;91(5):8-18.
[Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DY, et al. Chronic pain and depression in patients with rheumatoid arthritis: Results of five-year follow-up. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):8-18. (In Russ.).]
21. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197-209.
[Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: Pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2019;57(2):197-209. (In Russ.).]
22. Филатова ЕС, Ли́ла АМ. Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли. Современная ревматология. 2021;15(2):43-49.
[Filatova ES, Lila AM. Contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):43-49. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-43-49]
23. Олюнин ЮА. Хроническая скелетно-мышечная боль. Ведущий симптом или коморбидная патология? Современная ревматология. 2022;16(3):96-102.
[Olyunin YuA. Chronic musculoskeletal pain. Leading symptom or comorbid pathology? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):96-102. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-96-102]
24. Меликова НА, Филатова ЕГ, Ли́ла АМ. Фибромиалгия при ревматоидном артрите: особенности болевого синдрома, влияние на активность заболевания и качество жизни пациентов. Современная ревматология. 2022;16(1):32-37.
[Melikova NA, Filatova EG, Lila AM. Fibromyalgia in rheumatoid arthritis: features of pain syndrome, impact on disease activity and quality of life of patients. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):32-37. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-70122022-1-32-37]
25. Müllkoglul C, Ayhan FF. The impact of coexisting fibromyalgia syndrome on disease activity in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Mod Rheumatol*. 2021 Jul;31(4):827-833. doi: 10.1080/14397595.2020.1823069.
26. Gist AC, Guymer EK, Eades LE, et al. Fibromyalgia remains a significant burden in rheumatoid arthritis patients in Australia. *Int J Rheum Dis*. 2018 Mar;21(3):639-646. doi: 10.1111/1756-185X.13055.
27. Joharatnam N, McWilliams DF, Wilson D, et al. A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jan 20;17(1):11. doi: 10.1186/s13075-015-0525-5.
28. Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Jul 5;62(7):2360-2365. doi: 10.1093/rheumatology/keac671.
29. Teshar MS, Graham TB, Ting T, et al. Juvenile Fibromyalgia in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: Utility of the Pain and Symptom Assessment Tool. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Dec;74(12):2085-2090. doi: 10.1002/acr.24739.
30. Сантимо́в АВ. Психосоматические аспекты хронического болевого синдрома при ювенильном идиопатическом артрите. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2020.
[Santimov AV. Psychosomatic aspects of chronic pain syndrome in juvenile idiopathic arthritis. Autoref. diss. cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2020].
31. Каледа МИ, Арефьева АН, Никишина ИП. Мышечно-скелетные симптомы при системной красной волчанке с ювенильным дебютом. Современная ревматология. 2023;17(4):90-96.
[Kaleda MI, Arefieva AN, Nikishina IP. Musculoskeletal symptoms in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):90-96. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-90-96]
32. Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rua-Figueroa I, et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Nov-Dec;35(6):1047-1055.
33. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):1113-22. doi: 10.3899/jrheum.100594.
34. Corbitt K, Carlucci PM, Cohen B, et al. Clinical and Serologic Phenotyping and Damage Indices in Patients With Systemic Lupus Erythematosus With and Without Fibromyalgia. *ACR Open Rheumatol*. 2024 Apr;6(4):172-178. doi: 10.1002/acr2.11641. Epub 2024 Jan 9.
35. Elefante E, Tani C, Stagnaro C, et al. Articular involvement, steroid treatment and fibromyalgia are the main determinants of patient-physician discordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2020 Oct 14;22(1):241. doi: 10.1186/s13075-020-02334-5.
36. Donnelly C, Cunningham N, Jones JT, et al. Fatigue and depression predict reduced health-related quality of life in childhood-onset lupus. *Lupus*. 2018 Jan;27(1):124-133. doi: 10.1177/0961203317716317.
37. Jones JT, Cunningham N, Kashikar-Zuck S, Brunner HI. Pain, Fatigue, and Psychological Impact on Health-Related Quality of Life in Childhood-Onset Lupus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):73-80. doi: 10.1002/acr.22650.
38. Dubost JJ, Couderc M, Pereira B, et al. Concomitant fibromyalgia in primary Sjögren's syndrome in the French ASSESS cohort: comparison of the ACR 1990 and ACR 2016 criteria, FiRST questionnaire and physician's opinion. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Nov-Dec;39 Suppl 133(6):140-145. doi: 10.55563/clinexprheumatol/uxlsh3.
39. Choi BY, Oh HJ, Lee YJ, Song YW. Prevalence and clinical impact of fibromyalgia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Mar-Apr;34(2 Suppl 96):S9-13.
40. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, et al. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int*. 2014 Sep;34(9):1275-80. doi: 10.1007/s00296-014-2972-8.
41. Ayar K, Metin Ökmen B, Altan L, et al. The Frequency of Fibromyalgia and its Relationship With Disease Activity in Female Patients With Behcet's Disease: A Cross Sectional Study. *Arch Rheumatol*. 2020 Jan 8;35(3):401-408. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7729.
42. El-Rabbat MS, Mahmoud NK, Gheita TA. Clinical significance of fibromyalgia syndrome in different rheumatic diseases: Relation to disease activity and quality of life. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018 Sep-Oct;14(5):285-9. doi: 10.1016/j.reuma.2017.02.008.
43. Perrot S, Peixoto M, Dieude P, et al. Patient phenotypes in fibromyalgia comorbid with systemic sclerosis or rheumatoid arthritis: influence of diagnostic and screening tests. Screening with the FiRST questionnaire, diagnosis with the ACR 1990 and revised ACR 2010 criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 May-Jun;35 Suppl 105(3):35-42.
44. Costa SP, Lage LV, da Mota LM, de Carvalho JF. Fibromyalgia in primary antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Lupus*. 2011 Oct;20(11):1182-6. doi: 10.1177/0961203311411962.
45. Thune P. The coexistence of amypathic dermatomyositis and fibromyalgia. *Acta Derm Venereol*. 2000 Nov-Dec;80(6):453-4. doi: 10.1080/000155500300080453454.
46. Sambataro G, Orlandi M, Fagone E, et al. Myositis-Specific and Myositis-Associated Antibodies in Fibromyalgia Patients: A Pro-

- spective Study. *Biomedicines*. 2023 Feb 22;11(3):658. doi: 10.3390/biomedicines11030658.
47. Alibaz-Oner F, Can M, Ihan B, et al. Presence of fibromyalgia in patients with Takayasu's arteritis. *Intern Med*. 2013;52(24):2739-42. doi: 10.2169/internalmedicine.52.0848.
48. Hajj-Ali RA, Wilke WS, Calabrese LH, et al. Pilot study to assess the frequency of fibromyalgia, depression, and sleep disorders in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jun;63(6):827-33. doi: 10.1002/acr.20442.
49. Van Eeden C, Mohazab N, Redmond D, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and fibromyalgia: PR3-versus MPO-ANCA-associated vasculitis, an exploratory cross-sectional study. *Lancet Reg Health Am*. 2023 Feb 27;20:100460. doi: 10.1016/j.lana.2023.100460.
50. Alayli G, Durmus D, Ozkaya O, et al. Frequency of juvenile fibromyalgia syndrome in children with familial Mediterranean fever: effects on depression and quality of life. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Nov-Dec;29(6 Suppl 69):S127-32.
51. Karakus N, Yigit S, Inanir A, et al. Association between sequence variations of the Mediterranean fever gene and fibromyalgia syndrome in a cohort of Turkish patients. *Clin Chim Acta*. 2012 Dec 24;414:36-40. doi: 10.1016/j.cca.2012.07.019.
52. Ovrom EA, Mostert KA, Khakhkhar S, et al. A Comprehensive Review of the Genetic and Epigenetic Contributions to the Development of Fibromyalgia. *Biomedicines*. 2023 Apr 7;11(4):1119. doi: 10.3390/biomedicines11041119.
53. Polli A, Hendrix J, Ickmans K, et al. Genetic and epigenetic regulation of Catechol-O-methyltransferase in relation to inflammation in chronic fatigue syndrome and Fibromyalgia. *J Transl Med*. 2022 Oct 25;20(1):487. doi: 10.1186/s12967-022-03662-7.
54. Сантимов АВ, Гречаный СВ, Новик ГА. Близнецовый метод в изучении влияния генетических и семейных факторов на коморбидность хронической мышечно-скелетной боли, тревоги и депрессии у детей и подростков. Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2022;22(4):52-63. [Santimov AV, Grechanyi SV, Novik GA. The twin method in the study of the influence of genetic and family factors on the comorbidity of chronic musculoskeletal pain, anxiety and depression in children and adolescents. *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detei i podrostkov*. 2022;22(4):52-63. (In Russ.)].
55. Сантимов АВ, Гречаный СВ, Новик ГА. Нарушения психического здоровья у детей с ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2024; 62(1):109-117. [Santimov AV, Grechanyi SV, Novik GA. Mental disorders in children with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2024;62(1):109-117. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.03.2024/05.05.2024/13.05.2024

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.

Сантимов А.В. <https://orcid.org/0000-0003-4750-5623>
Гречаный С.В. <https://orcid.org/0000-0001-5967-4315>
Новик Г.А. <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

Локальная инъекционная терапия препаратами гиалуроновой кислоты: в центре внимания ревматологов и травматологов-ортопедов

Каратеев А.Е.

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

Гиалуроновая кислота (ГлК) – эффективное и безопасное средство для локальной инъекционной терапии (ЛИТ), которое широко используется в лечении остеоартрита (ОА) крупных суставов. Терапевтическое действие ГлК определяется как замещением смазочной функции естественного гиалуроната (вискосупплементация), что приводит к улучшению биомеханических параметров сустава, так и биологическими эффектами, которые развиваются при взаимодействии с клеточными рецепторами (CD44, RHAMM и др.), что обуславливает противовоспалительное, антиноцицептивное и анаболическое влияние ГлК.

Терапия ГлК имеет надежную доказательную базу. Согласно данным серии клинических исследований и метаанализов, ЛИТ ГлК при наблюдении в течение 12–24 нед уменьшает выраженность боли на 28–54%, улучшает функцию пораженного сустава на 9–32% по сравнению с исходным уровнем. Повторные курсы введения ГлК способны отдалить необходимость ортопедических операций. ГлК крайне редко вызывает серьезные неблагоприятные реакции, ее можно назначать пациентам с коморбидными заболеваниями. Применение ГлК для лечения ОА включено в российские и ряд зарубежных клинических рекомендаций (в частности, OARSI и ESCEO).

Новым направлением в ЛИТ ОА становится терапия комбинированными (гибридными) препаратами ГлК, содержащими высокомолекулярную (ВМ) и низкомолекулярную (НМ) фракции. В нашей стране появился новый препарат ГлК, представляющий собой стабилизированный высокоочищенный гидрогель, в составе которого 80% ВМ ГлК (молекулярная масса – 30 000 кДа) с поперечными «сшивками» BDDE (инновационная технология ECHA™) и 20% «несшитой» линейной ГлК (молекулярная масса – 1500 кДа). Данный продукт характеризуется весьма благоприятными реологическими параметрами, что обеспечивает, с одной стороны, длительное улучшение биомеханики пораженного сустава, а с другой – быстрое наступление биологических эффектов, уменьшение боли, воспаления и активизацию синтеза естественного гиалуроната.

Ключевые слова: остеоартрит; локальная инъекционная терапия; гиалуроновая кислота; эффективность; безопасность; комбинация высокомолекулярной и низкомолекулярной гиалуроновой кислоты.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Локальная инъекционная терапия препаратами гиалуроновой кислоты: в центре внимания ревматологов и травматологов-ортопедов. Современная ревматология. 2024;18(3):107–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-107-113

Local injection therapy with hyaluronic acid preparations: in focus of rheumatologists and orthopedic traumatologists

Karateev A.E.

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

Hyaluronic acid (HA) is an effective and safe medication for local injection therapy (LIT) widely used in the treatment of osteoarthritis (OA) of large joints. The therapeutic effect of HA is determined both by the replacement of the lubricating function of natural hyaluronate (viscosupplementation), which leads to an improvement in the biomechanical parameters of the joint, and by the biological effects that unfold when interacting with cellular receptors (CD44, RHAMM, etc.), resulting in an anti-inflammatory, anti-nociceptive and anabolic effect of HA.

HA therapy has a reliable evidence base. According to a number of clinical studies and meta-analyses, LIT with HA – reduces pain intensity by 28–54% and improves the function of the affected joint by 9–32% compared to baseline over a 12–24 week observation period. Repeated administration of HA can delay the need for orthopedic surgery. HA extremely rarely causes serious adverse events and can also be prescribed to patients with concomitant diseases. The use of HA for the treatment of OA is included in Russian and several foreign clinical guidelines (in particular OARSI and ESCEO).

A new direction in LIT for OA is therapy with combined (hybrid) HA preparations containing high molecular weight (HMW) and low molecular weight (LMW) fractions. A new HA preparation has appeared in our country, which is a stabilized, highly purified hydrogel containing 80% HMW HA (molecular weight – 30,000 kDa) with transverse "crosslinking" BDDE (innovative ECHA™ technology) and 20% "uncluttered" linear HA (molecular weight – 1500 kDa). This product is characterized by favorable rheological parameters, which guarantee a long-term improvement in the biomechanics of the affected joint and a rapid onset of biological effects, reduction in pain and inflammation and activation of the synthesis of natural hyaluronate.

Keywords: *osteoarthritis; local injection therapy; hyaluronic acid; efficiency; safety; a combination of high molecular weight and low molecular weight hyaluronic acid.*

Contact: *Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru*

For reference: *Karateev AE. Local injection therapy with hyaluronic acid preparations: in focus of rheumatologists and orthopedic traumatologists. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(3):107–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-107-113*

Препараты гиалуроновой кислоты (ГлК) являются одним из наиболее популярных средств для лечения остеоартрита (ОА) и несистемной патологии околосуставных мягких тканей (ПОМТ) [1–3]. Локальная инъекционная терапия (ЛИТ) с внутрисуставным (в/с) или околосуставным введением ГлК (являющаяся специфической обязанностью ревматологов и травматологов-ортопедов) чрезвычайно широко практикуется при лечении данных заболеваний [3]. Так, американские исследователи К.У. Zhu и соавт. [4], используя национальную базу данных Medicare, показали существенный рост числа назначений ГлК с 2012 по 2018 г. Если в 2012 г. в США было проведено 1 090 503 курса лечения ГлК (на сумму 290,1 млн долл.), то в 2018 г. – уже 1 209 489 (на сумму 325 млн долл.). Частоту использования ГлК в реальной практике демонстрирует масштабное когортное исследование «Инициатива ОА». Из 2150 пациентов с рентгенологически подтвержденным ОА, включенных в данный проект к 2017 г. и наблюдавшихся до 9 лет, 412 (19,2%) получали курсы ЛИТ. При этом 96 (23,3%) пациентам, которым был проведен хотя бы один курс ЛИТ, вводилась ГлК [5].

Опрос 117 хирургов-ортопедов США показал, что они применяют ЛИТ ГлК у 82,0% больных с ранней, у 82,8% – с развернутой и у 57,4% – с поздней стадией ОА [6]. Аналогично, по данным анкетирования 122 хирургов-ортопедов из ОАЭ и Иордании, 80% из них использовали ЛИТ ГлК, причем 66% считали этот метод лечения весьма эффективным [7]. При опросе 265 голландских хирургов-ортопедов и спортивных врачей выяснено, что среди респондентов, практиковавших «ортобиологические» подходы, 76% отдавали предпочтение ЛИТ ГлК [8].

ГлК: механизм действия

Введение экзогенной ГлК оказывает многоплановое позитивное воздействие на состояние пораженных суставов и околосуставных мягких тканей [3]. ГлК представляет собой гидрофобный полисахарид (гликозаминогликан), обладающий уникальными реологическими и биологическими свойствами. Одним из центральных механизмов терапевтического действия экзогенной синтетической ГлК является так называемая виско-supplementation (поддержание вязкости, упругости). Естественный гиалуронат, синтезируемый фибробластами, клетками синовиальной оболочки и хондроцитами, – важнейший компонент межклеточного матрикса хряща и связок, а также молекулярная основа синовиальной жидкости, определяющей вязкоэластические свойства структур скелетно-мышечной системы, их устойчивость к механическому стрессу и обеспечивающий благоприятное микроокружение для клеточных элементов. При ОА и ПОМТ вследствие вызванного хроническим воспалением некробиоза синовиальных фибробластов, хондроцитов и теноцитов происходит подавление синтеза естественного гиалуроната, а также ускорение его катаболизма, что приводит к снижению гидрофильных и реологических свойств синовиальной жидкости, суставного хряща и содержимого околосухозильного пространства [9–12].

Экзогенная ГлК обеспечивает временное восстановление утраченных физических свойств естественного гиалуроната, выступая в роли амортизатора нагрузок («протез синовиальной жидкости») и лубриканта для синовиальной оболочки и сухожилий. К сожалению, механическое действие ГлК не может продолжаться долго: фагоцитарная активность резидентных макрофагов синовии и выделяемые ими агрессивные ферменты разрушают экзогенный гиалуронат. Время деградации ГлК зависит от молекулярной массы конкретного препарата и наличия поперечных (cross-link) «сшивков» между цепочками макромолекул и колеблется от нескольких часов до 1–2 нед [9–12].

Однако клинический опыт показывает, что благоприятный эффект ГлК после в/с введения сохраняется существенно дольше, чем физическое «присутствие» данной макромолекулы в синовиальной жидкости. Это позволяет предполагать ряд биологических механизмов, обеспечивающих анаболическое, антиноцицептивное и противовоспалительное действие экзогенного гиалуроната [9, 10].

R.D. Altman и соавт. [13], которые изучали эффекты ГлК, отметили, что в мировой научной литературе среди статей, посвященных данной субстанции, лишь в 9,6% рассматривается ее механическое влияние, тогда как в 64,4% – хондропротективное действие, в 21,1% – усиление синтеза протеогликанов и в 20,2% – противовоспалительные свойства.

В настоящее время известно, что основные биологические эффекты ГлК реализуются при ее взаимодействии с мембранными рецепторами хондроцитов и синовиальных фибробластов CD44 и RНAММ (рецептор для опосредованной ГлК подвижности). Это приводит к подавлению экспрессии гена интерлейкина (ИЛ) 1 β , важнейшего индуктора воспалительной реакции, снижению синтеза агрессивных протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 2, 3, 9 и 13, ADAMTS 4/5 (дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами), опосредованному снижению синтеза циклооксигеназы 2, NO-синтетазы и продукции реактивных форм кислорода. Комплексное влияние ГлК подавляет воспалительную реакцию, препятствует некробиозу высокодифференцированных клеток сустава и связок, повышает их пролиферативный потенциал и анаболическую активность. Тем самым экзогенная ГлК стимулирует синтез эндогенных протеогликанов и образование естественного гиалуроната, что способствует восстановлению благоприятных условий внутренней среды структур скелетно-мышечной системы [9, 10, 13].

Для ГлК также описано взаимодействие с внутриклеточными молекулами адгезии (ICAM1), рецептором 1 ГлК эндотелия лимфатических сосудов (LYVE1), стимулированным фактором некроза опухоли геном 6 (TSG6), хрящевым гиалуронат-связывающим белком (GHAP), толл-подобными рецепторами (TLR4). Это определяет торможение внутриклеточных MAPK, ERK 1/2 и NF- κ B-опосредованных сигнальных путей, что обеспечивает противовоспалительное и антиноцицептивное действие ГлК. При этом происходит по-

давление синтеза ММП13, ИЛ6 и простагландина Е₂, оказывающих мощное провоспалительное действие и вызывающих сенситизацию периферических болевых рецепторов. ГЛК также тормозит активность потенциал-зависимых ионных каналов нервных окончаний ноцицептивной системы, снижая интенсивность болевой афферентации [9, 10, 13].

Считается, что имеется различие в терапевтическом действии препаратов ГЛК с различной молекулярной массой. Так, низкомолекулярные (НМ) препараты, содержащие субстанцию с массой от 500 кДа, в большей степени оказывают биологические эффекты, опосредованные взаимодействием с клеточными рецепторами. Препараты высокомолекулярной (ВМ) ГЛК (с массой субстанции более 2000 кДа), особенно с поперечными «сшивками», обладают более значимым механическим эффектом, выступая в роли истинного «протеза синовиальной жидкости». Хотя, конечно, по мере биодеградации и расщепления ВМ ГЛК на более мелкие фрагменты и эта субстанция приобретает способность оказывать биологическое действие [9–13].

Препараты ГЛК для лечения ОА: доказательная база

Эффективность ГЛК при ОА подтверждена в широкой серии хорошо организованных рандомизированных клинических исследований (РКИ), большого числа наблюдательных и открытых работ, а также метаанализов [3]. Весьма показательны данные, приведенные Е. Маheu и соавт. [14] в обзоре, посвященном перспективам применения ЛИТ ГЛК. В серии метаанализов РКИ, в которых изучалась эффективность этого средства при ОА, через 5–13 нед после курса ЛИТ ГЛК наблюдалось уменьшение боли на 28–54% и улучшение функции на 9–32% по сравнению с исходным уровнем.

Эффективность ГЛК подтверждена и в работе С. Соорег и соавт. [15], обобщивших результаты 15 метаанализов, в которых сравнивалось действие ГЛК и плацебо при ОА коленного сустава (КС). Было показано, что размер эффекта в отношении уменьшения боли и улучшения функции колеблется от 0,2 до 0,46. При этом наилучший результат после ЛИТ ГЛК отмечался в среднем через 8 нед (размер эффекта 0,46; 95% доверительный интервал, ДИ 0,28–0,65) и уменьшался спустя 24 нед (0,21; 95% ДИ 0,10–0,31).

По-видимому, разнородность данных в отношении эффективности ГЛК связана с различными свойствами используемых препаратов, в частности с молекулярной массой, наличием «сшивок» между макромолекулами, определяющих их большую стойкость к механическому стрессу и биодеградации, а также с технологией производства, позволяющей получать качественный однородный продукт. Так, в настоящее время имеются веские доказательства того, что препараты ВМ ГЛК обладают более высоким терапевтическим потенциалом по сравнению с НМ ГЛК. Например, в статье С.Д. Hummer и соавт. [16] на основании данных 14 РКИ (n=2796) было показано, что стандартизированное различие средних значений (СРС) при использовании ВМ ГЛК составляет -0,57 (95% ДИ от -1,04 до -0,11), т. е. соответствует хорошему клиническому эффекту. Абсолютное значение снижения интенсивности боли по WOMAC (шкала 0–100) достигало при лечении ВМ ГЛК -30,24 (95% ДИ от -42,35 до -18,37), НМ ГЛК -21,45 (95% ДИ от -32,83 до -10,35), плацебо (физиологический раствор) -15,59 (95% ДИ от -28,42 до -2,75). Таким образом, среднее различие эффекта ВМ ГЛК и плацебо равнялось 14,65 (динамика боли по WOMAC), что существенно

превышало минимальное клинически значимое улучшение, которое Американской академией хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS) определено как 8,3.

Эффективность ВМ ГЛК подтверждена в метаанализе 24 исследований [17]. В этой работе было показано, что в/с введение ВМ ГЛК (однократно или до 3 раз еженедельно) обеспечивало статистически значимое по сравнению с контролем различие в снижении индекса WOMAC боль, функция и скованность. СРС для этих показателей составило: -0,98 (95% ДИ от -1,50 до -0,46), -1,05 (95% ДИ от -1,28 до -0,83) и -1,07 (95% ДИ от -1,28 до -0,86) соответственно (p<0,001 во всех случаях).

Установлено, что регулярные повторные курсы ГЛК могут улучшить прогноз при ОА. Так, в масштабной работе R. Altman и соавт. [18] было проанализировано влияние данного средства на срок тотального эндопротезирования (ТЭ) КС у 182 022 пациентов. Суммарно ГЛК (более 1 курса) получили 50 349 (27,7%) пациентов. Было показано, что повторные курсы ГЛК существенно отодвигали необходимость операции: у пациентов, получавших ЛИТ ГЛК, средний период от установления диагноза ОА до ТЭ составил 484 дня, в то время как у пациентов, не использовавших ГЛК, — 112 дней (p<0,0001). Авторы отметили, что 5 курсов и более ГЛК в среднем откладывали проведение ТЭ КС на 3,6 года. Правда, это не нашло подтверждения в более позднем исследовании, основанном на анализе частоты ТЭ у 7 335 301 пациента с ОА КС в США (операция была проведена 6,0% из них) [19].

Кроме ОА КС, существует большой опыт применения ГЛК при ОА другой локализации. В частности, недавно был представлен консенсус Совета европейских экспертов по оценке терапевтического потенциала ГЛК при ОА КС, тазобедренного сустава (ТБС), суставов кистей и плечевого сустава. Эксперты пришли к общему мнению, что препараты ГЛК целесообразно применять не только при ОА КС, но и у больных ОА ТБС II, III стадий по Kellgren–Lawrence без смещения и асимметрии нижних конечностей с индексом массы тела <30 кг/м² [20].

Препараты ГЛК показали себя и как эффективное средство при ПОМТ. Так, в метаанализе 19 РКИ (n=1629) сравнивались результаты ЛИТ ГЛК и локальных инъекций плацебо при синдроме сдавления ротатора плеча (ССРП), эпикондилите, стенозирующем лигаментите, плантарном фасциите, тендините области голеностопного сустава [21]. Результат ЛИТ оказался лучше при активном лечении: СРС для уменьшения боли составило при наблюдении до 8 нед -2,48, до 12 нед -2,03, более 12 нед -3,57. Различие было статистически значимым при лечении ССРП. Эти данные подтверждают выводы авторов метаанализа 7 РКИ, в которых оценивались результаты ЛИТ ГЛК при тендините мышц ротаторов плеча [22].

Несмотря на обширную доказательную базу, у ряда экспертов терапевтический потенциал ГЛК вызывает сомнения [23–25]. В упомянутом выше обзоре С. Соорег и соавт. [15] указано, что только в 6 из 15 метаанализов, в которых изучалось действие ЛИТ ГЛК при ОА КС, результат применения этого средства рассматривался как однозначно позитивный. Вследствие продолжающейся дискуссии о терапевтической ценности препаратов ГЛК их использование не включено в последние рекомендации AOSS и ACR (American College of Rheumatology) по лечению ОА КС [26, 27].

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

Рекомендации EUROVISCO по применению надлежащей практики при первом назначении вискозупплементации у пациентов с ОА КС [42]
EUROVISCO (EUROpean VIScosupplementation COnsensus Group) guidelines for good practice when first initiating viscosupplementation in patients with knee OA [42]

№	Рекомендация	Сила рекомендации	Уровень консенсуса
1.	ВС следует рассматривать только при наличии симптомов	Сильная	Высокий
2.	ВС следует применять при сохранении симптомов >3 мес	Сильная	Высокий
3.	ВС может рассматриваться в качестве лечения первой линии, если пациент не желает принимать анальгетики или если последние противопоказаны	Умеренная	Низкий
4.	Рекомендуется оценить боль по ВАШ или ЧРШ, прежде чем принимать решение о применении ВС	Единогласно	
5.	Использование ВС может быть рассмотрено для пациентов с оценкой боли от 3 до 8 баллов по 11-балльной ЧРШ (0–10)	Сильная	Умеренный
6.	Стандартная рентгенограмма КС должна быть сделана до принятия решения о назначении ВС	Единогласно	
7.	Стандартная рентгенограмма КС должна быть выполнена менее чем за 12 мес до принятия решения об использовании ВС	Умеренная	Умеренный
8.	Если рентгенограмма в норме, диагноз ОА должен быть подтвержден с помощью МРТ или КТ	Единогласно	
9.	Классификация Kellgren–Lawrence является основной при принятии решения о проведении ВС	Сильная	Высокий
10.	Назначение ВС может быть рассмотрено для облегчения боли, улучшения функции и снижения потребности в НПВП	Единогласно	
11.	ВС не используется для лечения воспалительных проявлений ОА КС	Единогласно	
12.	Нет оснований для в/с инъекций ГК одновременно с ВС	Сильная	Высокий
13.	ВС может быть рекомендована как терапия первой линии у пациентов, имеющих противопоказания к приему НПВП или других анальгетиков	Единогласно	
14.	ВС может быть использована у пациентов с противопоказаниями к эндопротезированию	Единогласно	
15.	При наличии серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, желудочно-кишечные заболевания, почечная недостаточность и др.) ВС поможет избежать применения потенциально более опасных методов лечения (НПВП, ГК)	Единогласно	
16.	ВС может использоваться у пациентов, получающих антитромбоцитарные препараты, антагонисты витамина К и прямые ингибиторы фактора Ха или тромбина	Единогласно	
17.	После первого курса инъекций пациенты должны находиться под систематическим наблюдением для оценки эффективности примерно 6 мес	Сильная	Высокий

Примечание. ВС – вискозупплементация; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; КТ – компьютерная томография.

ЛИТ ГлК может рассматриваться как важный компонент мультимодальной модели ведения больных с ОА. Так, комбинация ГлК и препаратов с другим механизмом действия (в частности, нестероидных противовоспалительных препаратов, НПВП) способна повышать общую эффективность терапии. Это подтверждает недавно опубликованный метаанализ 9 исследований (n=2339), в которых анализировались результаты применения комбинации ГлК и целекоксиба [28]. Совместное использование этих препаратов обеспечивало более значимое снижение боли, чем монотерапия НПВП: СРС для снижения уровня боли (по ВАШ) составило -1,61 см (95% ДИ от -2,25 до -0,98; p<0,00001). Преимущество комбинированного лечения также было показано в отношении динамики индекса Лисхольма и риска развития лекарственных осложнений.

Принципиальное преимущество ГлК – благоприятный профиль безопасности и низкая частота серьезных неблагоприятных реакций (НР), что определяет возможность прове-

дения этого вида ЛИТ у пациентов с ОА старших возрастных групп, имеющих серьезную коморбидную патологию [29, 30].

Хорошую переносимость препаратов ГлК демонстрирует метаанализ 35 РКИ (n=8083) [31]. Сравнение числа НР при использовании ГлК и плацебо (физиологический раствор) показало, что их общая частота значимо не различалась и составила 42,4 и 39,7% (относительный риск, ОР 1,01; 95% ДИ 0,96–1,07; p=0,61), как и число серьезных НР – 1,8 и 1,2% (ОР 1,44; 95% ДИ 0,91–2,26; p=0,12) и эпизодов прерывания лечения из-за НР – 2,7 и 2,1% (ОР 1,37; 95% ДИ 0,97–1,93; p=0,08) соответственно. Правда, число локальных НР, среди которых не было серьезных и которые разрешались в течение нескольких дней, после использования ГлК было выше, чем при введении плацебо: соответственно 14,5 против 11,7% (ОР 1,21; 95% ДИ 1,07–1,36; p=0,003).

По данным K.L. Ong и соавт. [32], изучавших частоту НР после инъекций различных препаратов ГлК у 748 428 па-

циентов, выраженное воспаление/инфекционные осложнения в зависимости от используемого средства наблюдались в 0,001–0,002% случаев. Необходимость артрорентгенографии и удаления экссудата, а также в/с введения глюкокортикоидов (ГК) после инъекций ГЛК возникла у 2,2–2,6% пациентов.

Факторы, определяющие эффективность ЛИТ ГЛК

Есть мнение, что препараты ГЛК могут быть более эффективны у относительно молодых пациентов и на ранних стадиях ОА [30]. Так, J.P. Pelletier и соавт. [33] в когортном исследовании оценили результаты ЛИТ ГЛК у 310 пациентов с ОА КС и показали, что ответившие на эту терапию оказались моложе и имели менее выраженные структурные изменения суставов. По данным исследования P. Vincent и соавт. [34], включавшего 1117 пациентов с ОА КС, получавших ЛИТ ГЛК, отмечена статистически значимая зависимость результата (динамика индекса WOMAC) от рентгенологической стадии ОА по Kellgren–Lawrence: признаки явного суставного воспаления (синовит, остейт) ассоциировались с ухудшением результатов ЛИТ ГЛК. В работе N. Deseyne и соавт. [35] при воспалительных изменениях ТБС по данным магнитно-резонансной томографии (MPT, система оценки Hip Inflammation MRI Scoring System, HIMRISS) наблюдался менее значимый ответ на ЛИТ ГЛК. T. Congozic и соавт. [36], оценивавшие результаты применения ВМ ГЛК у 155 пациентов с ОА КС, показали, что выраженный суставной выпот ассоциируется с большой частотой неудачных результатов – 51,7% (при умеренном выпоте – лишь 6,7%). С.С. Wang и соавт. [37], изучавшие действие ЛИТ ГЛК в зависимости от выраженности суставного выпота у 137 пациентов с ОА, продемонстрировали однозначно негативное влияние синовита на динамику боли и индекса WOMAC.

Препараты ГЛК в отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению ОА

Целесообразность использования препаратов ГЛК в российской медицинской практике обозначена действующими рекомендациями Минздрава России 2021 г. Так, при ОА КС (гонартроз, ID: 667) «рекомендуется внутрисуставное введение протеза синовиальной жидкости на основе гиалуроната натрия для уменьшения боли и улучшения функции сустава при наличии инициативы со стороны пациента ... Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)» [38]. Сходная формулировка использована для рекомендаций по лечению ОА ТБС (коксартроз, ID 666): «Рекомендуется внутрисуставное введение протеза синовиальной жидкости гиалуроново́й кислоты для уменьшения боли и улучшения функции сустава при наличии инициативы со стороны пациента ... Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)» [39].

OARSI (Osteoarthritis Research Society International, 2019 г.) рекомендует проведение ЛИТ ГЛК при ОА КС: «Пациентам с ОА КС во всех группах было условно рекомендовано внутрисуставное применение ... гиалуроново́й кислоты». При этом отмечена возможность использования ЛИТ ГЛК у больных ОА с коморбидными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [40].

В клинических рекомендациях по лечению ОА КС ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteo-

porosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) 2019 г., в разделе «Шаг 2. Дополнительное фармакологическое лечение пациентов с сохраняющимися симптомами», указано: «Рабочая группа ESCO дает слабые рекомендации по применению внутрисуставной ГЛК у пациентов, имеющих противопоказания к приему НПВП или симптоматику, сохраняющуюся несмотря на прием НПВП» [41].

В консенсусе российских ревматологов и травматологов-ортопедов, принятом в 2023 г. [3], отводится важное место применению ГЛК при патологии скелетно-мышечной системы.

Недавно опубликованы рекомендации международной группы экспертов, представлявших Бельгию, Германию, Испанию, Италию, Турцию и Францию (EUROpean VIScosupplementation COnsensus Group, EUROVISCO), по применению ГЛК при ОА. Основными положениями этих рекомендаций было использование ГЛК при отсутствии выраженного синовита для снижения интенсивности умеренной и выраженной боли, улучшения функции, а также уменьшения потребности в НПВП. Было отмечено, что ЛИТ ГЛК может рассматриваться как средство первой линии при противопоказаниях к назначению НПВП и других анальгетиков (см. таблицу) [42].

Новые возможности терапии препаратами ГЛК

Как было отмечено выше, основные направления терапевтического влияния препаратов ГЛК с различной молекулярной массой могут различаться. Препараты ВМ ГЛК, особенно стабилизированные поперечными химическими «сшивками» (cross-link), обладают высокой пластичностью и гидрофильными свойствами, а также устойчивостью к ферментам (прежде всего, гиалуронидазе), что определяет их значительный потенциал для коррекции биомеханики сустава. НМ ГЛК – более текучая и менее стойкая субстанция, которая, однако, характеризуется быстрым биологическим эффектом, связанным с антиноцицептивным, противовоспалительным и анаболическим действием. Учитывая различия в механизме действия ВМ и НМ ГЛК, возникла идея совместить их преимущества в комбинированном препарате [43]. Эта идея была реализована в виде нового фармацевтического продукта – Картигиал Кросс¹. Этот препарат представляет собой гибридный (бифазный) комплекс ВМ и НМ ГЛК. При этом ВМ составляющая препарата (80% субстанции) – продукт с молекулярной массой 30 000 кДа, созданный с использованием инновационной технологии «равновесной сшивки» (Equilibrium Cross-linked Hyaluronic Acid, ЕСНАTM), позволяющей получить объемную полимерную сеть (гидрогель), максимально очищенную от продуктов химического синтеза. Важно отметить, что для «сшивания» исходных линейных молекул в данной технологии используется диглицидовый эфир 1,4-бутандиола (BDDE), поддерживающий высокую стабильность, превосходные вязкоэластические свойства и биологическую безопасность (отсутствие токсичных продуктов биодegradации) гидрогеля ГЛК. Второй компонент препарата (20% субстанции) является линейной, «несшитой» ГЛК с молекулярной массой до 1500 кДа. Введение НМ ГЛК не только обеспечивает быстрый биологический эффект комбинированного препарата, но и улучшает его реологические свойства (скольжение), способствуя более аккуратному распределению продукта в полости сустава и повышению его вязкоэластических характеристик [44–47].

¹Maxigen Biotech Inc. (Тайвань).

Применение гибридных препаратов ГЛК, содержащих ВМ и НМ компоненты, – новое направление лечения ОА. Так, М. Domžalski и А. Migliore [43] недавно представили обзор, посвященный преимуществам данных средств. В этой работе приводятся материалы 11 исследований (включавших от 12 до 692 пациентов), в которых комбинированные препараты ВМ и НМ ГЛК применялись при ОА различной локализации: КС, ТБС, плечевого и трапециометакарпального (I запястно-пястного) суставов. В целом новое средство показало достоверные преимущества в сравнении с плацебо и монопрепаратами ВМ ГЛК в отношении скорости наступления клинического эффекта, улучшения функции и качества жизни при наблюдении от 3 до 6 мес после в/с инъекции.

Заключение

Препараты ГЛК – эффективное и безопасное средство

для лечения ОА крупных суставов. Имеющаяся доказательная база позволяет говорить о целесообразности назначения ГЛК всем больным ОА в случае выраженной боли при движении, которая сохраняется, несмотря на использование немедикаментозных методов, НПВП и симптоматических средств замедленного действия. Начинать лечение ГЛК следует на ранних стадиях ОА и проводить повторные курсы ЛИТ через 6–12 мес. Не следует применять ЛИТ ГЛК при наличии выраженных воспалительных изменений, поскольку в этом случае эффективность терапии будет ниже, а риск развития локальных НР – выше.

Появление в арсенале практикующего врача комбинированных препаратов ВМ и НМ ГЛК (Картигиал Кросс), способных оказывать быстрое биологическое и выраженное механическое (вискосупплементация) действие, расширяет возможности терапии ОА крупных суставов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таски́на ЕА и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). Терапия. 2023;(1):7-22. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Clinical recommendations (draft) on the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis for primary care specialists (internists, general practitioners). *Terapiya*. 2023;(1):7-22. (In Russ.)].
2. Алексе́ева ЛИ, Таски́на ЕА, Каше́варова 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, clinic, diagnosis, treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
3. Ли́ла АМ, Загоро́дний НВ, Кара́теев АЕ и др. Локальная инъекционная терапия в комплексном лечении болезненной 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
4. Zhu KY, Acuca AJ, Samuel LT, et al. Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis: Has Utilization Among Medicare Beneficiaries Changed Between 2012 and 2018? *J Bone Joint Surg Am*. 2022 May 18;104(10):e43. doi: 10.2106/JBJS.21.00832. Epub 2021 Dec 13.
5. Liu SH, Dube CE, Driban JB, et al. Patterns of intra-articular injection use after initiation of treatment in patients with knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Oct;25(10):1607-1614. doi: 10.1016/j.joca.2017.05.023. Epub 2017 Jun 13.
6. Rosen J, Avram V, Fierlinger A, et al. Clinicians' Perspectives on the Use of Intra-Articular Hyaluronic Acid as a Treatment for Knee Osteoarthritis: A North American, Multidisciplinary Survey. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2016 Feb 21;9:21-7. doi: 10.4137/CMAMD.S34496.
7. Alnasser S, AlHussain F, Asiri H, et al. Orthopedic Surgeons' Views of Hyaluronic Acid Formulations in the Management of Knee Osteoarthritis: A Questionnaire-Based Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Sep 19;57(9):990. doi: 10.3390/medicina57090990.
8. De Graeff JJ, van den Bekerom MPJ, van Meer BL, Zijl JAC; Dutch Arthroscopy Society. Orthobiologics and hyaluronic acid usage in the Netherlands: an electronic survey of 265 orthopaedic surgeons and sports physicians. *J Exp Orthop*. 2021 Aug 19;8(1):66. doi: 10.1186/s40634-021-00380-9.
9. Pereira H, Sousa DA, Cunha A, et al. Hyaluronic Acid. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1059:137-153. doi: 10.1007/978-3-319-76735-2_6.
10. Oliva F, Marsilio E, Asparago G, et al. The Impact of Hyaluronic Acid on Tendon Physiology and Its Clinical Application in Tendinopathies. *Cells*. 2021 Nov 9;10(11):3081. doi: 10.3390/cells10113081.
11. Li C, Cao Z, Li W, et al. A review on the wide range applications of hyaluronic acid as a promising rejuvenating biomacromolecule in the treatments of bone related diseases. *Int J Biol Macromol*. 2020 Dec 15;165(Pt A):1264-1275. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.255. Epub 2020 Oct 8.
12. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci*. 2019 Jun 25;6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192. eCollection 2019.
13. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
14. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S28-33. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.008. Epub 2015 Dec 2.
15. Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Sep;69(9):1287-1296. doi: 10.1002/acr.23204. Epub 2017 Aug 8.
16. Hummer CD, Angst F, Ngai W, et al. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Oct 23;21(1):702. doi: 10.1186/s12891-020-03729-w.
17. De Lucia O, Jerosch J, Yoon S, et al. One-year efficacy and safety of single or one to three weekly injections of hylan G-F 20 for knee osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021 Jun;40(6):2133-2142. doi: 10.1007/s10067-020-05477-7. Epub 2020 Oct 27.
18. Altman R, Lim S, Steen RG, Dasa V. Hyaluronic Acid Injections Are Associated with Delay of Total Knee Replacement Surgery in Patients with Knee Osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *PLoS One*. 2015 Dec 22;10(12):e0145776. doi: 10.1371/journal.pone.0145776.
19. Molloy IB, Holte AJ, Zhao Y, et al. The Effect of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections and Payer Coverage on Total Knee Arthroplasty Procedures: Evidence From Large US Claims Database. *Arthroplast Today*. 2022 Dec 30;19:101080. doi: 10.1016/j.artd.2022.101080. eCollection 2023 Feb.
20. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Systematic Literature Review and Expert Opinion for the Use of Viscosupplementation with Hyaluronic Acid in Different Localizations of Osteoarthritis. *Orthop Res Rev*. 2021 Dec 2;13:255-273. doi: 10.2147/ORR.S336185. eCollection 2021.
21. Khan M, Shanmugaraj A, Prada C, et al. The Role of Hyaluronic Acid for Soft Tissue

- Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Health*. 2023 Jan-Feb;15(1):86-96. doi: 10.1177/19417381211073316. Epub 2022 Feb 3.
22. Osti L, Buda M, Buono AD, et al. Clinical evidence in the treatment of rotator cuff tears with hyaluronic acid. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016 Feb 13;5(4):270-5. doi: 10.11138/mltj/2015.5.4.270. eCollection 2015 Oct-Dec.
23. Cohen SA, Brophy RH, Chen AF, et al. Public Interest in Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis in the United States and Europe: An International Google Trends Analysis. *Arthroplast Today*. 2022 Nov 2;18:157-162. doi: 10.1016/j.artd.2022.09.003. eCollection 2022 Dec.
24. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Dec 16;97(24):2047-60. doi: 10.2106/JBJS.N.00743.
25. Printz JO, Lee JJ, Kneseck M, Urquhart AG. Conflict of interest in the assessment of hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: an updated systematic review. *J Arthroplasty*. 2013 Sep;28(8 Suppl):30-33.e1. doi:10.1016/j.arth.2013.05.034. Epub 2013 Jul 24.
26. Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL, et al; American Academy of Orthopaedic Surgeons. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Oct 16;95(20):1885-6. doi: 10.2106/00004623-201310160-00010.
27. 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.
28. Zeng M, Wu Z, Liang J, Gong A. Efficacy and safety of sodium hyaluronate combined with celecoxib for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2024 Mar;47(3):1331-1338. doi: 10.1016/j.asjsur.2023.11.077. Epub 2023 Nov 25.
29. Honvo G, Reginster JY, Rannou F, et al. Safety of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):101-127. doi: 10.1007/s40266-019-00657-w.
30. Migliore A, Paoletta M, Moretti A, et al. The perspectives of intra-articular therapy in the management of osteoarthritis. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020 Sep;17(9):1213-1226. doi: 10.1080/17425247.2020.1783234. Epub 2020 Jun 22.
31. Miller LE, Bhattacharyya S, Parrish WR, et al. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage*. 2021 Dec;13(1_suppl):351S-363S. doi: 10.1177/1947603519888783.
32. Ong KL, Runa M, Xiao Z, et al. Severe Acute Localized Reactions Following Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections in Knee Osteoarthritis. *Cartilage*. 2021 Dec;13(1_suppl):1474S-1486S. doi: 10.1177/1947603520905113. Epub 2020 Feb 17.
33. Pelletier JP, Raynaud JP, Abram F, et al. Exploring determinants predicting response to intra-articular hyaluronic acid treatment in symptomatic knee osteoarthritis: 9-year follow-up data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2018 Mar 1;20(1):40. doi: 10.1186/s13075-018-1538-7.
34. Vincent P, Lucas de Couville T, Thomas T. Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Postmarket, Open-Label, Long-Term Historical Control Study with Analysis Detailed per Krellgren-Lawrence Radiologic Osteoarthritis Scale Grade. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020 Feb 26;92:100575. doi: 10.1016/j.curtheres.2020.100575. eCollection 2020.
35. Deseyne N, Conrozier T, Lellouche H, et al. Hip Inflammation MRI Scoring System (HIMRISS) to predict response to hyaluronic acid injection in hip osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018 Jul;85(4):475-480. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.08.004. Epub 2017 Sep 8.
36. Conrozier T, Mathieu P, Schott AM, et al. Factors predicting long-term efficacy of Hyalan GF-20 viscosupplementation in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2003 Mar;70(2):128-33. doi: 10.1016/s1297-319x(03)00005-8.
37. Wang CC, Wang CT, Tsai KL, et al. Effect of ultrasound-detected synovitis on therapeutic efficacy of hyaluronic acid injection for symptomatic knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4486-4494. doi: 10.1093/rheumatology/keab020.
38. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gonartroz-utv-minzdravom-rossii/>
39. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-koksartroz-utv-minzdravom-rossii/>
40. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
41. 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.
42. Conrozier T, Diracoglu D, Monfort J, et al. EUROVISCO Good Practice Recommendations for a First Viscosupplementation in Patients with Knee Osteoarthritis. *Cartilage*. 2023 Jun;14(2):125-135. doi: 10.1177/19476035221138958. Epub 2022 Nov 28.
43. Domzalski M, Migliore A. A Review of the Clinical Effectiveness and Safety of Hybrid Cooperative Complexes in Intra-articular Viscosupplementation. *Rheumatol Ther*. 2022 Aug;9(4):957-974. doi: 10.1007/s40744-022-00450-z. Epub 2022 May 3.
44. Faivre J, Pigweh AI, Iehl J, et al. Crosslinking hyaluronic acid soft-tissue fillers: current status and perspectives from an industrial point of view. *Expert Rev Med Devices*. 2021 Dec;18(12):1175-1187. doi: 10.1080/17434440.2021.2014320. Epub 2022 Jan 10.
45. Maiz-Fernandez S, Perez-Alvarez L, Ruiz-Rubio L, et al. Synthesis and Characterization of Covalently Crosslinked pH-Responsive Hyaluronic Acid Nanogels: Effect of Synthesis Parameters. *Polymers (Basel)*. 2019 Apr 24;11(4):742. doi: 10.3390/polym11040742.
46. Guarise C, Barbera C, Pavan M, et al. HA-based dermal filler: downstream process comparison, impurity quantitation by validated HPLC-MS analysis, and in vivo residence time study. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2019 Jul-Sep;17(3):2280800019867075. doi: 10.1177/2280800019867075.
47. Xue Y, Chen H, Xu C, et al. Synthesis of hyaluronic acid hydrogels by crosslinking the mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid and low-molecular-weight hyaluronic acid with 1,4-butanediol diglycidyl ether. *RSC Adv*. 2020 Feb 18;10(12):7206-7213. doi: 10.1039/c9ra09271d.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.04.2024/21.05.2024/25.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «ПАНБИО ФАРМ». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article is sponsored by PBF. The conflict of interests did not affect the results of the study. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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

Битва стратегий: диеты против медикаментозной терапии при подагре

Желябина О.В., Елисеев М.С., Лиля А.М

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

Наилучший результат в контроле над подагрой дает комбинация диеты и медикаментозного лечения. Уратснижающая терапия, включая прием фебуксостата, демонстрирует более высокую эффективность и удобство в применении по сравнению с диетой в отношении достижения и удержания целевого уровня мочевой кислоты (МК) у пациентов с подагрой. Фебуксостат, ингибитор ксантиноксидазы, способствует уменьшению уровня МК в крови путем блокирования ее образования. Это позволяет предотвратить отложение кристаллов урата в суставах и тканях, снизить частоту и тяжесть подагрических приступов. В то же время диета с ограничением пуриновых продуктов также может оказывать определенное влияние на уровень МК. Диета может улучшить результаты медикаментозного лечения, снижая потребность в препаратах и минимизируя риск нежелательных явлений. Тем не менее без адекватной лекарственной терапии диета не принесет желаемых результатов. Поэтому фебуксостат остается предпочтительным вариантом уратснижающей терапии при подагре, особенно учитывая его доказанную эффективность у таких пациентов.

Ключевые слова: подагра; диета; мочевая кислота; фебуксостат.

Контакты: Ольга Владимировна Желябина; olga-sheliabina@mail.ru

Для ссылки: Желябина ОВ, Елисеев МС, Лиля АМ. Битва стратегий: диеты против медикаментозной терапии при подагре. Современная ревматология. 2024;18(3):114–121. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-114-121

Battle of the strategies: diet versus drug therapy for gout *Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Lila A.M.*

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

The best results in combating gout are achieved through a combination of diet and drug therapy. Urate-lowering therapy, which includes febuxostat, has been shown to be more effective and convenient than diet when it comes to achieving and maintaining target uric acid (UA) levels in gout patients. Febuxostat, a xanthine oxidase inhibitor, helps to reduce UA levels in the blood by blocking its formation. This helps prevent the deposition of urate crystals in joints and tissues and reduces the frequency and severity of gout attacks. At the same time, a diet of low purine foods may also have some effect on UA levels. Diet can improve the results of drug treatment by reducing the need for medications and minimizing the risk of side effects. However, without adequate drug therapy, diet will not produce the desired results. Therefore, febuxostat remains the preferred urate-lowering treatment option for gout, especially given its proven efficacy in these patients.

Keywords: gout; diet; uric acid; febuxostat.

Contact: Olga Vladimirovna Zhelyabina; olga-sheliabina@mail.ru

For reference: Zhelyabina OV, Eliseev MS, Lila AM. Battle of the strategies: diet versus drug therapy for gout. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):114–121. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-114-121

Подагра характеризуется отложением кристаллов уратов в суставах, других органах и тканях и проявляется в первую очередь болезненными приступами артрита, а основной ее причиной является гиперурикемия (ГУ). Распространенность подагры в разных популяциях варьируется от <1 до 6,8% и в последние десятилетия непрерывно растет, что может быть связано с увеличением продолжительности жизни и частоты обменных нарушений, которые способствуют развитию ГУ, прежде всего ожирения [1], а также с изменением образа жизни и диетических привычек [2]. Помимо поражения суставов, подагра является фактором риска множества иных обменных нарушений и заболеваний и ассоциируется с высокой сердечно-сосудистой и общей смертностью [3].

Мочевая кислота (МК), избыточное количество которой приводит к развитию ГУ, является конечным продуктом об-

мена пуринов (аденина, гуанина, ксантина, гипоксантина). При этом выработка МК связана с катаболизмом как собственных, так и поступающих в организм с продуктами питания пуриновых нуклеотидов. Пурины, входящие в состав таких продуктов, как мясо, морепродукты, алкоголь, сахаросодержащие напитки и некоторые овощи, являются основными источниками МК в пище, поэтому соблюдение диеты может оказать значимое влияние на ее уровень в организме [4].

Западная традиция питания, характерная для индустриально развитых стран, включает высокое употребление красного мяса, переработанных продуктов, насыщенных жиров, сахара и соли. Чрезмерное употребление этих ингредиентов увеличивает синтез МК и ее концентрацию в крови. Переработанные продукты содержат высокие уровни насыщенных жиров, соли и добавленного сахара. Эти компоненты спо-

способствуют увеличению массы тела и нарушению метаболизма, что, в свою очередь, повышает уровень МК. Исследования показывают, что при западной диете риск развития подагры увеличивается на 42% по сравнению с более здоровым питанием. В отличие от западной диеты, другие диетические подходы в основном оказывают положительное влияние на уровень МК [5].

Стратегия лечения подагры основана на коррекции ГУ с помощью приема уратснижающих препаратов, а также использовании диеты как одного из компонентов терапии. Тем не менее до последнего времени основой диетических рекомендаций при подагре было исключительно ограничение пуриносодержащих продуктов. Этот подход оправдал себя лишь отчасти. Во-первых, снижение уровня МК при низкопуриновой диете весьма скромное – максимум 30–60 мкмоль/л, что явно недостаточно для адекватной коррекции ГУ. Во-вторых, хотя роль отдельных пищевых продуктов в генезе подагры доказана, она, вероятно, сильно преувеличена [6].

В связи с этим представляется актуальным изучение возможности применения у пациентов с подагрой различных диет, наиболее известные из которых рассмотрены в данной статье.

Средиземноморская диета

Средиземноморская диета основана на традициях питания жителей Средиземноморья (Италии, Франции, Греции, Испании и др.). Этой пищевой стратегии посвящено множество исследований, направленных на понимание ее влияния на здоровье человека. Принципы этой диеты были сформулированы в 1960-х годах, когда ученые заинтересовались низким уровнем сердечно-сосудистых заболеваний у жителей средиземноморского региона. Влияние средиземноморской диеты на здоровье связано со сбалансированным содержанием основных макро- и микронутриентов и высоким уровнем биологически активных соединений, таких как полифенолы, каротиноиды и витамины. Эта диета характеризуется употреблением большого количества овощей, фруктов, цельнозерновых продуктов, бобовых, орехов, семян, оливкового масла как основного источника жира, а также умеренным употреблением рыбы, птицы, молочных продуктов и вина (обычно во время еды) [7].

Согласно проведенным исследованиям, средиземноморская диета ассоциируется с пониженным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, уменьшением уровня общего холестерина и сахара в крови, а также артериального давления (АД). Недавние метаанализы также указывают на связь этой диеты со снижением риска развития ожирения, сахарного диабета (СД) 2-го типа и некоторых видов рака. Средиземноморская диета богата мононенасыщенными жирными кислотами, полифенолами и антиоксидантами, которые оказывают выраженное противовоспалительное действие. Оливковое масло, ключевой компонент диеты, содержит олеокантал – вещество с противовоспалительными свойствами, схожими с таковыми ибупрофена. Антиоксиданты (витамины С и Е), флавоноиды в составе фруктов и овощей уменьшают окислительный стресс и воспаление в организме [8].

Средиземноморская диета может способствовать снижению уровня МК в крови. Механизм этого воздействия заключается в улучшении почечной функции и уменьшении

инсулинорезистентности (ИР), что усиливает экскрецию МК. Также важную роль играет низкое содержание пуринов в большинстве растительных продуктов, рекомендуемых этой диетой. Средиземноморская диета является эффективным подходом к лечению подагры также благодаря богатому составу антиоксидантов, полифенолов и здоровых жиров. Она не только помогает снизить уровень МК, но и обладает общим противовоспалительным эффектом, что делает ее идеальным выбором для долгосрочного контроля заболевания и улучшения качества жизни пациентов [9].

Однако средиземноморская диета имеет ограничения. Например, она может быть дорогой и недоступной для некоторых групп населения. Кроме того, уровень употребления оливкового масла и рыбы может значительно отличаться в разных культурах, что затрудняет универсальное применение этой диеты. Несмотря на множество преимуществ, средиземноморская диета не идеальна для всех пациентов с подагрой, особенно если они уже имеют серьезные почечные нарушения или другие метаболические изменения. Как и любая диета, она должна быть адаптирована к индивидуальным особенностям пациента с учетом анамнеза и текущего состояния здоровья.

Тем не менее средиземноморская диета остается одной из самых изученных и рекомендуемых для общественного здоровья, и ее принципы могут быть успешно интегрированы в различные диетические рекомендации, направленные на поддержание здоровья и профилактику хронических заболеваний [10].

Низкоуглеводные диеты

В начале XIX в. французский врач Жан Антельм Бриья-Саварен в знаменитом трактате «Физиология вкуса» описал диету, ограничивающую углеводы для лечения ожирения. Это стало одним из первых научных подходов, связывающих углеводы с массой тела. Низкоуглеводные диеты получили дальнейшее развитие и распространение в 1920-х годах, когда до широкого внедрения инсулина они использовались для лечения СД. Это привело к пониманию, что ограничение углеводов способствует контролю уровня сахара в крови при СД. В 1972 г. Роберт Аткинс опубликовал книгу «Диетическая революция доктора Аткинса», в которой предложил методику с ограничением углеводов для снижения веса. Эта диета вызвала большой общественный резонанс и стала чрезвычайно популярной [11].

Хотя все низкоуглеводные диеты основаны на сокращении употребления углеводов, не существует четкого консенсуса относительно того, что считать низкоуглеводной диетой. В пище содержится три макронутриента: углеводы (4 ккал/г), жир (9 ккал/г) и белок (4 ккал/г). Уровень углеводов рассчитывается как процент от ежедневного употребления макронутриентов или от общей суточной пищевой нагрузки. D. Ornish [12] предлагает следующую градацию диет в зависимости от суточного количества углеводов: с очень низким содержанием углеводов – <10%, или от 20 до 50 г/день; низкоуглеводные – <26%, или <130 г/день; умеренно-углеводные – от 26 до 44% и высокоуглеводные – ≥45%.

Современные низкоуглеводные диеты включают несколько подходов:

– диета Аткинса предусматривает строгий контроль количества углеводов на начальном этапе с последующим их постепенным введением;

– кетогенная диета ограничивает углеводы до минимума, заставляя организм перейти в состояние кетоза, используя жиры в качестве основного источника энергии;

– палеодиета (диета охотников-собирателей) рекомендует продукты, которыми питались наши предки (рыба, мясо и птица предпочтительно травяного откорма, овощи, фрукты, корневища и орехи), и исключает современные обработанные продукты и сахар.

Основной механизм действия низкоуглеводных диет сводится к переключению главного источника энергии с углеводов на жиры. Это вызывает образование кетонов, которые используются в качестве альтернативного топлива для клеток, способствуя снижению аппетита, уровня инсулина и улучшению тканевой чувствительности к инсулину [13]. Низкоуглеводные диеты могут повышать уровень МК из-за увеличенного употребления пуринов, содержащихся в белковых продуктах, и конкуренции кетонов с МК за их выведение почками, что усиливает риск обострений подагры [14]. В то же время такие диеты позволяют добиться снижения веса, коррекции метаболических нарушений в рамках метаболического синдрома (МС), возможны также противовоспалительные эффекты и модификация окислительного стресса.

Существуют значительные противопоказания к соблюдению низкоуглеводной диеты, включая инсулинозависимый СД, некоторые сердечно-сосудистые заболевания, беременность, почечную недостаточность и нарушения пищевого поведения. Несмотря на популярность и потенциальные преимущества, низкоуглеводная диета требует тщательного подхода и профессионального руководства для минимизации рисков и увеличения пользы, особенно при наличии хронических заболеваний или особых состояний здоровья [15].

Вопрос, может ли эта диета быть полезной при подагре и в целом, остается открытым.

Диета с низким содержанием пуринов (та самая диета № 6 по Певзнеру)

Диета с низким содержанием пуринов – набор диетических рекомендаций, основанных на клинических исследованиях и опыте врачей, направленных на снижение уровня МК при подагре и других заболеваниях, связанных с высоким уровнем МК. Поскольку с момента появления диеты прошло примерно 100 лет, соблюдение ее в первоначальном виде затруднительно – за это время изменились рацион питания, доступность продуктов и т. д.

Идея уменьшения содержания пуринов в пище для коррекции нарушений, связанных с подагрой и другими заболеваниями, при которых наблюдается высокий уровень МК, имеет древние корни. В течение столетий использовались различные диеты, чтобы снизить риск обострений подагры. Однако первые официальные рекомендации, касающиеся ограничения пуринов в пище, были разработаны в XX в., когда начали активно изучать связь между питанием и подагрой [16].

Диета с низким содержанием пуринов основана на уменьшении употребления продуктов с высоким уровнем пуринов, таких как мясо, рыба, морепродукты и некоторые виды овощей (например, шпинат, грибы). Основная цель диеты – уменьшить поступление пуринов из пищи, что, в свою очередь, снижает уровень МК и вероятность образования кристаллов уратов. Низкопуриновая диета также может включать увеличение употребления воды и некоторых продуктов,

которые помогают растворять МК, например фруктов, богатых витамином С [17].

Важно отметить, что диета с низким содержанием пуринов обычно используется в сочетании с другими методами лечения, такими как лекарственная терапия и изменение образа жизни. Пациенты, придерживающиеся этой диеты, должны находиться под наблюдением врача или диетолога [18].

Употребление пуринов (>3 г в течение 2 дней по сравнению с <1 г за тот же период) почти пятикратно увеличивало вероятность обострения подагры. Однако даже самая строгая низкопуриновая диета, как правило, *не способна снизить уровень МК* настолько, чтобы стать альтернативой медикаментозному лечению. Хотя диета с низким содержанием пуринов может быть эффективной, она требует строгого соблюдения и может быть неполноценной с точки зрения питательных веществ, если не проводится адекватная замена исключенных продуктов. Ограничения в диете могут привести к недостаточному употреблению белка, что особенно важно для пожилых людей и людей с определенными нарушениями здоровья [17].

Низкопуриновая диета может быть серьезной психологической проблемой для пациентов. Строгое ограничение продуктов с высоким содержанием пуринов может тяжело переноситься людьми, привыкшими к разнообразному и полноценному питанию. Понимание этих психологических аспектов важно для эффективного лечения. Представляется интересным, но не бесспорным решение экспертного комитета ACR (American College of Rheumatology) по лечению подагры, в соответствии с которым употребление богатых пуринами продуктов не рекомендуется лишь условно [19]. Авторы подчеркивают, что диета приведет только к незначительному изменению концентрации МК, в то же время диетические факторы могут служить триггерами обострения артрита.

Врачи и диетологи должны оказывать поддержку пациентам, находящимся на низкопуриновой диете, помогая им находить замену запрещенных продуктов и разрабатывая планы питания, которые учитывают их индивидуальные предпочтения и потребности. Это может повысить приверженность пациентов лечению и улучшить состояние их здоровья в целом [20]. Следует также помнить, что при обсуждении с пациентом диетических рекомендаций, нельзя обвинять его в «неправильном образе жизни».

Вегетарианская диета

История вегетарианской диеты охватывает века и континенты, она представляет собой уникальную культурную и религиозную практику, которая играла значительную роль в развитии человеческой цивилизации. Вегетарианская диета исключает употребление мяса и часто других продуктов животного происхождения, таких как рыба, птица и иногда молочные продукты или яйца. Эта диета акцентирует внимание на растительной пище, включая овощи, фрукты, бобовые, орехи, семена и цельнозерновые продукты, что делает ее потенциально полезной для контроля уровня МК. Растительные диеты могут воздействовать на несколько путей патогенеза подагры (снижение уровня МК и противовоспалительный эффект), одновременно корректируя кардиометаболические нарушения у таких пациентов [21]. Вегетарианская диета богата клетчаткой, антиоксидантами и фитонутриентами, которые могут уменьшить воспаление. Рас-

тительные продукты, за исключением бобовых и шпината, обычно содержат меньше пуринов. Вегетарианцы чаще имеют более низкий уровень МК и меньший риск развития подагры, но некоторые данные указывают на необходимость дальнейших исследований для подтверждения долгосрочной эффективности и безопасности вегетарианской диеты при подагре. В одном из исследований, проведенном у тайваньских вегетарианцев, было установлено, что у мужчин, придерживающихся лактоовегетарианской диеты (разрешены молочные продукты и яйца), уровень МК составлял 6,05 мг/дл, у веганов (запрещены любые животные продукты) — 6,19 мг/дл, а у невегетарианцев — 6,32 мг/дл, у женщин — соответственно 4,92; 4,96 и 5,11 мг/дл. Вегетарианцы имели на 39% меньший риск развития подагры, чем невегетарианцы (отношение рисков 0,61; 95% доверительный интервал, ДИ 0,41–0,88). В другом метаанализе, который включал 19 проспективных когортных и поперечных исследований, было показано, что красное мясо и морепродукты повышают риск ГУ и подагры (относительный риск, ОР 1,29 и 1,31 соответственно), тогда как соевые и молочные продукты связаны с более низким риском (ОР 0,85 и 0,56 соответственно) [22, 23].

Вегетарианская диета требует тщательного планирования, чтобы избежать недостатка некоторых питательных веществ, таких как витамин В₁₂, железо, цинк и омега-3 жирные кислоты, которые традиционно поступают с продуктами животного происхождения. Недостаточно разнообразный рацион может привести к монотонности питания и снижению мотивации пациента к длительному соблюдению диеты. В целом вегетарианская диета представляет собой перспективный инструмент лечения подагры, но для достижения оптимальных результатов необходимо учитывать все ее плюсы и минусы [24].

Диета, богатая клетчаткой

Роль клетчатки в поддержании здоровья человека начали изучать только в последние десятилетия. Растворимая клетчатка, например, помогает снизить уровень холестерина в крови и контролировать уровень сахара, что способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и СД. Нерастворимая клетчатка улучшает перистальтику кишечника и процесс пищеварения, а также предотвращает запор и поддерживает здоровый вес. Клетчатка играет важную роль не только в нормализации пищеварения, но и в контроле уровня сахара в крови и улучшении общего метаболизма [25].

Диета, богатая клетчаткой, акцентирует внимание на увеличении употребления цельнозерновых продуктов, фруктов, овощей, бобовых, орехов и семян. Такая диета может снизить уровень МК за счет подавления ее продукции и улучшения выведения. Исследования показывают, что повышенное употребление клетчатки ассоциируется с более низким уровнем МК в крови и способствует предотвращению приступов подагры. Также клетчатка снижает уровень инсулина в крови, что может уменьшить ИР, наличие которой ухудшает экскрецию и усиливает выработку МК [26].

При переходе на диету, богатую клетчаткой, необходимо учитывать потенциальные побочные эффекты, такие как вздутие, газы и изменения стула. Поэтому важно увеличивать употребление клетчатки постепенно, чтобы дать организму время адаптироваться [27]. При соблюдении данной диеты

важно избегать недостатка других необходимых питательных веществ и минимизировать пищевой дискомфорт. Рекомендуется консультация диетолога или лечащего врача для индивидуальной адаптации диеты под потребности и состояние здоровья пациента.

Безглютеновая диета

Безглютеновая диета исключает все продукты, содержащие глютен, — белок, который находится в пшенице, ячмене и ржи. Первоначально она разрабатывалась и применялась для лечения целиакии или глютеновой непереносимости, но с течением времени ее стали использовать и для улучшения общего состояния здоровья и контроля различных воспалительных заболеваний, в том числе подагры. Исключение из рациона глютена приводит к подавлению как местного, так и системного субклинического воспаления, связанного с усилением проницаемости кишечника под действием этого белка, улучшению функции кишечника [28]. Хотя прямая связь между глютеном и уровнем МК не установлена, при его исключении предполагается увеличение выведения МК кишечником и снижение частоты приступов артрита при подагре.

Данные о воздействии безглютеновой диеты на уровень МК ограничены, так как большинство исследований фокусируются на ее эффектах при целиакии или глютеновой непереносимости. Однако ее позитивное влияние на общее воспаление и здоровье кишечника может способствовать улучшению метаболизма и выведению токсинов, включая МК [29].

Безглютеновую диету сложно соблюдать, поскольку безглютеновые продукты часто стоят дороже их глютеновых аналогов. Несмотря на популярность диеты, исключение глютена не гарантирует снижения уровня МК и вряд ли окажет значительное благоприятное воздействие на подагру без сочетания с другими диетическими рекомендациями.

Диета, богатая омега-3 жирными кислотами

Ключевыми источниками омега-3 являются морские продукты, такие как лосось, сельдь и макрель. Они богаты эйкозапентаеновой (ЕРА) и докозагексаеновой (DHA) кислотами, формами омега-3, которые считаются наиболее активными и полезными для здоровья. Однако растительные источники омега-3, такие как льняное семя, семена чиа и конопляное масло, также содержат α -линоленовую кислоту (ALA), которая может быть преобразована в ЕРА и DHA в организме [30].

Современные исследования подчеркивают важность омега-3 для здоровья сердца, мозга и кожи, а также для поддержания иммунной системы и подавления воспаления. Омега-3 жирные кислоты уменьшают уровень воспалительных цитокинов в организме и, соответственно, общую активность воспаления. Кроме того, омега-3 жирные кислоты способствуют улучшению выведения МК почками, хотя этот механизм требует дополнительных исследований. Роль омега-3 жирных кислот в контроле уровня МК и подагры изучается. В нескольких исследованиях показано, что омега-3 благодаря их противовоспалительному воздействию уменьшают частоту приступов подагры, хотя снижение самого уровня МК не столь выражено [31].

Основным риском диеты, богатой омега-3, является потенциальное увеличение употребления пуринов, особенно при включении в рацион большого количества некоторых

видов рыбы. Поэтому содержание рыбы в рационе должно быть сбалансировано за счет других источников омега-3, таких как растительные масла и орехи, чтобы избежать возможного увеличения уровня МК. Диета, богатая омега-3 жирными кислотами, обладающими противовоспалительными свойствами, может быть полезной для контроля симптомов подагры. Однако важно соблюдать умеренность, особенно в отношении высокопуриновых продуктов [32].

DASH

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – система питания, разработанная специально для контроля АД и предотвращения артериальной гипертензии (АГ). В начале 1990-х годов Национальный институт сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) США начал программу исследований, которая называлась DASH. Целями этой программы были изучение влияния питания на АД и разработка диеты, которая могла бы снизить риск АГ. Первоначально исследования в рамках программы DASH были основаны на наблюдениях за питанием людей с АГ и его воздействием на их здоровье. Это позволило выявить определенные пищевые компоненты и модели потребления, которые помогают снизить АД [5].

На основе полученных результатов исследователи разработали специальную диету, которая включала фрукты, овощи, нежирные молочные продукты, орехи, зерновые и бобовые. Отказ от избытка соли также был одним из ключевых пунктов этой диеты. В 1997 г. были опубликованы первые результаты клинического исследования по программе DASH, которые показали значительное снижение АД у ее участников. Этот успех привлек внимание медицинского сообщества и общественности. DASH была признана эффективным инструментом для контроля АГ и поддержания здоровья сердечно-сосудистой системы [33].

DASH богата клетчаткой, калием и магнием, содержит небольшие количества насыщенных жиров и холестерина. Она помогает улучшить метаболические процессы и уменьшить воспаление. Ограничение употребления пуринов, которых много в красном мясе и некоторых морепродуктах, играет ключевую роль в снижении уровня МК. Соблюдение DASH может уменьшить уровень МК на 0,35–1,29 мг/дл. При этом риск развития подагры снижается пропорционально приверженности DASH, что наиболее отчетливо проявляется при сравнении с обычной западной диетой [35].

DASH считается безопасной и эффективной для большинства людей, однако при заболеваниях почек может потребоваться адаптировать ее для контроля потребления калия и фосфора. DASH предлагает комплексный подход для коррекции нарушений, связанных с подагрой, способствующий не только снижению уровня МК, но и улучшению общего здоровья. На сегодняшний день это один из наиболее перспективных вариантов диеты для пациентов с подагрой, большинство из которых имеют АГ и сердечно-сосудистые заболевания [34].

Интервальное голодание (ИГ)

Издавна люди интуитивно прибегали к периодическому голоданию или ограничению употребления пищи из-за различных обстоятельств, включая доступность пищи и религиозные обряды. В начале XX в. в некоторых исследованиях обсуждалась потенциальная польза интервального поста

для здоровья, но эта идея не получила широкого распространения из-за отсутствия доказательных данных и поддержки.

ИГ может способствовать снижению веса, улучшению метаболизма, уменьшению воспаления, повышению чувствительности к инсулину и даже улучшению функции мозга. Это подход к питанию, при котором периоды приема пищи чередуются с периодами голодания. Существует несколько вариантов этой диеты: 16/8 (16 ч голодания и 8 ч, когда разрешен прием пищи); ежедневное уменьшение калорийности на определенный процент и диета 5:2, при которой 2 дня в неделю калорийность существенно снижается. Такое питание способствует переходу организма на использование жиров в качестве основного источника энергии вместо глюкозы, что приводит к улучшению метаболизма, снижению ИР, массы тела и, как следствие, уровня МК в крови. Исследования показывают, что ИГ сопровождается средней потерей массы тела на 7% и снижением уровня МК на 8%. Однако на начальном этапе ИГ наблюдается временное увеличение уровня МК (на 12%), связанное с катаболизмом пуринов. Данных о конкретном влиянии ИГ на подагру, уровень МК и ИР недостаточно, требуются дополнительные исследования для подтверждения этих эффектов [35].

Скандинавская диета

Скандинавская диета, также известная как Nordic diet, основывается на продуктах, традиционных для стран Северной Европы (Швеции, Дании, Норвегии, Финляндии и Исландии). Хотя скандинавская диета не столь широко известна, как, например, средиземноморская, ее принципы основаны на пищевых привычках скандинавских народов, которые веками приспособились к суровым климатическим условиям. Диета была впервые описана A. Olsen и соавт. в 2011 г. [36].

Основные принципы скандинавской диеты включают употребление большого количества морепродуктов (рыба, креветки, мидии и др.), которые богаты полиненасыщенными жирными кислотами омега-3. Кроме того, скандинавская диета допускает умеренное употребление молочных продуктов, например йогурта и сыра, а также овощей, фруктов и ягод, которые обогащают рацион витаминами, минералами и антиоксидантами. Важными компонентами скандинавской диеты являются также зерновые продукты, включая ржаной и овсяный хлеб, различные виды круп, а, кроме того, рапсовое масло вместо оливкового [37].

Антиоксиданты и клетчатка снижают активность воспаления, могут улучшать липидный профиль и оптимизировать концентрацию сахара в крови. Высокое содержание омега-3 жирных кислот, особенно в морской рыбе, способствует уменьшению уровня воспалительных маркеров в организме, что потенциально может позитивно повлиять на интенсивность и частоту приступов подагры. Также важно отметить, что рапсовое масло содержит ALA, которая помогает уменьшить выраженность воспаления в суставах [38].

Скандинавская диета может привести к умеренному снижению уровня МК за счет здорового баланса питательных веществ, поддержания оптимального веса и в целом здорового метаболизма. Она считается безопасной и сбалансированной, но, как и любая диета с высоким употреблением морепродуктов, требует внимания к возможному содержанию в некоторых видах рыбы тяжелых металлов, таких как ртуть.

Скандинавская диета напоминает по структуре средиземноморскую, она оказывает благотворное влияние на концентрации маркеров воспаления (СРБ, антагониста рецептора интерлейкина 1, катепсина S), а также подавляет экспрессию генов, связанных с воспалением, в жировой ткани [39].

Пациентам с подагрой, особенно имеющим проблемы с почками, следует проконсультироваться с врачом перед внесением значительных изменений в свой рацион.

Сравнение эффективности диетических рекомендаций и лекарственной терапии для контроля подагры

Хотя концентрация МК в сыворотке крови является результатом сложного взаимодействия между немодифицируемыми (наследственность, пол, возраст) и модифицируемыми (масса тела и образ жизни) факторами, диета и содержание пуринов играют здесь определенную роль [40]. В литературе недостаточны данные о влиянии различных диет на концентрацию МК в сыворотке, особенно в интервенционных исследованиях, в которых в большинстве случаев не оценивался этот параметр. При этом в современных исследованиях в области питания и здоровья все больше внимания уделяется целостным диетам и моделям питания, а не отдельным продуктам или питательным веществам [41].

До 60-х годов XX в. лечение подагры сводилось к назначению противовоспалительных препаратов для симптоматического облегчения боли и воспаления, а также диеты с ограничением пуриновых продуктов. Это позволяло лишь на время смягчать проявления болезни, но не устраняло ее основную причину — высокий уровень МК в крови.

Прогресс в лечении подагры связан с появлением аллопуринола, ингибитора ксантиноксидазы, фермента, который участвует в процессе превращения гипоксантина и ксантина в МК. Его прием позволяет снижать уровень МК в крови, что ведет к уменьшению образования и отложения кристаллов уратов в суставах и тканях. Однако эффективность аллопуринола не всегда достаточна [42].

Ситуация заметно изменилась с появлением фебуксостата — современного селективного ингибитора ксантиноксидазы, который эффективно снижает уровень МК. На фоне терапии фебуксостатом практически у 90% пациентов с подагрой удается достигать целевого уровня МК в крови и удерживать его, в том числе при сниженной функции почек [43, 44]. Применение фебуксостата также уменьшает вероятность развития СД 2-го типа [45].

Тем не менее диету при подагре не стоит списывать со счетов. Так, многие варианты диет могут доказанно снижать уровень МК, частоту приступов артрита и риск развития подагры. Кроме того, соблюдение диетических принципов, прежде всего, таких как DASH и средиземноморская диета, может способствовать коррекции целого комплекса обменных нарушений, АД, снизить вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. В этом отношении они рекомендованы большей части пациентов с подагрой. В то же время необходимость строгого соблюдения диет и связанные с ними ограничения могут затруднить их долгосрочное использование. Одна диета, без лекарственной поддержки, скорее всего, не позволит достичь целевого уровня МК и предотвратить прогрессирование заболевания. Наилучший результат в контроле над подагрой достигается при комбинации диеты и медикаментозной терапии. Диета может существенно улучшить результаты медикаментозного лечения, снижая потребность в препаратах и минимизируя риск неблагоприятных явлений.

Заключение

Таким образом, для оптимального контроля подагры рекомендуется интегрированный подход, который включает как адекватное лекарственное лечение, так и диету. Важно индивидуально подходить к каждому пациенту, учитывая анамнез, текущее состояние и образ жизни. Сотрудничество пациента с врачом, а также, при возможности, с диетологом, поможет выбрать наиболее эффективный и безопасный план лечения.

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

- Safiri S, Kolahi AA, Cross M, et al. Prevalence, Incidence, and Years Lived With Disability Due to Gout and Its Attributable Risk Factors for 195 Countries and Territories 1990–2017: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Nov;72(11):1916–1927. doi: 10.1002/art.41404.
- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul;16(7):380–390. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1. Epub 2020 Jun 15.
- Amiri F, Kolahi AA, Nejadghaderi SA, et al. The Burden of Gout and Its Attributable Risk Factors in the Middle East and North Africa Region, 1990 to 2019. *J Rheumatol.* 2023 Jan;50(1):107–116. doi: 10.3899/jrheum.220425. Epub 2022 Sep 1.
- Wang J, Chen S, Zhao J, et al. Association between nutrient patterns and hyperuricemia: mediation analysis involving obesity indicators in the NHANES. *BMC Public Health.* 2022 Oct 28;22(1):1981. doi: 10.1186/s12889-022-14357-5.
- Rai SK, Fung TT, Lu N, et al. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ.* 2017 May 9;357:j1794. doi: 10.1136/bmj.j1794.
- Yu KH, Chen DY, Chen JH, et al. Management of gout and hyperuricemia: Multidisciplinary consensus in Taiwan. *Int J Rheum Dis.* 2018 Apr;21(4):772–787. doi: 10.1111/1756-185X.13266. Epub 2018 Jan 24.
- Kiani AK, Medori MC, Bonetti G, et al. Modern vision of the Mediterranean diet. *J Prev Med Hyg.* 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E36–E43. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh.2022.63.2S3.2745.
- Yokose C, McCormick N, Rai SK, et al. Effects of Low-Fat, Mediterranean, or Low-Carbohydrate Weight Loss Diets on Serum Urate and Cardiometabolic Risk Factors: A Secondary Analysis of the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT). *Diabetes Care.* 2020 Nov;43(11):2812–2820. doi: 10.2337/dc20-1002. Epub 2020 Sep 2.
- Kontogianni MD, Chrysoshoou C, Panagiotakos DB, et al. Adherence to the Mediterranean diet and serum uric acid: the ATTICA study. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(6):442–9. doi: 10.3109/03009742.2012.679964. Epub 2012 Jul 24.
- Godos J, Scazzina F, Paterno Castello C, et al. Underrated aspects of a true Mediterranean diet: understanding traditional features for worldwide application of a "Planeteranean" diet. *J Transl Med.* 2024 Mar 21;22(1):294. doi: 10.1186/s12967-024-05095-w.
- Bravata DM, Sanders L, Huang J, et al. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA.* 2003 Apr 9;289(14):1837–50. doi: 10.1001/jama.289.14.1837.
- Ornish D. Was Dr Atkins right? *J Am Diet Assoc.* 2004 Apr;104(4):537–42. doi: 10.1016/j.jada.2004.02.006.
- Belanger MJ, Wee CC, Mukamal KJ, et al.

- Effects of dietary macronutrients on serum urate: results from the OmniHeart trial. *Am J Clin Nutr.* 2021 Jun 1;113(6):1593-1599. doi: 10.1093/ajcn/nqaa424.
14. Athinarayanan SJ, Roberts CGP, Vangala C, et al. The case for a ketogenic diet in the management of kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2024 Apr 27;12(2):e004101. doi: 10.1136/bmjdr-2024-004101.
15. Atkins RC, Ornish D, Wadden T. Low-carb, low-fat diet gurus face off. Interview by Joan Stephenson. *JAMA.* 2003 Apr 9;289(14):1767-8, 1773. doi: 10.1001/jama.289.14.1767.
16. Zhang Y, Chen C, Choi H, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1448-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201215. Epub 2012 May 30.
17. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):283-9. doi: 10.1002/art.20761.
18. Wolfram G, Colling M. Gesamtpuringehalt in ausgewählten Lebensmitteln. *Z Ernährungswiss.* 1987 Dec;26(4):205-13. doi: 10.1007/BF02023808.
19. Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):129-133. [Eliseev MS. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya.* 2021;59(2):129-133. (In Russ.)].
20. Yokose C, McCormick N, Choi HK. Dietary and Lifestyle-Centered Approach in Gout Care and Prevention. *Curr Rheumatol Rep.* 2021 Jul 1;23(7):51. doi: 10.1007/s11926-021-01020-y.
21. Hargreaves SM, Raposo A, Saraiva A, Zandonadi RP. Vegetarian Diet: An Overview through the Perspective of Quality of Life Domains. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr 12;18(8):4067. doi: 10.3390/ijerph18084067.
22. Chiu THT, Liu CH, Chang CC, et al. Vegetarian diet and risk of gout in two separate prospective cohort studies. *Clin Nutr.* 2020 Mar;39(3):837-844. doi: 10.1016/j.clnu.2019.03.016. Epub 2019 Mar 27.
23. Yen YF, Lai YJ, Hsu LF, et al. Association between vegetarian diet and gouty arthritis: A retrospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023 Oct;33(10):1923-1931. doi: 10.1016/j.numecd.2023.04.008. Epub 2023 Apr 17.
24. Parker HW, Vadiveloo MK. Diet quality of vegetarian diets compared with nonvegetarian diets: a systematic review. *Nutr Rev.* 2019 Mar 1;77(3):144-160. doi: 10.1093/nutrit/nuy067.
25. Mueller NT, Zhang M, Juraschek SP, et al. Effects of high-fiber diets enriched with carbohydrate, protein, or unsaturated fat on circulating short chain fatty acids: results from the OmniHeart randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2020 Mar 1;111(3):545-554. doi: 10.1093/ajcn/nqz322.
26. Елисеев МС, Барскова ВГ. Метаболический синдром при подагре. Вестник Российской академии медицинских наук. 2008;(6):29-32. [Eliseev MS, Barskova VG. Metabolic syndrome in gout. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2008;(6):29-32. (In Russ.)].
27. Rodriguez CI, Isobe K, Martiny JBH. Short-term dietary fiber interventions produce consistent gut microbiome responses across studies. *Res Sq [Preprint].* 2023 Aug 25:rs.3.rs-3283675. doi: 10.21203/rs.3.rs-3283675/v1.
28. Palmieri B, Vadalà M, Laurino C. Gluten-free diet in non-celiac patients: beliefs, truths, advantages and disadvantages. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2019 Jun;65(2):153-162. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02519-9. Epub 2018 Dec 14.
29. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients.* 2019 Jan 15;11(1):170. doi: 10.3390/nu11010170.
30. Hou T, Dai H, Wang Q, et al. Dissecting the causal effect between gut microbiota, DHA, and urate metabolism: A large-scale bidirectional Mendelian randomization. *Front Immunol.* 2023 Mar 30;14:1148591. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148591. eCollection 2023.
31. Abhishhek A, Valdes AM, Doherty M. Low omega-3 fatty acid levels associate with frequent gout attacks: a case control study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):784-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208767. Epub 2015 Dec 29.
32. Saito H, Toyoda Y, Takada T, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Inhibit the Function of Human URAT1, a Renal Urate Re-Absorber. *Nutrients.* 2020 May 29;12(6):1601. doi: 10.3390/nu12061601.
33. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997 Apr 17;336(16):1117-24. doi: 10.1056/NEJM199704173361601.
34. Bevis M, Blagojevic-Bucknall M, Mallen C, et al. Comorbidity clusters in people with gout: an observational cohort study with linked medical record review. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Aug 1;57(8):1358-1363. doi: 10.1093/rheumatology/key096.
35. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Goutzourelas N, et al. Influence of Long-Term Fasting on Blood Redox Status in Humans. *Antioxidants (Basel).* 2020 Jun 6;9(6):496. doi: 10.3390/antiox9060496.
36. Olsen A, Egeberg R, Halkjær J, et al. Healthy aspects of the Nordic diet are related to lower total mortality. *J Nutr.* 2011 Apr 1;141(4):639-44. doi: 10.3945/jn.110.131375. Epub 2011 Feb 23.
37. Berild A, Holven KB, Ulven SM. Recommended Nordic diet and risk markers for cardiovascular disease. *Anbefalt nordisk kosthold* og risikomarkører for hjerte- og karsykdom. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2017 May 23;137(10):721-726. doi: 10.4045/tidsskr.16.0243. eCollection 2017 May.
38. Ramezani-Jolfaie N, Mohammadi M, Salehi-Abarogouei A. The effect of healthy Nordic diet on cardio-metabolic markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Eur J Nutr.* 2019 Sep;58(6):2159-2174. doi: 10.1007/s00394-018-1804-0. Epub 2018 Aug 20.
39. Meltzer HM, Brantsæter AL, Trolle E, et al. Environmental Sustainability Perspectives of the Nordic Diet. *Nutrients.* 2019 Sep 18;11(9):2248. doi: 10.3390/nu11092248.
40. Eckenstaler R, Benndorf RA. The Role of ABCG2 in the Pathogenesis of Primary Hyperuricemia and Gout-An Update. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 22;22(13):6678. doi: 10.3390/ijms22136678.
41. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Jun;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
42. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.
43. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Влияние фебуксостата на вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и почечную функцию у пациентов с подагрой: результаты проспективного наблюдательного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2023;19(29):16-21. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. The effect of febuxostat on the probability of achieving the target serum uric acid level and renal function in patients with gout: the results of a prospective observational study. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2023;19(29):16-21. (In Russ.)].
44. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2022;6(3):140-147. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Tkhakokov MM. Efficacy of febuxostat in patients with gout depending on renal function. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie.* 2022;6(3):140-147. (In Russ.)].
45. Елисеев МС, Желябина ОВ. Уратснижающая терапия и риск развития сахарно-

го диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты перспективного исследования). Современная ревматология. 2023; 17(5):73-78.

[Eliseev MS, Zhelyabina OV. Urate-lowering therapy and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in patients with gout (results of a prospective study). *Sovremennaya Revmato-*

logiya = Modern Rheumatology Journal. 2023;17(5):73-78. (In Russ.)].
doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-73-78.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.03.2024/15.05.2024/18.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями» №1021051403074-2.

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

The article was prepared within the framework of the basic scientific topic “Development of an interdisciplinary personalized model of care for patients with autoinflammatory degenerative diseases” №1021051403074-2.

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

Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

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

Точка зрения на применение анифролумаба у больных системной красной волчанкой с недостаточной эффективностью стандартной терапии в реальной клинической практике.

Комментарии российских экспертов

Асеева Е.А.¹, Соловьев С.К.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}, 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

Системная красная волчанка (СКВ) – гетерогенное аутоиммунное заболевание, характеризующееся непредсказуемыми обострениями и исходом. Многие пациенты с СКВ, получающие стандартную терапию (СТ), не могут достичь рекомендуемой цели лечения – ремиссии или низкой активности заболевания (Lupus Low Disease Activity State, LLDAS). В настоящее время сохраняется высокий уровень неудовлетворенности СТ СКВ, особенно длительным лечением глюкокортикоидами и иммунодепрессантами. Недавно одобренный препарат, антагонист рецептора интерферона I типа, анифролумаб (АФМ), может стать перспективным у пациентов с СКВ с недостаточным ответом на СТ. Исследования эффективности АФМ III фазы продемонстрировали более высокую частоту достижения ремиссии и низкой активности LLDAS у пациентов, получавших АФМ по сравнению с плацебо.

В настоящей публикации представлены комментарии российских экспертов к статье Y. Tanaka «Точка зрения на применение анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой с недостаточной эффективностью стандартной терапии в реальной клинической практике» («Viewpoint on anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus and a high unmet need in clinical practice»).

Ключевые слова: системная красная волчанка; стандартная терапия; анифролумаб.

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

Для ссылки: Асеева ЕА, Соловьев СК, Решетняк ТМ, Ли́ла АМ. Точка зрения на применение анифролумаба у больных системной красной волчанкой с недостаточной эффективностью стандартной терапии в реальной клинической практике. Комментарии российских экспертов. Современная ревматология. 2024;18(3):122–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-122-127

Position on the use of anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus with insufficient efficacy of standard therapy in real-life clinical practice.

Comments from Russian experts

Aseeva E.A.¹, Soloviev S.K.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Lila A.M.^{1,2}

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

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

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous autoimmune disease characterized by unpredictable exacerbations and outcome. Many SLE patients receiving standard therapy (ST) do not achieve the recommended treatment goal of remission or Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). Currently, there is still great dissatisfaction with ST in SLE, especially with long-term treatment with glucocorticoids and immunosuppressants. The recently approved type I interferon receptor antagonist anifrolumab (AFM) may be promising in SLE patients who do not respond adequately to ST. Phase III efficacy studies of AFM have demonstrated higher remission rate and lower LLDAS activity in patients treated with AFM compared to placebo.

This publication contains comments from Russian experts on the article by Y. Tanaka “Viewpoint on anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus and a high unmet need in clinical practice”.

Keywords: systemic lupus erythematosus; standard therapy; anifrolumab.

Contact: Elena Aleksandrovna Aseeva; eaasseeva@mail.ru

For reference: Aseeva EA, Soloviev SK, Reshetnyak TM, Lila AM. Position on the use of anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus with insufficient efficacy of standard therapy in real-life clinical practice. Comments from Russian experts. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(3):122–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-122-127

В 2023 г. вышла статья Y. Tanaka [1], в которой представлена точка зрения автора на показания к применению анифролумаба (АФМ) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) в реальной клинической практике. Ниже мы приводим адаптированный перевод данной статьи с комментариями российских экспертов-ревматологов.

СКВ представляет собой хроническое гетерогенное аутоиммунное заболевание с непредсказуемым течением и исходом [1, 2]. Около 5 млн человек во всем мире страдают той или иной формой волчанки, причем примерно в 70% случаев наблюдается поражение жизненно важных органов [3]. СКВ сложно диагностировать и лечить, главным образом из-за гетерогенности клинических симптомов и рецидивирующе-ремиттирующего течения [4, 5]. Примерно у 30–50% пациентов с СКВ в первые 5 лет после установления диагноза развивается необратимое повреждение органов (НПО), что может быть связано с обострением заболевания или лечением глюкокортикоидами (ГК), которые вызывают долговременную токсичность, ассоциированную с увеличением смертности [6, 7].

Комментарии. По данным недавно проведенного в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им В.А. Насоновой) исследования, у 35% пациентов в Российской Федерации верификация диагноза СКВ после появления ее первых признаков занимает ≥ 2 года из-за их неспецифичности, особенно при хроническом течении заболевания. В клинической картине чаще преобладает поражение суставов (88%), кожи и слизистых оболочек (61%), волчаночный нефрит (ВН) встречается в 48% случаев, серозит и гематологические нарушения — в 39%, поражение нервной системы — в 15%. У 77% больных наблюдается рецидивирующе-ремиттирующее течение СКВ, когда период относительного спокойствия и низкой активности (Lupus Low Disease Activity State, LLDAS) сменяется обострением. У 56% из 400 обследованных пациентов выявлены различные НПО: катаракта — у 27%, поражение костно-мышечной системы — у 24% (в результате развития остеопороза, асептических некрозов и артропатии Жаку), поражение сердечно-сосудистой системы — у 19% (в основном за счет вовлечения клапанного аппарата сердца, развития стенокардии, инфаркта миокарда и кардиомиопатии). Реже регистрировались сахарный диабет (4%), ранняя менопауза (4%) и венозные тромбозы (12%) [8].

Стандартная терапия (СТ) при СКВ включает широкий спектр иммунодепрессантов (ИД) и ГК, которые являются основой лечения обострений; однако ГК, даже в низких дозах, вызывают повышение риска повреждения органов [9, 10]. Кроме того, примерно у трети пациентов с активной СКВ наблюдается недостаточный ответ на лечение [11, 12].

Комментарии. Действительно, в реальной клинической практике значимая роль все еще отводится использованию ГК. Причем нередко применяются дозы, не соответствующие активности заболевания. В структуре НПО в нашем исследовании преобладали изменения, связанные с длительным приемом ГК или их высокими дозами. Повышение дозы ГК в дебюте заболевания (особенно >40 мг/сут в пересчете на преднизолон) и увеличение длительности их использования сопровождалось повышением индекса повреждения (ИП) [8].

Чрезвычайно важное клиническое значение имеет достижение низкой поддерживающей дозы ГК или их отмена

[9]. Актуальной целью лечения пациентов с СКВ в последнее время является контроль заболевания без повышения дозы ГК [11, 12]. Для лечения СКВ зарегистрированы только два генно-инженерных биологических препарата (ГИБП) — белимумаб (БЛМ) и АФМ. Рекомендации по лечению СКВ включают использование БЛМ, но пока не предлагают назначать недавно одобренный АФМ [12].

Комментарии. Статья была опубликована автором до выхода в свет новых рекомендаций EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2023 г. по ведению пациентов с СКВ. Согласно им, АФМ показан пациентам, не отвечающим на лечение гидроксихлорохином (ГКХ, в виде монотерапии или в сочетании с ГК), или пациентам, которые не могут уменьшить дозу ГК ниже уровня, приемлемого для постоянного применения (Ia/A) в качестве терапии первой линии при СКВ с обширным поражением кожи и выраженным полиартритом. АФМ в качестве дополнительной терапии при высокой степени активности предлагается использовать главным образом при выраженных изменениях кожи [10].

Рекомендации EULAR 2019 г. по лечению СКВ направлены на достижение ремиссии, купирование симптомов заболевания, профилактику НПО и улучшение качества жизни при применении минимальной дозы ГК [7, 11, 12]. В настоящее время существует множество определений ремиссии СКВ [13]. Наиболее приемлемой и широко используемой является дефиниция ремиссии СКВ DORIS (Definition of Remission in systemic lupus erythematosus) [13]. Полная ремиссия должна быть конечной целью лечения СКВ, и она достижима, но встречается нечасто. Ключевой промежуточной и первой достижимой целью терапии в этих случаях является LLDAS [14, 15]. LLDAS характеризуется уменьшением частоты обострений СКВ и накопления повреждений, а также улучшением показателей качества жизни, связанного со здоровьем [16, 17]. Около 25% пациентов с СКВ не могут достичь LLDAS, получая только СТ, что позволяет предположить неадекватный контроль заболевания и плохие конечные результаты [17].

Комментарии. Ремиссия при СКВ — очень амбициозная цель в curaции пациентов, как и полная отмена ГК. В условиях Российской Федерации, с ее географическим простором и ограниченным количеством ревматологов на местах, она редко осуществима. Тем не менее достижение ремиссии СКВ или LLDAS должно быть целью терапии у каждого пациента с СКВ. Мы крайне редко можем добиться низкой активности заболевания без обострений на длительный период (от года и более) без применения ГИБП.

АМФ при СКВ

Терапия ГИБП обеспечивает новый терапевтический выбор для пациентов с СКВ. Хотя этиология СКВ до конца неясна, активация интерферона (ИФН) типа I — ключевое звено иммунопатогенеза СКВ, и у большинства пациентов с СКВ наблюдается гиперэкспрессия генов, индуцированных ИФН типа I [5]. АФМ представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, специфически воздействующее на α -субъединицу рецептора ИФН типа I и тем самым блокирующее всю передачу сигналов ИФН типа I, которая является главным фактором иммунной дисрегуляции

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ / RECOMMENDATIONS OF THE EXPERTS

и воспаления при СКВ [18–23]. На основе результатов фазы 2b MUSE и исследований фазы III TULIP-1 и TULIP-2 [21–25] Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило АФМ для лечения взрослых пациентов с СКВ со средней и высокой активностью, получающих СТ [26].

Комментарий. В Российской Федерации АФМ зарегистрирован 27 февраля 2023 г. и показан в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов со средней и высокой степенью активности СКВ при наличии аутоантител и недостаточном ответе на СТ [19, 20]. 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 по программе раннего доступа лечение АФМ получили 48 пациентов с СКВ, из них 21 – в НИИР им. В.А. Насоновой [19].

Долгосрочная безопасность и переносимость АФМ исследовались в плацебо-контролируемой продленной фазе III исследования TULIP – TULIP-LTE (Long-Term Extension) [25]. В течение 4 лет лечение АФМ хорошо переносилось и имело приемлемый профиль безопасности, в то же время частота развития опоясывающего герпеса и COVID-19 на фоне терапии АФМ оказалась выше, чем при использовании плацебо [25]. Исследование TULIP-LTE также показало, что у пациентов, длительно применявших АФМ, сохранялось снижение активности заболевания и использовались более низкие дозы ГК, вплоть до их отмены [25]. Кроме того, в post hoc анализе TULIP-LTE лечение АФМ было связано с более частым достижением LLDAS и большей кумулятивной продолжительностью LLDAS [25].

Комментарии. Нами были получены сопоставимо хорошие результаты при лечении АФМ пациентов с СКВ в течение

6 мес. У них наблюдалось значимое улучшение состояния по индексу активности и повреждения при красной кожной волчанке CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index) и индексу активности СКВ SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K) в среднем по группе уже с 3-го месяца лечения ($p < 0,0001$). К 6-му месяцу терапии LLDAS соответствовали 62% пациентов. Выявлено статистически значимое снижение уровня антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), повышение концентрации компонентов комплемента. Не отмечено нарастания числа НПО. Среднесуточная доза ГК значимо уменьшена уже к 3-му месяцу лечения, при этом положительная динамика сохранялась к 6-му месяцу терапии ($p < 0,001$). Инфузионных реакций не наблюдалось. Препарат был отменен только у 1 пациента в связи с развитием тяжелого опоясывающего герпеса.

Группы больных СКВ с неудовлетворительным эффектом СТ

Эта статья, основанная на данных недавних клинических исследований и личном клиническом опыте, предоставит врачам больше информации для выявления пациентов, у которых добавление АФМ к СТ может быть особенно полезным в отсутствие обновленных рекомендаций. В исследованиях MUSE и TULIP получены ценные результаты, свидетельствующие о хорошей эффективности и удовлетворительной безопасности АФМ у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением СКВ, находящихся на СТ [21–25]. На основании данных этих исследований можно предположительно выделить четыре группы пациентов для назначения АФМ в реальной клинической практике (см. рисунок).

Факторами риска неблагоприятного исхода СКВ считаются: ранний возраст начала заболевания, наличие высокой иммунологической активности, неевропейская раса, наличие антител к фосфолипидам (АФЛ) и высокая активность СКВ. Прогноз заболевания в этом случае обусловлен более высокой частотой поражения жизненно важных органов и систем [5,

Группа пациентов	Особенность течения заболевания	Основание добавления АФМ к СТ
 1	Высокий риск раннего повреждения органов: ранний возраст начала СКВ, неевропейская раса, позитивность по анти-дсДНК и АФЛ, высокая активность в дебюте заболевания	Раннее назначение АФМ у пациентов с высоким риском повреждения органов позволяет быстрее снизить дозу ГК и потенциально уменьшить риск развития повреждений
 2	Невозможность достижения низкой активности СКВ (LLDAS)	Добавление АФМ дает возможность достичь низкой активности СКВ (LLDAS) согласно концепции T2T
3а  	Низкая активность СКВ (LLDAS) достигнута, но развивается незначительное обострение или	Добавление АФМ позволяет удерживать состояние низкой активности и купировать обострение без использования ГК
3б	низкая активность СКВ неустойчива на фоне СТ	
 4	Низкая активность СКВ (LLDAS) достигнута, но есть желание снизить дозу или отменить ГК	Добавление АФМ помогает снизить дозу или отменить ГК

Четыре группы пациентов с умеренной и высокой активностью СКВ, которым показано добавления АФМ к СТ [1]
Four groups of patients with moderate and high activity of SLE in whom the additional administration of AFM to ST is indicated [1]

27, 28]. ВН является тяжелым проявлением СКВ, которое встречается примерно у 50% пациентов. Его развитие связано с высоким риском повышенной смертности [29]. ГКХ рекомендуется использовать на этапах индукционной и последующей терапии у всех пациентов с СКВ при отсутствии противопоказаний [7]. Применение ИД, включая микрофенолата мофетил (ММФ) или инфузии циклофосфида (ЦФ), также рекомендовано в рамках индукционной терапии у пациентов с поражением жизненно важных органов, в первую очередь с ВН [29]. Однако и ММФ, и инфузии ЦФ потенциально обладают высокой токсичностью, назначение этих препаратов у части пациентов ограничено [6]. Таким образом, по-прежнему существует острая необходимость в других эффективных препаратах для пациентов с тяжелым течением СКВ, высоким риском развития угрожающих жизни состояний [9]. БЛМ в настоящее время является единственным ГИБП, одобренным FDA и EMA (European Medicines Agency) для взрослых пациентов с активным ВН, получающих СТ [30]. Вместе с тем, по данным исследования TULIP-LN (Lupus Nephritis) фазы II, повышенная доза АФМ оказалась эффективной у пациентов с ВН [31, 32].

Комментарии. Несомненно, автор имеет право на свою точку зрения относительно применения АФМ для лечения ВН. Однако пока не закончен этап международных клинических исследований по этим показаниям, мы не можем обсуждать применение АФМ у таких больных. Но есть категория пациентов с дебютом в молодом возрасте, неевропеидной расы с крайне высокой иммунологической активностью, с поражением кожи >18% площади поверхности тела, полиартритом, серозитом, эндокардитом Либмана–Сакса, у которых мы предполагаем плохой прогноз. Почему бы в этом случае не добавить АФМ?

Установлена эффективность АФМ на 52-й неделе в нескольких подгруппах взрослых пациентов с СКВ умеренной – тяжелой степени тяжести, в том числе с проявлениями, указывающими на худший общий прогноз, а также с более короткой продолжительностью заболевания [33, 34]. По оценке ответа BICLA (British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment – индекс Британской группы для комбинированной оценки СКВ), post hoc анализ показал, что АФМ был эффективен после 52 нед лечения у пациентов как с длительностью СКВ >2 лет, так и с недавно возникшим заболеванием, давностью ≤2 лет [35, 36]. Назначение АФМ способствовало более выраженному снижению дозы ГК при сохранении контроля над заболеванием и меньшем риске развития НПО, прогрессирования и смерти по сравнению с плацебо [1, 37, 38].

Следующая группа – это пациенты со средней и высокой активностью СКВ, у которых не удалось достичь LLDAS при СТ. Новая парадигма «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) в значительной степени изменила оценку результатов СТ у пациентов с СКВ [6, 21, 38]. Однако достижение LLDAS с помощью СТ остается проблемой для пациентов со средней и высокой активностью СКВ, которые имеют худший прогноз и нуждаются в новых подходах к терапии [39–41].

В post hoc анализе объединенных исследований TULIP-1/TULIP-2 15,3% пациентов, получавших АФМ, достигли ремиссии по DORIS к 52-й неделе по сравнению с 7,6% пациентов группы плацебо ($p=0,0013$), причем ремиссия наблюдалась

уже на 32-й неделе терапии, что позволяет предположить более раннее наступление ремиссии по DORIS при лечении АФМ [24]. В post hoc анализе MUSE к 52-й неделе LLDAS была зарегистрирована у 39,4% пациентов, получавших АФМ, и у 16,7% больных, использовавших плацебо ($p<0,001$) [40]. В объединенном анализе TULIP-1/TULIP-2 к 52-й неделе получены аналогичные результаты [24]. В post hoc анализе объединенных данных TULIP и TULIP-LTE по частоте достижения LLDAS назначение АФМ превосходило плацебо на протяжении всех 4 лет исследования [25]. Результаты исследований MUSE и TULIP демонстрируют преимущество добавления АФМ к СТ для достижения как минимум LLDAS по сравнению с применением только СТ у пациентов с умеренным и тяжелым течением заболевания [21, 22, 24, 38, 40, 41]. В совокупности эти данные позволяют предположить, что ремиссия по DORIS и LLDAS является реальной целью при назначении АФМ. Даже после достижения низкой активности заболевания или ремиссии у 20–25% пациентов с СКВ в течение 1–2 лет и у 40–66% в течение 5–10 лет возникает обострение заболевания [24, 42]. У пациентов с обострениями низкая активность носит нестойкий характер и, как правило, наблюдается поражение не жизненно важных органов [16]. Применение АФМ по сравнению с плацебо существенно снижает частоту обострений у пациентов со средней и высокой степенью активности СКВ с недостаточной эффективностью СТ [24, 41]. Важно учитывать, что обострения у пациентов, получавших плацебо, проявлялись в виде поражения кожи и слизистых оболочек (27%), в то время как при назначении АФМ такие обострения отмечались реже (23%) [24]. Высокая эффективность АФМ в отношении купирования рефрактерных к СТ поражений кожи при СКВ была подтверждена в нескольких исследованиях [39–40]. Достижение стойкой низкой активности СКВ в значительной степени зависит от длительности применения АФМ. Так, по данным TULIP-LTE, использование АФМ в течение 3 лет было связано с более продолжительным кумулятивным временем LLDAS по сравнению с таковым на фоне только СТ [24].

Комментарии. 62% из 21 пациента с СКВ, включенного в программу раннего доступа и наблюдавшегося в НИИР им. В.А. Насоновой, к 6-му месяцу лечения соответствовали критериям низкой активности заболевания LLDAS. Это отличный результат, учитывая, что в исследование отбирали резистентных к СТ пациентов [19, 20].

У пациентов, достигших LLDAS, но с частыми обострениями применение АФМ может стать альтернативной стратегией лечения для снижения частоты обострений по сравнению с краткосрочным увеличением дозы ГК, а в долгосрочной перспективе будет способствовать значительному уменьшению поддерживающей дозы ГК. Кроме того, более раннее назначение АФМ значительно снижает риск обострений, повышает возможность достижения низкой активности СКВ у больных с поражением суставов и кожи и является более эффективным, чем увеличение дозы ГК [1, 6, 43–45].

Таким образом, достижение цели терапии у больных СКВ требует дополнительных терапевтических подходов, которые позволят добиться LLDAS и/или ремиссии и снизить дозу или отменить ГК, и назначение АФМ полностью отвечает этим задачам (см. рисунок). На основании представленных данных можно предположить, что терапия АФМ позволит

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ / RECOMMENDATIONS OF THE EXPERTS

пациентам с СКВ достичь ключевой цели лечения — уменьшения дозы ГК при сохранении контроля над заболеванием [6, 34, 35].

Заключение. Представленная нами для широкого обсуждения статья *Y. Tanaka* способствует лучшему пониманию места АФМ в лечении СКВ. Это не только пациенты с активной СКВ с наличием аутоантител и недостаточным ответом на СТ. Эксперты-ревматологи Российской Федерации полностью разделяют мнение автора статьи о расширенных показаниях для

назначения АФМ при СКВ, к которым относятся:

- высокий риск раннего повреждения органов;
- невозможность достижения низкой активности заболевания (LLDAS);
- достижение низкой активности заболевания (LLDAS) при риске обострения или неустойчивой низкой активности;
- достижение LLDAS и желание снизить дозу или полностью отменить ГК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tanaka Y. Viewpoint on anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus and a high unmet need in clinical practice. *RMD Open*. 2023 Aug;9(3):e003270. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003270.
2. Piga M, Arnaud L. The main challenges in systemic lupus erythematosus: where do we stand? *J Clin Med*. 2021 Jan 11;10(2):243. doi: 10.3390/jcm10020243.
3. Lupus Foundation of America. Lupus facts and statistics. 2016. <https://www.lupus.org/resources/lupus-facts-and-statistics>
4. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39.
5. Chambers SA, Allen E, Rahman A, et al. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48(6):673-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep062. Epub 2009 Apr 9.
6. Segura BT, Bernstein BS, McDonnell T, et al. Damage accrual and mortality over long-term follow-up in 300 patients with systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic British cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 1; 59(3):524-533. doi: 10.1093/rheumatology/kez292.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089. Epub 2019 Mar 29.
8. Асеева ЕА. Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с системной красной волчанкой. Дисс. докт. мед. наук. Москва; 2023. 243 с. [Aseeva EA. Heterogeneity of clinical manifestations, course, outcomes and quality of life related to health in patients with systemic lupus erythematosus. Diss. doct. med. sci. Moscow; 2023. 243 p.]
9. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Sep;30(5):482-489. doi: 10.1097/BOR.0000000000000527.
10. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
11. Luijten R, Fritsch-Stork RD, Bijlsma JWJ, et al. The use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. After 60 years still more an art than science. *Autoimmun Rev*. 2013 Mar; 12(5):617-28. doi: 10.1016/j.autrev.2012.12.001. Epub 2012 Dec 8.
12. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5;59(Suppl5):v29-v38. doi: 10.1093/rheumatology/keaa382.
13. Van Vollenhoven RF, Bertias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med*. 2021 Nov; 8(1):e000538. doi: 10.1136/lupus-2021-000538.
14. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726. Epub 2015 Oct 12.
15. Kandane-Rathnayake R, Golder V, Louthrenoo W, et al. Lupus low disease activity state and remission and risk of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective, multinational, longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022 Dec;4(12):e822-e830. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00304-6. Epub 2022 Oct 22.
16. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Hoi AYB, et al. Association of the lupus low disease activity state (LLDAS) with health-related quality of life in a multinational prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 20;19(1):62. doi: 10.1186/s13075-017-1256-6.
17. Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Hoi A, et al. 'Not at target': prevalence and consequences of inadequate disease control in systemic lupus erythematosus — a multinational observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2022 Mar 14;24(1):70. doi: 10.1186/s13075-022-02756-3.
18. Crow MK. Advances in understanding the role of type I Interferons in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Sep;26(5):467-74. doi: 10.1097/BOR.0000000000000087.
19. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА и др. Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифролумаба. Современная ревматология. 2023;17(6):14-21. [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, et al. 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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-14-21
20. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Лиля АМ. Ингибитор рецепторов интерферона 1 типа (анифролумаб — «Сафнелло») в лечении пациентов с СКВ (описание клинических наблюдений). Поликлиника. 2023;(3-2):20-26. [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, Lila AM. Type 1 interferon receptor inhibitor (anifrolumab — Safnelo) in the treatment of patients with SLE (description of clinical observations). *Poliklinika*. 2023;(3-2):20-26. (In Russ.)].
21. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. 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.
22. 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 Dec;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1. Epub 2019 Nov 11.
23. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb;69(2):376-386. doi: 10.1002/art.39962.
24. 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.
25. Morand EF, van Vollenhoven R, Furie R, et al. Lupus low disease activity state attainment in the phase 3 placebo-controlled TULIP long-term extension trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(Suppl. 1):33-4.

- 10.1136/annrheumdis-2023-eular.1568
26. AstraZeneca. Saphnelo (anifrolumab) approved in the US for moderate to severe systemic lupus erythematosus. 2021. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/saphnelo-approved-in-the-us-for-sle.html>
27. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcon GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Aug;13(8):799-814. doi: 10.1080/1744666X.2017.1327352. Epub 2017 May 16.
28. Langham J, Barut V, Samnaliev M, et al. Disease severity, flares and treatment patterns in adults with systemic lupus erythematosus in the UK: a real-world observational retrospective cohort analysis. *Rheumatol Adv Pract*. 2021 Aug 27;5(3):rkab061. doi: 10.1093/rap/rkab061. eCollection 2021.
29. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, et al. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020 Aug;76(2):265-281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017. Epub 2020 Mar 24.
30. FDA. Benlysta, prescribing information. 2011. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125370s073,761043s013lbl.pdf
31. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Apr;81(4):496-506. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221478. Epub 2022 Feb 10.
32. Vital EM, Merrill JT, Morand EF, et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul;81(7):951-961. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221425. Epub 2022 Mar 25.
33. Bruce IN, van Vollenhoven RF, Morand EF, et al. Sustained glucocorticoid tapering in the phase 3 trials of anifrolumab: a post-hoc analysis of the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Apr 3;62(4):1526-1534. doi: 10.1093/rheumatology/keac491.
34. Morand EF, Abreu G, Furie RA, et al. Lupus low disease activity state attainment in the phase 3 TULIP trials of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2023 May;82(5):639-645. doi: 10.1136/ard-2022-222748. Epub 2023 Jan 23.
35. Kikuchi J, Hanaoka H, Saito S, et al. Lupus low disease activity state within 12 months is associated with favorable outcomes in severely active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 30;61(9):3777-3791. doi: 10.1093/rheumatology/keac002.
36. 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*. 2019 Nov;78(11):e122. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214487. Epub 2018 Oct 29.
37. Adamichou C, Bertsias G. Flares in systemic lupus erythematosus: diagnosis, risk factors and preventive strategies. *Mediterr J Rheumatol*. 2017 Mar 28;28(1):4-12. doi: 10.31138/mjr.28.1.4. eCollection 2017 Mar 28.
38. Furie R, Morand EF, Askanase AD, et al. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021 Jul;30(8):1254-1263. doi: 10.1177/09612033211014267. Epub 2021 May 12.
39. Flouda S, Sampatakaki E, Moysidou GS, et al. Anifrolumab for refractory skin disease in systemic lupus erythematosus (SLE): a single center case series. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(Suppl 1):1468. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.6077
40. Khan MA, Khan FH, Khan HB, et al. Role of anifrolumab in refractory cutaneous manifestations of lupus erythematosus: a case series and literature review. *Cureus*. 2023 May 27;15(5):e39553. doi: 10.7759/cureus.39553. eCollection 2023 May.
41. Plüß M, Piantoni S, Wincup C, et al. Rapid response of refractory systemic lupus erythematosus skin manifestations to anifrolumab – a case-based review of clinical trial data suggesting a domain-based therapeutic approach. *J Clin Med*. 2022 Jun 15;11(12):3449. doi: 10.3390/jcm11123449.
42. Gatto M, Saccon F, Zen M, et al. Early disease and low baseline damage as predictors of response to belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-life setting. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Aug;72(8):1314-1324. doi: 10.1002/art.41253. Epub 2020 Jun 12.
43. Gerosa M, Beretta L, Ramirez GA, et al. Long-term clinical outcome in systemic lupus erythematosus patients followed for more than 20 years: the Milan systemic lupus erythematosus consortium (SMiLE) cohort. *J Clin Med*. 2022 Jun 22;11(13):3587. doi: 10.3390/jcm11133587.
44. Ruiz-Iratorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5;59(Suppl 5):v69-v81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa403.
45. Bruce IN, van Vollenhoven RF, Psachoulia K, et al. Time to onset of clinical response to anifrolumab in patients with SLE: pooled data from the phase III TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lupus Sci Med*. 2023 Jan;10(1):e000761. doi: 10.1136/lupus-2022-000761.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.03.2024/30.04.2024/10.05.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментального исследования №122040400024-7.

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

The article was prepared as part of the basic research programme №122040400024-7.

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

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

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

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

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

Стратегия лечения утомляемости при ревматических заболеваниях в свете рекомендаций EULAR 2023 г.

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

Утомляемость — стойкое и изнуряющее чувство усталости, которое снижает способность к выполнению повседневной деятельности и является распространенным и плохо поддающимся лечению состоянием у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ). Утомляемость представляет собой серьезную проблему для клинициста. Вместе с тем методы ее лечения не разработаны, поскольку, утомляемость обычно рассматривается как второстепенное фоновое состояние.

В статье рассмотрены рекомендации EULAR 2023 г., в которых изложены основополагающие принципы и стратегия лечения утомляемости у пациентов с РЗ. Рекомендации EULAR базируются на понимании утомляемости как сложного состояния, требующего индивидуального подхода при выборе методов коррекции. Необходимо, чтобы оценка утомляемости стала частью рутинной практики ревматологов и врачей других специальностей. Рекомендации по обучению пациентов подчеркивают важность индивидуального подхода, адаптированного к потребностям индивида, включая оптимизацию физической активности и психолого-образовательные мероприятия.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; утомляемость; рекомендации EULAR.

Контакты: Евгения Сергеевна Аронова; eugpozd@mail.ru

Для ссылки: Аронова ЕС, Белов БС, Гриднева ГИ. Стратегия лечения утомляемости при ревматических заболеваниях в свете рекомендаций EULAR 2023 г. Современная ревматология. 2024;18(3):128–133. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-128-133

Treatment strategy for fatigue in rheumatic diseases in view of the 2023 EULAR recommendations

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

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

Fatigue is a persistent and debilitating feeling of tiredness that limits the ability to perform daily activities and is a common and difficult-to-treat condition in patients with rheumatic diseases (RD). Fatigue is a major challenge for the physician. However, methods to treat it have not yet been developed, as fatigue is usually considered an insignificant background condition.

This article provides an overview of the 2023 EULAR recommendations, which outline the guiding principles and strategy for the management of fatigue in patients with RD. The EULAR recommendations are based on an understanding of fatigue as a complex condition that requires an individualized approach in choosing the correction methods. It is important that the assessment of fatigue becomes part of the routine practice of rheumatologists and other physicians. Patient education recommendations emphasize the importance of an individualized approach tailored to the needs of the individual, including optimizing physical activity and psychoeducational interventions.

Keywords: immune-inflammatory rheumatic diseases; fatigue; EULAR recommendations.

Contact: Evgenia Sergeevna Aronova; eugpozd@mail.ru

For reference: Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Treatment strategy for fatigue in rheumatic diseases in view of the 2023 EULAR recommendations. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):128–133. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-128-133

Утомляемость определяется как стойкое и изнуряющее чувство усталости, которое снижает способность к выполнению повседневной деятельности и является распространенным и плохо поддающимся лечению состоянием у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ), такими как ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилит (АС), подагра, системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии, васкулит, недифференцированный артрит и др.

Утомляемость представлена несколькими субъективными клиническими вариантами, возникающими одновременно

или попеременно в повседневной жизни [1, 2]. Существуют разные ее определения (см. таблицу). В целом утомляемость разделяют по нескольким признакам на острую и хроническую, центральную, периферическую и спинальную, нормальную и патологическую. Некоторые авторы различают физическую и умственную утомляемость. Описанные подтипы физической утомляемости включают астению, утомляемость и мышечную слабость, а умственной — утомляемость и когнитивную усталость.

Патогенетические механизмы, лежащие в основе утомляемости при РЗ, изучены недостаточно [11]. В настоящее время принято считать, что в патогенезе утомляемости уча-

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ / RECOMMENDATIONS OF THE EXPERTS

Определения утомляемости, встречающиеся в литературе
Definitions of fatigue in the literature

Источник	Нозология	Определение утомляемости
O. Seifert и С. Baerwald, 2019 [3]	РЗ	Стойкое непреодолимое и изнуряющее чувство утомления, снижающее способность выполнять повседневную деятельность
J.L. Dupond, 2011 [4]	РЗ	Осознание неспособности справляться с повседневной деятельностью и принятие этой неспособности
S. Stebbings и G.J. Treharne, 2010 [5]	РА и ОА	Сильная усталость, обычно возникающая в результате умственного или физического напряжения или болезни Субъективный неприятный симптом, включающий в себя ощущения от усталости до крайнего истощения, препятствующий выполнению рутинной деятельности
K. Marrelli и соавт., 2018 [6]	РА	Состояние утомления и упадка сил с когнитивным компонентом, сопровождающееся чувством усталости, сонливости и раздражительности
S. Balsamo и соавт., 2014 [7]	РА	Постоянное ощущение слабости, отсутствия энергии, усталости или истощения
J. Rosen и соавт., 2016 [8]	СпА (ПсА)	Непреодолимое, стойкое чувство утомления и снижение способности к физической и умственной работе
A.J. Hackney и соавт., 2019 [9]	ОА	Непреодолимое, изнуряющее и устойчивое истощение, которое ограничивает повседневную деятельность, включая эффективную работу, семейные отношения или социальные функции
R. Casale и A. Rainoldi, 2011 [10]	ФМ	Преходящее явление, вызванное физической активностью и приводящее к неспособности поддерживать необходимое усилие Острое ухудшение работоспособности, при котором либо требуется больше усилий, либо ощущается отсутствие сил для выполнения задачи Связанное с физическими упражнениями состояние усталости, снижающее способность выполнять необходимые задачи Состояние истощения сил и энергии, часто приводящее к изнеможению (невыполнение задачи)

Примечание. ОА – остеоартрит; СпА – спондилоартрит.

ствуют хроническое воспаление, нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и активация вегетативной нервной системы [12]. На развитие этого состояния могут влиять многие факторы, не связанные с воспалением, включая ноцицептивную боль, сопутствующую терапию, физическую активность, сниженную функцию щитовидной железы, легочные объемы и гемодинамические показатели [13]. Исследование утомляемости представляется сложной задачей, поскольку имеет множество клинических аспектов и широкую вариабельность фенотипа. Как было сказано выше, по механизму развития некоторые авторы выделяют периферическую и центральную утомляемость. Предполагается, что центральная утомляемость развивается в результате нарушения передачи нейромедиаторов в центральной нервной системе. Периферическая утомляемость возникает вследствие нарушений нервной-мышечной оси, которая передает сигналы актин-миозинному комплексу, ответственному за сокращение мышц. При РЗ утомляемость может быть связана как с периферическими, так и с центральными механизмами [14]. Кроме того, в некоторых исследованиях была выявлена ассоциация между утомляемостью и болью [15]. В ряде работ рассматривалась потенциальная взаимосвязь утомляемости и активности РЗ, однако достоверных результатов не получено. Учитывая сложное субъективное восприятие утомляемости, последняя, вероятно, лишь отчасти может объясняться ак-

тивностью заболевания, и маркеры системного воспаления, в том числе СРБ и СОЭ, не коррелируют с выраженностью этого симптома [16–18]. Известно также, что терапия, эффективная при РЗ, не всегда способствует уменьшению утомляемости [19].

Еще недавно утомляемость не рассматривали как значимый клинический фактор, а ее влияние на качество жизни пациентов с РЗ не подлежало оценке в рутинной врачебной практике. Однако в 2002 г. OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) было пересмотрено значение утомляемости как проявления РЗ и подчеркнута важность ее изучения [20].

Таким образом, утомляемость – серьезная проблема для клинициста. В то же время методы ее лечения не разработаны, поскольку, как правило, утомляемость считается второстепенным, фоновым состоянием.

Действительно, утомляемость часто сопутствует РЗ. Более двух третей пациентов с РЗ сообщают о выраженной утомляемости и описывают ее как более значимый симптом, чем боль, при оценке качества жизни и больше страдают от этого проявления по сравнению со здоровыми лицами [4, 19, 21]. Нередко утомляемость бывает проявлением фибромиалгии (ФМ), которая отмечается более чем у трети пациентов с аутоиммунными заболеваниями. При ФМ утомляемость является одним из многих основополагающих

симптомов наряду с болью, расстройством памяти, сна и настроения [22, 23].

С поправкой на субъективность оценки утомляемость при РЗ отличается от «обычного» утомления [24]. Пациенты с РЗ характеризуют утомляемость как «подавляющую», «навязчивую», «тревожную» и «истощающую» их физическую и психическую энергию, что сказывается в том числе и на социальной активности [3, 25]. По данным опроса более чем 6000 пациентов с РЗ, выраженная утомляемость встречалась в 41–57% случаев при воспалительных РЗ (РА, СКВ, АС, СШ, ПсА и ССД) и в 35 и 82% случаев при ОА и ФМ соответственно [26]. Уменьшение утомляемости ассоциируется со снижением активности РЗ [21, 27] и рассматривается некоторыми авторами как одно из целевых событий [28, 29].

Таким образом, утомляемость является распространенным симптомом, вызывающим затруднения у клиницистов при подборе схемы курации. Во многом это объясняется сложным патогенезом, в котором задействованы иммунная, нейроэндокринная, центральная и вегетативная нервная системы [30]. В качестве дополнительных факторов рассматриваются депривация сна, генетическая восприимчивость, метаболические нарушения, физическая активность, сопутствующие заболевания, хроническая боль, ожирение, тревога и депрессия, стресс и другие биологические и физиологические механизмы, однако эти данные требуют дальнейшего изучения [31, 32]. При подборе схемы лечения утомляемости оптимальный алгоритм требует индивидуального, гибкого комплексного подхода. Следует отметить, что рекомендации по курации утомляемости до последнего времени отсутствовали.

В 2023 г. EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) был разработан проект рекомендаций по лечению утомляемости у пациентов с РЗ, в котором впервые предложены опорные принципы и стратегия лечения этого состояния [33]. В состав рабочей группы по созданию рекомендаций вошли 26 клиницистов, ученых, методистов и экспертов из 14 европейских стран, включая медицинских сестер, врачей-ревматологов, эрготерапевтов, психологов и физиотерапевтов.

В результате целевой группой было предложено четыре основополагающих принципа и четыре рекомендации.

Основополагающий принцип №1. Необходимо информировать медицинских работников о том, что причиной утомляемости является взаимодействие многочисленных биологических, психологических и социальных факторов. Этот принцип обеспечивает концептуальную основу для информирования медицинских работников об утомляемости с целью улучшить их общение с пациентами. Необходимо осознавать сложность проблемы и поддерживать осведомленность медицинских работников о потенциально широком разнообразии биопсихосоциальных аспектов утомляемости, а также об их влиянии на физическое и психическое благополучие пациентов [31, 32]. Основная задача заключается в индивидуальном подходе и изучении приоритетных аспектов проблемы в каждом случае.

Основополагающий принцип №2. Важно учитывать утомляемость при оказании медицинской помощи больным с РЗ, в том числе при выборе тактики лечения. Утомляемость при РЗ является распространенным, нередко одним из самых трудных в курации симптомом, который нужно принимать во внимание в долгосрочной перспективе. Необходимость мониторинга утомляемости в рамках медицинской помощи

подчеркивает серьезность этого симптома и его определяющее влияние на самочувствие больных РЗ. Оценка утомляемости у больных РЗ при динамическом наблюдении позволит получить представление об этом показателе на индивидуальном и популяционном уровнях, например в рамках национальных регистров [34].

По мнению рабочей группы, схема лечения утомляемости должна быть предложена каждому пациенту при выборе тактики лечения РЗ. На сегодняшний день коррекция утомляемости как проявления РЗ не стандартизирована и проводится медицинскими работниками разных специальностей на основании их личного опыта. Таким образом, предполагается, что совместная работа междисциплинарной команды медицинских специалистов и информационные ресурсы пациентских организаций улучшат качество и доступность рекомендаций по лечению [35].

Основополагающий принцип №3. Тактика лечения утомляемости должна быть определена совместно врачом и пациентом. Пациент-ориентированный подход к выбору лечения подразумевает, что пациент будет вовлечен в этот процесс и станет его активным участником. Совместное принятие решений является ключевым фактором комплаентности пациента. Поэтому в рамках оказания пациент-ориентированной помощи в ревматологии решение о лечении утомляемости должно быть согласовано между врачом и больным [36]. Этот тезис подразумевает сотрудничество, основанное на опыте медицинских работников (например, знания о методах лечения, включая доказательства, риски и преимущества) и личном опыте пациента (например, его предпочтения, обстоятельства, цели, ценности и убеждения). Предполагается, что совместное принятие решений поможет упростить выбор и осознание необходимости следовать выбранной тактике терапии. Важно учитывать, что некоторые пациенты избегают активного участия в принятии решений. Тем не менее нужно предоставить пациенту возможность самому определять степень сотрудничества.

Основополагающий принцип №4. При выборе терапевтической тактики необходимо всесторонне оценивать состояние больных с РЗ, в том числе особенности клинических проявлений, сопутствующие заболевания и другие индивидуальные психосоциальные и/или контекстуальные факторы. Как было сказано выше, биопсихосоциальные факторы, лежащие в основе утомляемости, могут различаться у разных пациентов или изменяться с течением времени у одного и того же пациента. Этот тезис постулируется принципом №1 и, как следствие, должен быть взят за основу при выборе лечебной тактики. Представляется важным выявление факторов, способствующих формированию симптома усталости, включая стресс, активность РЗ, боль, качество сна, сопутствующие хронические заболевания, ожирение, снижение адаптации и низкий уровень физической активности, расстройства настроения и т. д. [31]. При персонализированном подходе принимаются во внимание особенности каждого пациента, что, по мнению рабочей группы, облегчает взаимодействие врача и больного, как это определено принципом №3.

Рекомендация №1. Медицинские работники должны включать в рутинную практику регулярную оценку утомляемости, ее последствий и стратегий преодоления. Решение вопросов, касающихся утомляемости, в том числе ее регулярной оценки, должно стать частью рутинной практики

при курации пациентов с РЗ. Пациенты указывают утомляемость среди основных жалоб не только при активном течении РЗ, но и в ряде случаев при низкой степени активности болезни или даже при ремиссии, причем каждый второй оценивает утомляемость как тяжелую [37]. Таким образом, регулярная оценка утомляемости при РЗ во время плановых осмотров обоснованна и необходима.

Стратегическим решением для клинической практики может быть использование для скрининговой оценки в ходе визитов одного и того же инструмента (например, опросников Bristol Rheumatoid Arthritis Numerical Rating Scales, BRAF-NRS и Rheumatoid Arthritis Impact of Disease Score-Fatigue, RAID-F), который при необходимости может быть дополнен другими методами.

Важно понимать, что с течением времени может меняться не только выраженность утомляемости, но и ее субъективное восприятие пациентом. Ключевым аспектом в этой рекомендации является то, что врачебной оценке должна подлежать как тяжесть утомляемости, так и ее влияние на повседневную жизнь и адаптивные возможности пациента в быту и профессиональной деятельности. По мнению авторов, стратегия лечения при плановой явке к ревматологу должна быть построена с учетом этих данных.

Рекомендация №2. В рамках общей лечебной стратегии следует ознакомить пациентов с индивидуально разработанными методиками физических нагрузок и стимулировать их к регулярным занятиям физкультурой. Согласно данным литературы, адекватная физическая нагрузка оказывает корректирующее влияние на утомляемость при РЗ. Эффективность и безопасность регулярной и правильно дозированной физической активности также обоснована в последних рекомендациях EULAR [38]. Таким образом, физические упражнения, скорректированные индивидуально для каждого пациента с учетом активности заболевания, существующих функциональных ограничений и коморбидных состояний, должны стать обязательной частью врачебных рекомендаций. По мнению целевой группы, следует поощрять регулярные занятия физкультурой у больных с утомляемостью, при этом роль лечащего врача и других медицинских специалистов заключается в популяризации адекватных физических нагрузок как образа жизни и помощи в составлении индивидуальной программы для пациента.

Рекомендация №3. Врачебная помощь пациентам с утомляемостью и РЗ должна включать структурированные и специализированные психолого-образовательные программы (ПП). По сути, психолого-образовательный подход – метод реабилитации, при котором во время занятий пациент получает конкретную информацию о течении болезни, медикаментозной терапии и др. ПП, разработанные для больных РЗ, как правило, выходят за рамки обычного информирования и исследуют поведение пациента в контексте утомляемости и ее причин. Как и в рекомендации №2, роль медицинских работников заключается в совместном принятии решений врачом и пациентом и облегчении доступа к ПП. Для наибольшей эффективности этого метода необходимо постулировать регулярное обращение пациента к ПП. Эта рекомендация особенно важна, поскольку утомляемость и/или другие биопсихосоциальные и контекстуальные факторы могут меняться со временем. Таким образом, ПП наряду с другой медицинской помощью могут быть полезны пациентам с утомляемостью на разных этапах течения РЗ.

Рекомендация №4. При первичном выявлении утомляемости или усугублении существующей необходимо провести оценку активности РЗ и при наличии показаний скорректировать лечение. По данным литературы, методы лечения, используемые для контроля активности РЗ, в том числе генно-инженерные биологические препараты, также уменьшают утомляемость [39]. Этот тезис подкрепляется результатами рандомизированных клинических исследований эффективности тех или иных противоревматических препаратов, в которых утомляемость оценивалась как второстепенная контрольная точка. Полученные данные показывают, что достижение контроля воспалительной активности РЗ коррелирует со снижением уровня утомляемости [39]. Таким образом, хотя утомляемость сопутствует РЗ в той или иной степени, заметная отрицательная динамика этого симптома подразумевает возможность общего ухудшения, что делает необходимой оценку состояния больного (в ряде случаев с помощью инструментальных и лабораторных методов).

Представленные рекомендации EULAR базируются на понимании утомляемости как сложного состояния, требующего индивидуального выбора методов коррекции. Важно, чтобы оценка утомляемости стала частью рутинной практики ревматологов и медицинских работников других специальностей. Рекомендации по обучению пациентов подчеркивают важность подхода, адаптированного к индивидуальным потребностям, включая оптимизацию физической активности и ПП.

Необходимо отметить, что в литературе рассматриваются другие нефармакологические методы, не вошедшие в рекомендации в силу низкой степени доказательности, но потенциально влияющие на утомляемость как имеющие связь с факторами риска. К ним относятся, например, когнитивно-поведенческая терапия при бессоннице или коррекция веса при ожирении [40, 41].

Интересно, что фармакологические методы коррекции утомляемости (в том числе антидепрессанты) показали умеренный эффект только при РА, а при других РЗ и ФМ эффекта не отмечалось [42]. Аналогично нефармакологические методы (включая когнитивно-поведенческую терапию и диетические программы) также не оказали положительного влияния на утомляемость при различных РЗ.

Следовательно, выбор лечебной тактики для коррекции утомляемости представляет собой сложную задачу. Поскольку утомляемость проявляется в рамках основного заболевания, предлагается в первую очередь сосредоточиться на его лечении, полагая, что выраженность утомляемости также уменьшится.

Таким образом, рекомендации EULAR могут оказаться полезными для клиницистов. Важно понимать, что утомляемость – сложный симптом, в основе которого лежат различные причины или их сочетание, включая воспалительный процесс, гормональный дисбаланс, депрессию, тревогу и влияние терапии, используемой при РЗ. Поэтому стратегия управления этим состоянием заключается в мультидисциплинарном подходе, предполагающем как контроль активности заболевания, так и воздействие на факторы, связанные с психическим здоровьем и качеством жизни. Несомненно, требуются дальнейшие исследования для лучшего понимания патогенеза утомляемости при РЗ, а также поиска новых эффективных способов ее коррекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Marrelli K, Cheng AJ, Brophy JD, et al. Perceived versus performance fatigability in patients with rheumatoid arthritis. *Front Physiol.* 2018 Oct 10;9:1395. doi: 10.3389/fphys.2018.01395. eCollection 2018.
2. Jaime-Lara RB, Koons BC, Matura LA, et al. A qualitative Metasynthesis of the experience of fatigue across five chronic conditions. *J Pain Symptom Manage.* 2020 Jun; 59(6):1320-1343. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.12.358. Epub 2019 Dec 20.
3. Seifert O, Baerwald C. Impact of fatigue on rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Jun;33(3):101435. doi: 10.1016/j.berh.2019.101435. Epub 2019 Sep 13.
4. Dupond JL. Fatigue in patients with rheumatic diseases. *Joint Bone Spine.* 2011 Mar; 78(2):156-60. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.05.002. Epub 2010 Jun 19.
5. Stebbings S, Treharne GJ. Fatigue in rheumatic disease: an overview. *International Journal of Clinical Rheumatology.* 2010 Aug; 5(4):487-502. doi: 10.2217/ijr.10.30.
6. Marrelli K, Cheng AJ, Brophy JD, et al. Perceived versus performance fatigability in patients with rheumatoid arthritis. *Front Physiol.* 2018 Oct 10;9:1395. doi: 10.3389/fphys.2018.01395. eCollection 2018.
7. Balsamo S, Diniz LR, dos Santos-Neto LL, et al. Exercise and fatigue in rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2014 Jan;16(1):57-60.
8. Rosen J, Landriscina A, Friedman AJ. Psoriasis-associated fatigue: pathogenesis, metrics, and treatment. *Cutis.* 2016 Feb; 97(2):125-32.
9. Hackney AJ, Klinedinst NJ, Resnick B, et al. A review and synthesis of correlates of fatigue in osteoarthritis. *Int J Orthop Trauma Nurs.* 2019 May;33:4-10. doi: 10.1016/j.ijotn.2019.01.003. Epub 2019 Jan 31.
10. Casale R, Rainoldi A. Fatigue and fibromyalgia syndrome: clinical and neurophysiologic pattern. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011 Apr;25(2):241-7. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.016.
11. Karshikoff B, Sundelin T, Lasselin J. Role of Inflammation in Human Fatigue: Relevance of Multidimensional Assessments and Potential Neuronal Mechanisms. *Front Immunol.* 2017 Jan 20;8:21. doi: 10.3389/fimmu.2017.00021. eCollection 2017.
12. Zielinski MR, Systrom DM, Rose NR. Fatigue, Sleep, and Autoimmune and Related Disorders. *Front Immunol.* 2019 Aug 6;10:1827. doi: 10.3389/fimmu.2019.01827. eCollection 2019.
13. Matura LA, Malone S, Jaime-Lara R, Riegel B. A Systematic Review of Biological Mechanisms of Fatigue in Chronic Illness. *Biol Res Nurs.* 2018 Jul;20(4):410-421. doi: 10.1177/1099800418764326. Epub 2018 Mar 14.
14. Yadlapati S, Efthimiou P. Impact of IL-1 Inhibition on Fatigue Associated with Auto-inflammatory Syndromes. *Mod Rheumatol.* 2016;26(1):3-8. doi: 10.3109/14397595.2015.1069459. Epub 2015 Aug 3.
15. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in Chronic Inflammation – A Link to Pain Pathways. *Arthritis Res Ther.* 2015 Oct 5:17:254. doi: 10.1186/s13075-015-0784-1.
16. Minnock P, Veale DJ, Bresnihan B, et al. Factors That Influence Fatigue Status in Patients with Severe Rheumatoid Arthritis (RA) and Good Disease Outcome Following 6 Months of TNF Inhibitor Therapy: A Comparative Analysis. *Clin Rheumatol.* 2015 Nov; 34(11):1857-65. doi: 10.1007/s10067-015-3088-6. Epub 2015 Oct 9.
17. Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Determining Pathways to Improvements in Fatigue in Rheumatoid Arthritis: Results From the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Sep;67(9):2303-10. doi: 10.1002/art.39238.
18. Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, et al. The Longitudinal Course of Fatigue in Rheumatoid Arthritis: Results from the Norfolk Arthritis Register. *J Rheumatol.* 2015 Nov; 42(11):2059-65. doi: 10.3899/jrheum.141498. Epub 2015 Oct 15.
19. Katz P. Causes and Consequences of Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 May;29(3):269-276. doi: 10.1097/BOR.0000000000000376.
20. Kirwan J, Heiberg T, Hewlett S, et al. Outcomes from the Patient Perspective Workshop at OMERACT 6. *J Rheumatol.* 2003 Apr;30(4):868-72.
21. 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. eCollection 2019.
22. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet.* 2021 May 29;397(10289):2098-2110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5.
23. Kosek E, Clauw D, Nijs J, et al. Chronic nociceptive pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain.* 2021 Nov 1;162(11):2629-2634. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002324.
24. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, et al. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct 15;53(5):697-702. doi: 10.1002/art.21450.
25. Primdahl J, Hegelund A, Lorenzen AG, et al. The experience of people with rheumatoid arthritis living with fatigue: a qualitative metasynthesis. *BMJ Open.* 2019 Mar 20;9(3):e024338. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024338.
26. Overman CL, Kool MB, Da Silva JA, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol.* 2016 Feb;35(2):409-15. doi: 10.1007/s10067-015-3035-6.
27. Choy EH, Dures E. Fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Nov 1;58(Suppl 5):v1-v2. doi: 10.1093/rheumatology/kez314.
28. Steunebrink LMM, Oude Voshaar MAH, Taal E, et al. Determinants of perceived health nonimprovement in early rheumatoid arthritis patients with favorable treatment outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Apr;70(4):510-515. doi: 10.1002/acr.23305. Epub 2018 Mar 7.
29. Roodenrijs NMT, de Hair MJH, van der Goes MC, et al. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey. *Ann Rheum Dis.* 2018 Dec;77(12):1705-1709. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213687. Epub 2018 Sep 7.
30. Davies K, Ng WF. Autonomic nervous system dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Front Immunol.* 2021 Jul 26;12:702505. doi: 10.3389/fimmu.2021.702505. eCollection 2021.
31. Davies K, Dures E, Ng WF. Fatigue in inflammatory rheumatic diseases: current knowledge and areas for future research. *Nat Rev Rheumatol.* 2021 Nov;17(11):651-664. doi: 10.1038/s41584-021-00692-1. Epub 2021 Oct 1.
32. Druce KL, Basu N. Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Nov 1;58(Suppl 5):v29-v34. doi: 10.1093/rheumatology/kez346.
33. Dures E, Farisogullari B, Santos E, et al. 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2023 Nov 22:ard-2023-224514. doi: 10.1136/ard-2023-224514. Online ahead of print.
34. Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, et al. Determining pathways to improvements in fatigue in rheumatoid arthritis: results from the British society for rheumatology biologics register for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Sep;67(9):2303-10. doi: 10.1002/art.39238.
35. Dures E, Fraser I, Almeida C, et al. Patients' perspectives on the psychological impact of inflammatory arthritis and meeting the associated support needs: open-ended responses in a multi-centre survey. *Musculoskeletal Care.* 2017 Sep;15(3):175-185. doi: 10.1002/msc.1159. Epub 2016 Sep 8.
36. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med.* 2012 Oct;27(10):1361-7. doi: 10.1007/s11606-012-2077-6. Epub 2012 May 23.
37. Hewlett S, Chalder T, Choy E, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jun; 50(6):1004-6. doi: 10.1093/rheumatology/

- keq282. Epub 2010 Sep 5.
38. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):1251-1260. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213585. Epub 2018 Jul 11.
39. Santos EJJ, Farisogullari B, Dures E, et al. Efficacy of pharmacological interventions: a systematic review informing the 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2023 Aug;9(3):e003350. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003350.
40. McCrae CS, Williams J, Roditi D, et al. Cognitive behavioral treatments for insomnia and pain in adults with comorbid chronic insomnia and fibromyalgia: clinical outcomes from the SPIN randomized controlled trial. *Sleep*. 2019 Mar 1;42(3):zsy234. doi: 10.1093/sleep/zsy234.
41. Nikiphorou E, Fragoulis GE. Inflammation, obesity and rheumatic disease: common mechanistic links. A narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018 Jun 27;10(8):157-167. doi: 10.1177/1759720X18783894. eCollection 2018 Aug.
42. Beckers E, Hermans K, van Tubergen A, Boonen A. Fatigue in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: a scoping review on definitions, measurement instruments, determinants, consequences and interventions. *RMD Open*. 2023 Aug;9(3):e003056. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003056.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.03.2024/14.05.2024/15.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, государственное задание №1021051503137-7.

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

The article was prepared as part of a research project, state assignment №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>

Резолюция совета экспертов «Новые подходы к терапии аксиального спондилоартрита»

**Ли́ла А.М.^{1,2}, Мазуров В.И.³, Насонов Е.Л.^{1,4}, Лукьянов С.А.⁵, Дубинина Т.В.¹,
Гайдукова И.З.^{3,6}, Клименко А.А.⁵, Лапшина С.А.⁷, Лукина Г.В.^{1,8}, Королев М.А.⁹,
Древал ́ Р.О.¹⁰, Пчельникова П.И.^{11,12}, Шаталова Н.В.¹³**

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; ⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ⁶Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург; ⁷ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁸ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ⁹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск;

¹⁰НП «Центр Социальной Экономики», Москва; ¹¹Всероссийский союз общественных объединений пациентов, Москва; ¹²Общероссийская общественная организация инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда», Москва; ¹³Межрегиональная общественная благотворительная организация инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁴Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁵Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁶Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяечская, 30А; ⁷Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁸Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6; ⁹Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; ¹⁰Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 111, корп. 1; ¹¹Россия, 125167, Москва, Нарышкинская аллея, 5, стр. 2; ¹²Россия, 115516, Москва, ул. Промышленная, 11, стр. 3; ¹³Россия, 107078, Москва, ул. Новая Басманная, 9/2-4, стр. 6

30 мая 2024 г. состоялся Совет экспертов, посвященный актуализации подходов к терапии аксиального спондилоартрита (аксСпА). Экспертами был рассмотрен новый подход к лечению аксиального спондилоартрита (аксСпА), заключающийся в деpleции аутореактивных TRBV9+ T-лимфоцитов путем введения моноклонального антитела — препарата сенипрутуг. Обсуждено место препарата сенипрутуг в лечении заболевания, а также согласованы ключевые аспекты включения препарата сенипрутуг в реальную клиническую ревматологическую практику.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; лечение; сенипрутуг.

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

Для ссылки: Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ, Лукьянов СА, Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Клименко АА, Лапшина СА, Лукина ГВ, Королев МА, Древал ́ РО, Пчельникова ПИ, Шаталова НВ. Резолюция совета экспертов «Новые подходы к терапии аксиального спондилоартрита». Современная ревматология. 2024;18(3):134–139. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-134-139

Resolution of the Expert Council

“New approaches to the treatment of axial spondyloarthritis”

**Lila A.M.^{1,2}, Mazurov V.I.³, Nasonov E.L.^{1,4}, Lukyanov S.A.⁵, Dubinina T.V.¹,
Gaidukova I.Z.^{3,6}, Klimenko A.A.⁵, Lapshina S.A.⁷, Lukina G.V.^{1,8}, Korolev M.A.⁹,
Dreval R.O.¹⁰, Pchelnikova P.I.^{11,12}, Shatalova N.V.¹³**

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; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁶Clinical Rheumatological Hospital № 25, St. Petersburg; ⁷Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁸A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow; ⁹Institute of Clinical and Experimental Lymphology – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk; ¹⁰Center for Social Economics, Moscow; ¹¹Russian Union Of Patients Public Societies, Moscow; ¹²All-Russian Non-profit Organization of disabled people “Russian Rheumatological Association “Nadezhda”, Moscow; ¹³Interregional public charity organization for people with disabilities “Mutual Aid Society for Bekhterev’s Disease”, Moscow

^{134A}, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ^{22/1}, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³⁴¹, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; ⁴⁸, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁵¹, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia; ^{630A}, Bolshya Podyacheskaya Street, St. Petersburg 190068, Russia; ⁷⁴⁹, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ⁸⁸⁶, Entuziastov Shosse, Build. 6, Moscow 111123, Russia; ⁹², Timakov Street, Novosibirsk 630060, Russia; ¹⁰¹¹¹, Leninskiy Prospect, Build. 1, Moscow 119421, Russia; ¹¹⁵, Naryshkinskaya Avenue, Build. 2, Moscow 125167, Russia; ¹²¹¹, Promyshlennaya Street, Build. 3, Moscow 115516, Russia; ^{139/2-4}, Novaya Basmannaya Street, Build. 6, Moscow 107078, Russia

On 30 May, 2024, an expert meeting was held to update the approaches for the treatment of axial spondyloarthritis (axSpA). A new approach to the treatment of axSpA was considered, which consists of depleting autoreactive TRBV9+ T- lymphocytes by introducing a monoclonal antibody – the drug seniprutug. The value of the drug seniprutug in the treatment of the disease was discussed and key aspects for the incorporation of the drug seniprutug into real-world clinical rheumatological practice were agreed.

Keywords: axial spondyloarthritis; treatment; seniprutug.

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

For reference: Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL, Lukyanov SA, Dubinina TV, Gaidukova IZ, Klimenko AA, Lapshina SA, Lukina GV, Korolev MA, Dreval RO, Pchelnikova PI, Shatalova NV. Resolution of the Expert Council “New approaches to the treatment of axial spondyloarthritis”. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):134–139. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-134-139

30 мая 2024 г. состоялся Совет экспертов, посвященный актуализации подходов к терапии аксиального спондилоартрита (аксСпА). В ходе мероприятия обсуждался новый подход к лечению аксиального спондилоартрита (аксСпА), заключающийся в деpleции аутореактивных TRBV9+ Т-лимфоцитов путем введения моноклонального антитела – препарата сенипрутуг. Влияние на аутореактивные Т-лимфоциты представляет собой перспективный механизм действия для терапии ряда аутоиммунных заболеваний. Благодаря выявлению сегмента TRBV9 клеточного рецептора стало возможным таргетированное устранение пула Т-клеток, ассоциированных с развитием аксСпА, у HLA-B27-позитивных пациентов [1].

Сенипрутуг1 (Трибувиа®)¹ – эффекторное гуманизованное моноклональное антитело к сегменту TRBV9, вызывающее деpleцию цитотоксических TRBV9+ CD8+ Т-лимфоцитов [1, 2]. Препарат сенипрутуг зарегистрирован по условной процедуре в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 [3] по показанию «лечение взрослых в возрасте от 18 лет с установленным диагнозом активного рентгенологического аксСпА (р-аксСпА), или анкилозирующего спондилита, при отсутствии ответа, недостаточном ответе или противопоказаниях к применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), не получавших генно-инженерные

биологические препараты (ГИБП) для терапии аксСпА» (регистрационное удостоверение ЛП-№(005300)-(РГ-РУ)) [4]. Терапевтическая доза сенипрутуга составляет 7 мг/кг массы тела. Введение препарата осуществляется путем внутривенной (в/в) инфузии с использованием инфузомата и системы с фильтром с размером пор 0,2 мкм. Для первой инфузии используется половина терапевтической дозы, вторая инфузия проводится через 3 мес в полной дозе, а последующее введение – с интервалом в 6 мес. Основанием для регистрации препарата сенипрутуг по процедуре «на условиях» явилось соответствие критерию «предназначен для лечения серьезных инвалидирующих или угрожающих жизни заболеваний и способен обеспечить неудовлетворенные потребности системы здравоохранения» [3]. При этом объем представленных для регистрации данных об эффективности и безопасности был признан достаточным для определения соотношения «польза/риск» как благоприятное. Предполагается, что польза от допуска препарата на рынок будет превышать риск, связанный с отсутствием части данных на момент регистрации. Ключевыми условиями применения препарата сенипрутуг в реальной практике являются непрерывная оценка соотношения польза/риск с учетом всех поступающих данных, в том числе после завершения программы клинической разработки, проведение мероприятий фармаконадзора с активным сбором, анализом и оценкой инфор-

¹АО «БИОКАД» (Россия).

магии о безопасности и эффективности препарата, а также реализация плана управления рисками.

Эффективность и безопасность препарата сенипрутуг изучены в международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов с аксСпА BCD-180-2/ELEFTA (NCT05445076) [5]. В исследовании, проходившем на базе 28 исследовательских центров, приняли участие 260 взрослых позитивных по HLA-B27 пациентов с подтвержденным активным р-аксСпА с неэффективностью предшествующего лечения НПВП, не получавших ГИБП и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты. Пациенты были рандомизированы в группы терапии сенипрутугом в дозе 5 мг/кг (n=103), 7 мг/кг (n=107) и плацебо (n=50). Группы активного препарата получали сенипрутуг в следующем режиме: для первой инфузии использовалась половина предустановленной для группы дозы, вторая инфузия выполнялась в полной дозе через 3 мес (на неделе 12) с последующими введениями полной дозы с интервалом в 6 мес. Третья группа получила инфузию плацебо на неделях 0 и 12, а на неделе 24 была переключена на терапию сенипрутугом в дозе 5 мг/кг. Исследование продолжительностью 160 нед было разделено на два периода. В течение плацебо-контролируемого периода (до недели 24) проводилось сравнение исследуемого препарата с плацебо. В периоде продолжения терапии (после недели 24) оценивались скорость развития клинического эффекта у пациентов, переключенных с плацебо на сенипрутуг в дозе 5 мг/кг, а также сохранение достигнутого эффекта у пациентов, получавших препарат начиная с недели 0.

Доказательством гипотезы о превосходстве препарата сенипрутуг над плацебо явилось достижение первичной конечной точки в виде ответа по критерию ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis International Society – доля пациентов, достигших 40% улучшения на неделе 24). Улучшение по ASAS40 зарегистрировано у 51,4 и 40,8% пациентов в группах сенипрутуга 5 и 7 мг/кг соответственно по сравнению с 24% пациентов в группе плацебо (p<0,05 для обоих сравнений).

В ходе 60-недельного периода препарат сенипрутуг обеспечивал эффективное снижение активности заболевания по индексам ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню CPB) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). К неделе 60 изменение индексов ASDAS-CPB и BASDAI составило в среднем -1,5 и -2,8 балла соответственно по сравнению с исходным уровнем. При этом уже в течение первой недели лечения сенипрутугом наблюдалось статистически значимое снижение уровня CPB, а также индекса ASDAS-CPB. На фоне терапии сенипрутугом в дозе 7 мг/кг зафиксировано значимое 5-кратное уменьшение доли пациентов с очень высокой активностью р-аксСпА по ASDAS-CPB: с 65,4% на момент скрининга до 13,3% к неделе 60. При этом с 24-й до 60-й недели среди пациентов, получавших сенипрутуг в дозе 7 мг/кг, доля достигших низкой активности и неактивного заболевания превысила 40% (от 41,8 до 44,5%). На неделе 12 доля пациентов с клинически значимым снижением индекса ASDAS-CPB >1,1 составила 63,3%, и достигнутый эффект сохранялся вплоть до недели 60. Согласно действующим клиническим рекомендациям [6], клинически значимое снижение индекса ASDAS-CPB является

показателем клинической эффективности и основанием для продолжения терапии назначенным препаратом. Доля пациентов, достигших на фоне лечения сенипрутугом ответа ASAS5/6, значительно превосходила соответствующий показатель для плацебо начиная с недели 8, с этого момента вплоть до недели 60 она превышала 40%. Доля больных с частичной ремиссией по ASAS непрерывно увеличивалась с 1-й недели терапии сенипрутугом и достигла 26,2% к неделе 60. Наряду со снижением клинических и лабораторных показателей активности воспаления на фоне терапии сенипрутугом наблюдалась достоверно более значимая по сравнению с плацебо положительная динамика симптомов поражения позвоночника по индексу SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada – индекс Канадского консорциума по исследованию спондилоартрита) на неделе 24 с дальнейшим уменьшением данного показателя на неделе 48. Так, в группе пациентов, получавших сенипрутуг в дозе 7 мг/кг, индекс SPARCC для позвоночника на неделе 24 снизился на 7 баллов по сравнению с 0,8 балла в группе плацебо (p=0,0007). К неделе 48 снижение среднего значения этого индекса достигло 10,1 балла. Препарат сенипрутуг обеспечивал быстрое непрерывное снижение индексов BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), что указывает на значимое улучшение функции опорно-двигательного аппарата уже с недели 8. Наблюдалась положительная динамика физического компонента опросника качества жизни SF-36 со статистически значимыми различиями по сравнению с плацебо начиная с недели 8 и вплоть до недели 24 (p<0,05). Кроме того, отмечено более значимое по сравнению с плацебо улучшение работоспособности пациентов по данным опросника WPAI (Work Productivity and Activity Impairment – опросник производительности труда и снижения активности) по параметрам «Снижение внерабочей активности из-за состояния здоровья» на неделе 12 (p=0,011), а также «Снижение работоспособности из-за состояния здоровья» и «Снижение эффективности труда из-за состояния здоровья» на неделе 24 терапии сенипрутугом в дозе 7 мг/кг (p<0,05 для обоих сравнений).

Наиболее частыми неблагоприятными реакциями (НР) в ходе клинического исследования BCD-180-2/ELEFTA были инфузионные реакции (ИР). В течение 60 нед терапии сенипрутугом ИР зарегистрированы у 61,9% пациентов. В большинстве случаев они имели легкую или умеренную степень тяжести и лишь у 4 из 260 пациентов соответствовали критериям серьезности. При этом 92,4% случаев ИР зарегистрировано в ходе первого введения, 5,3% – второго и 2,3% – третьего. Наиболее частыми (более чем у 5% пациентов) симптомами ИР были: лихорадка (44,6%), головная боль (12,3%), тошнота (10,8%), озноб (9,2%) и рвота (8,1%). Развитие симптомов ИР наблюдалось в основном в первые 2 ч после начала в/в введения препарата сенипрутуг и в течение 4 ч после окончания инфузии.

С целью снижения риска развития и уменьшения выраженности ИР на фоне терапии сенипрутугом разработана следующая двухэтапная схема премедикации (см. таблицу).

Среди НР, развившихся в течение 60 нед терапии сенипрутугом и зарегистрированных с частотой $\geq 2\%$, помимо ИР, отмечены анемия и лимфопения – по 7 (2,7%) случаев, а также повышение температуры тела и синусовая брадикардия – по 6 (2,3%) случаев.

Схема премедикации, рекомендованная при использовании препарата сенипрутуг
Premedication regimen recommended when using the drug seniprutug

Период до инфузии сенипрутуга	Режим применения	Группа препаратов	Препарат*
Накануне планируемой инфузии с повтором утром в день инфузии	Самостоятельный прием пациентом	Блокатор H1-гистаминовых рецепторов	Цетиризин перорально 1 таблетка (10 мг)
		Блокатор H2-гистаминовых рецепторов	Фамотидин перорально 1 таблетка (20 мг)
Непосредственно перед инфузией	Введение в условиях лечебного учреждения под контролем медицинского персонала и лечащего врача	ГК	Преднизолон 120 мг в/в
		Антагонист 5-НТ3-рецепторов	Ондансетрон 8 мг в/в
		Блокатор H1-гистаминовых рецепторов	Хлоропирамин 1,0 мл в/м
		Анальгезирующее ненаркотическое средство	Парацетамол 1000 мг перорально

Примечание. * – допускается применение другого препарата из указанной группы в сопоставимой по эффективности дозе. ГК – глюкокортикоиды; в/м – внутримышечно.

В течение 60 нед терапии сенипрутугом у 5,8% пациентов зафиксированы НР инфекционного характера, все они соответствовали легкой и умеренной степени тяжести. При этом в течение плацебо-контролируемого периода (недели 0–24) доля пациентов, у которых развивались инфекции, составила 4,2%, и на фоне продолжения терапии сенипрутугом (недели 24–60) она снизилась до 1,9%. Данный факт свидетельствует об отсутствии нарастания частоты инфекционных заболеваний на фоне терапии сенипрутугом за счет точности воздействия на специфичный пул аутореактивных TRBV9+ CD8+ Т-лимфоцитов, на которые приходится около 4% всех Т-клеток [7]. При этом оставшиеся 96% Т-лимфоцитов продолжают обеспечивать защитные функции иммунной системы.

Зарегистрировано 6 случаев НР, соответствовавших критериям серьезности: у 4 (1,5%) пациентов – ИР (по 2 умеренной и тяжелой степени), у 1 (0,4%) – острый средний отит умеренной степени тяжести и у 1 (0,4%) – тяжелый дерматит. Среди НР 3-й степени тяжести, не имевших критериев серьезности, зафиксировано по 1 (0,4%) случаю повышения артериального давления, увеличения уровня аспартатаминотрансферазы и нейтропении. Все НР, имевшие критерии серьезности или 3-ю степень тяжести, полностью разрешились без последствий для здоровья пациентов. По мере уточнения информации данные о безопасности будут обновлены и опубликованы.

У 5,1% пациентов были обнаружены связывающие антитела, при этом нейтрализующих антител не выявлено, что указывает на низкую иммуногенность препарата сенипрутуг.

Фармакодинамические параметры свидетельствуют о глубокой деплеции TRBV9+ Т-лимфоцитов уже в течение первой недели терапии сенипрутугом. Восстановление популяции таргетных клеток наблюдалось у части пациентов на неделе 36 терапии, перед третьей инфузией, что явилось подтверждением корректности выбранного режима дозирования с продолжением терапии 1 раз в 6 мес.

На основании результатов 60 нед терапии р-аксСпА препаратом сенипрутуг (Трибувиа®) сделаны следующие выводы:

1. На фоне терапии препаратом сенипрутуг в дозе 7 мг/кг наблюдается быстрое (в течение недели после первой инфу-

зии) и значимое снижение активности р-аксСпА с сохранением достигнутого эффекта на протяжении 60 нед терапии. Изменение индексов ASDAS-СРБ и BASDAI к неделе 60 составило -1,5 и -2,8 балла соответственно по сравнению с исходным уровнем. С 24-й по 60-ю неделю терапии доля пациентов с низкой активностью или неактивным заболеванием превышала 40% (от 41,8 до 44,5%).

2. У пациентов, получавших препарат сенипрутуг, отмечались улучшение функционального статуса при оценке по индексам BASFI и BASMI, а также значимое улучшение работоспособности и физического компонента по опроснику качества жизни SF-36 по сравнению с плацебо.

3. Установлены благоприятный профиль безопасности и низкая иммуногенность сенипрутуга, что является предпосылкой для проведения длительной терапии. Основными НР на фоне лечения сенипрутугом были ИР, требующие проведения премедикации и наблюдения за пациентом. Отмечен благоприятный профиль безопасности в отношении инфекционных осложнений – не выявлено нарастания их частоты при продолжении терапии.

4. Отсроченное восстановление пула таргетных TRBV9+ Т-лимфоцитов определяет возможность более редких инфузий препарата.

5. При скорректированном непрямом сравнении [8] препарат сенипрутуг продемонстрировал статистически значимое превосходство над адалимумабом по ключевым показателям эффективности ASAS40 и ASAS20 на неделе 24 у взрослых пациентов с активным р-аксСпА.

Решение Совета экспертов:

1. Препарат сенипрутуг (Трибувиа®) может быть рекомендован в качестве терапии подтвержденного позитивного по HLA-B27 р-аксСпА при отсутствии ответа, недостаточном ответе или противопоказаниях к применению НПВП у взрослых пациентов, ранее не получавших ГИБП или селективные ингибиторы Янус-киназ (иЯК).

2. Согласно обновленным клиническим рекомендациям ASAS-EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г [6], позиции российских экспертов по аксСпА, а также одобренной формулировке показания к применению, препарат сенипрутуг может назначаться при положи-

тельном решении ревматолога пациентам, соответствующим следующим критериям:

- возраст старше 18 лет;
- подтвержденный диагноз р-аксСпА (анкилозирующего спондилита);
- позитивность по HLA-B27;
- сохранение высокой активности заболевания по индексу ASDAS (ASDAS-СРБ $\geq 2,1$), несмотря на последовательное назначение не менее двух НПВП в максимальных терапевтических дозах суммарно в течение более 4 нед; при поражении периферических суставов неэффективность предшествующей терапии, помимо НПВП, также может включать одно введение ГК локально и применение сульфасалазина в дозе до 3 г/сут в течение не менее 3 мес, а также непереносимость указанного лечения;
- не получавшие ранее ГИБП или селективные иЯК.

3. Учитывая механизм действия в виде деплеции аутореактивных Т-лимфоцитов и постепенного развития клинического эффекта, режим дозирования с более редкими инфузиями, а также включение ГК в схему премедикации, рекомендуется в условиях реальной клинической практики проводить оценку эффективности препарата сенипрутуг через 24 нед после начала терапии.

4. С целью обеспечения безопасного включения препарата сенипрутуг в реальную клиническую практику и минимизации наиболее значимого идентифицированного риска в виде развития ИР компании-производителю рекомендуется реализовывать следующие меры:

- информирование и обучение врачей и среднего медицинского персонала, участвующих в назначении и применении препарата сенипрутуг, в том числе с обязательным предоставлением одобренной Росздравнадзором «Памятки для пациента, получающего лекарственный препарат Трибувиа®»;
- осуществление инфузий сенипрутуга только под контролем квалифицированного медицинского персонала, имеющего опыт применения ГИБП, в учреждениях с соответствующим медицинским оснащением, включая наличие инфузоматов и оборудования для оказания экстренной медицинской помощи, и также лекарственных препаратов, таких как адреналин (эпинефрин), антигистаминные препараты и ГК, для немедленного использования при развитии ИР (например, тяжелых ИР или аллергических реакций);
- соблюдение рекомендованной двухэтапной схемы премедикации в соответствии с одобренной общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП);

– соблюдение рекомендации по достаточной гидратации пациента перед инфузией в соответствии с одобренной ОХЛП;

- соблюдение корректного расчета рекомендуемой терапевтической дозы путем использования калькулятора, разработанного компанией-производителем;
- соблюдение правил приготовления раствора для инфузий, подробно описанного в одобренной ОХЛП;
- соблюдение рекомендованной ступенчатой схемы дозирования на старте терапии с введением половины терапевтической дозы в ходе первой инфузии;
- осуществление в/в введения препарата с использованием инфузомата и инфузионной системы с фильтром с размером пор 0,2 мкм;
- ограничение скорости введения препарата (≤ 25 мл/ч) для первой инфузии и начальных этапов последующих инфузий;

5.0. Рекомендуется следующий режим наблюдения за пациентом во время и после инфузии препарата сенипрутуг:

- во время инфузии препарата осуществляется регулярный (каждый час) контроль состояния пациента с оценкой жизненных функций (частоты пульса, артериального давления и др.) и использованием дополнительных клинических, лабораторных и инструментальных методов по мере необходимости с учетом мнения лечащего врача и состояния пациента;
- при первом введении препарата показана госпитализация пациента на срок не менее 24 ч с плановым наблюдением дежурного врача;
- после повторных введений препарата необходимо наблюдать пациента в течение 4 ч после окончания инфузии с учетом возможности отсроченного развития ИР. При возникших симптомах ИР следует наблюдать пациента не менее 24 ч после введения препарата.

6.0. Одобрить и рекомендовать проведение пострегистрационного исследования для изучения безопасности и удержания на терапии препаратом сенипрутуг в реальной клинической практике.

7.0. Представленные данные клинического исследования эффективности и безопасности сенипрутуга, а также соблюдение рекомендованных мер по обеспечению его безопасного включения в реальную клиническую практику дают основание полагать, что при применении препарата сенипрутуг в качестве терапии р-аксСпА соотношение польза/риск будет благоприятным.

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

1. Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB, et al. Targeted depletion of TRBV9+ T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. *Nat Med.* 2023 Nov;29(11):2731-2736. doi: 10.1038/s41591-023-02613-z. Epub 2023 Oct 23.

2. Гайдукова ИЗ, Мазуров ВИ. Патогенез аксиальных спондилоартритов как основа лечения — реалии и перспективы. *Русский медицинский журнал.* 2023;(7):6-14. [Gaidukova IZ, Mazurov VI. The pathogenesis of axial spondyloarthritis as the basis of treatment — realities and prospects. *Russkii*

meditsinskii zhurnal. 2023;(7):6-14. (In Russ.)].

3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 (ред. от 20.10.2023) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 №78 (as amended on 10/20/2023) "On the Rules for registration and examination of medicines for medical use"]https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78

4. Общая характеристика лекарственного

препарата (ОХЛП) сенипрутуг [General characteristics of the medicinal product (GCMР) seniprutug] https://lk.regmed.ru/register/EAEU_SmPC

5. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Лиля АМ и др. Эффективность и безопасность препарата ВCD-180, моноклонального антитела к TRBV9+ Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA.

Научно-практическая ревматология. 2024; 62(1):65–80.

[Nasonov EL, Mazurov VI, Lila AM, et al. Efficacy and safety of BCD-180, a monoclonal antibody to TRBV9+ T lymphocytes, in patients with active radiological axial spondyloarthritis: results of a 36-week randomized double-blind placebo-controlled phase 2 clinical trial of ELEFTA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2024;62(1):65–80. (In Russ.)].

6. 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.

7. Израэльсон МА, Степанов АВ, Староверов ДБ и др. Тестирование моноклональных антител к Т-клеточному рецептору, ассоциированному с анкилозирующим спондилитом. *Вестник РГМУ*. 2018;(5):83–92.

[Izrael'son MA, Stepanov AV, Staroverov DB, et al. Testing of monoclonal antibodies to the T-cell receptor associated with ankylosing spondylitis. *Vestnik RGMU*. 2018;(5):83–92. (In Russ.)].

8. Ли́ла АМ, Ду́бинина ТВ, Толка́чева ДГ и др. Сравнительный анализ эффективности препаратов сенипруту́г (BCD-180) и адалимума́б в терапии активного рентге-

нологического аксиального спондилоартрита: результаты систематического обзора и скорректированного непрямого сравнения. *Современная ревматология*. 2024; 18(2):33–40.

[Lila AM, Dubinina TV, Tolkacheva DG, et al. Comparative analysis of the efficacy of seniprutug (BCD-180) and adalimumab in the treatment of active radiographic axial spondyloarthritis: results of a systematic review and matching-adjusted indirect comparison. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):33–40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-33-40.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.06.2024/12.06.2024/13.06.2024

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 paper has been 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.

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

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

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

Лу́кьянов С.А. <https://orcid.org/0000-0001-7734-2402>

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

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

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

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

Лу́кина Г.В. <http://orcid.org/0000-0001-7958-5926>

Коро́лев М.А. <http://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Древа́ль Р.О. <https://orcid.org/0000-0002-5109-7725>