

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Л.И. Алексе́ева, 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. Бело́в, 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. Бя́лик, 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. Ду́биков, 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. Зборо́вская, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» Минобрнауки России, Волгоград

А.Е. Кара́теев, 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(4)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.

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

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

Современная ревматология. 2024;18(4):1–127

Подписано в печать 16.08.2024
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
abstract
database

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. Zborovsky Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Ministry of Education and Science of Russia, Volgograd

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

2024;18(4)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

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

Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе. Часть II. Лечение, профилактика	7
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бобкова А.О., Лиля А.М., Каратеев А.Е.

Особенности клинических проявлений и фармакотерапии у пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в переключении генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ	16
--	----

Корсакова Ю.Л., Воробьева Л.Д., Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Трёмаскина П.О.,

Коротаяева Т.В., Димитрева А.Е., Урумова М.М.

Клинико-инструментальная характеристика псориатического артрита с поражением позвоночника в сочетании с гиперурикемией	23
--	----

Коротаяева Т.В., Мазуров В.И., Лиля А.М., Гайдукова И.З., Бакулев А.Л., Самцов А.В.,

Хайрутдинов В.Р., Зинкина-Орихан А.В., Линькова Ю.Н., Еремеева А.В.

Нетакимаб для лечения псориатического артрита: результаты 3 лет исследования фазы III BCD-085-8/PATERA	33
--	----

Воробьева Л.Д., Дубинина Т.В., Саблина А.О., Демина А.Б., Ильиных Е.В.,

Сахарова К.В., Андрианова И.А., Коротаяева Т.В., Иванова Л.В.

Валидация русскоязычного опросника Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)	43
---	----

Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Стребкова Е.А., Шарапова Е.П.,

Савушкина Н.М., Михайлов К.М., Раскина Т.А., Виноградова И.Б., Оттева Э.Н.,

Зонина Е.В., Аношенкова О.Н., Лиля А.М.

Влияние сахарного диабета 2-го типа на клинические проявления остеоартрита	51
--	----

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

Каратеев А.Е., Бялик А.А., Стадник В.И.

Оценка эффективности гиалуроновой кислоты высокой молекулярной массы с хондроитина сульфатом при посттравматическом остеоартрите коленного сустава	59
--	----

Воркель Е.Н., Решетняк Т.М., Нурбаева К.С., Черкасова М.В.,

Тарасова Г.М., Егорова О.Н., Лиля А.М.

Сывороточный кальпротектин при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами	66
--	----

Михайлина А.О., Костарева О.С., Асеева Е.А., Глухова С.И., Лиля А.М., Тищенко С.В.

Многofункциональный белок нуклеобиндин 1 как маркер поражения сосудов при системной красной волчанке	74
--	----

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

Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России: применение у пациентов с остеоартритом коленных суставов (сообщение 4)	80
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Балабанова Р.М., Денисов Л.Н.

Кожный некротизирующий васкулит у больной ревматоидным артритом, развившийся после COVID-19: описание клинического случая	89
---	----

Меснянкина А.А., Асеева Е.А., Никишина Н.Ю.

Длительная терапия белимумабом у пациентов с системной красной волчанкой	93
--	----

ОБЗОРЫ

Каледа М.И., Никишина И.П.

Современные возможности лечения системной красной волчанки у детей (обзор литературы)	99
---	----

Чичасова Н.В., Лиля А.М.

Барицитиниб — основные результаты многолетнего использования при ревматоидном артрите	106
---	-----

Муравьева Н.В., Белов Б.С.

Вакцинопрофилактика опоясывающего лишая (<i>Herpes zoster</i>) у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: новые данные	115
---	-----

Сарвилина И.В., Лиля А.М., Громова О.А.

Об иммуномодулирующих эффектах нового комбинированного фармаконутрицевтика при остеоартрите	121
---	-----

LECTURE

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

Management of patients with infective endocarditis: current state-of-art. Part II: treatment, prevention	7
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Bobkova A.O., Lila A.M., Karateev A.E.

Characteristics of clinical manifestations and pharmacotherapy in patients with rheumatoid arthritis requiring switching between biologic disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors	16
---	----

*Korsakova Yu.L., Vorobyeva L.D., Gubar E.E., Loginova E.Yu.,
Tremaskina P.O., Korotaeva T.V., Dimitreva A.E., Urumova M.M.*

Clinical and instrumental characteristics of axial psoriatic arthritis in combination with hyperuricemia	23
--	----

*Korotaeva T.V., Mazurov V.I., Lila A.M., Gaidukova I.Z., Bakulev A.L.,
Samtsov A.V., Khairutdinov V.R., Zinkina-Orikhan A.V., Linkova Yu.N., Ereemeeva A.V.*

Netakimab for the treatment of psoriatic arthritis: 3-year results of the phase III BCD-085-8/PATERA study	33
--	----

*Vorobyova L.D., Dubinina T.V., Sablina A.O., Demina A.B., Ilinykh E.V.,
Sakharova K.V., Andrianova I.A., Korotaeva T.V., Ivanova L.V.*

Validation of the Russian-language version of Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) questionnaire	43
--	----

*Taskina E.A., Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Strebkova E.A., Sharapova E.P.,
Savushkina N.M., Mikhailov K.M., Raskina T.A., Vinogradova I.B., Otteva E.N.,
Zonova E.V., Anoshenkova O.N., Lila A.M.*

The influence of type 2 diabetes mellitus on clinical manifestations of osteoarthritis	51
--	----

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

Evaluation of the efficacy of high molecular weight hyaluronic acid with chondroitin sulfate in post-traumatic knee osteoarthritis	59
--	----

*Vorkel E.N., Reshetnyak T.M., Nurbaeva K.S., Cherkasova M.V.,
Tarasova G.M., Egorova O.N., Lila A.M.*

Serum calprotectin in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies	66
--	----

Mikhailina A.O., Kostareva O.S., Aseeva E.A., Glukhova S.I., Lila A.M., Tishchenko S.V.

Multifunctional protein nucleobindin 1 as a marker of vascular damage in systemic lupus erythematosus	74
---	----

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

Long-term multicenter observational study of the drug Alflutop in Russia: use in patients with knee osteoarthritis (report 4)	80
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Balabanova R.M., Denisov L.N.

Cutaneous necrotizing vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis that developed after COVID-19: description of a clinical case	89
---	----

Mesnyankina A.A., Aseeva E.A., Nikishina N.Yu.

Long-term belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus	93
---	----

REVIEWS

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

Modern treatment options for systemic lupus erythematosus in children (literature review)	99
---	----

Chichasova N.V., Lila A.M.

Baricitinib: key results of long-term use in rheumatoid arthritis	106
---	-----

Muravyova N.V., Belov B.S.

Vaccination against <i>Herpes zoster</i> in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: new data	115
---	-----

Sarvilina I.V., Lila A.M., Gromova O.A.

On the immunotropic effects of a new combined pharmaconutraceutical preparation in osteoarthritis	121
---	-----

Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе. Часть II. Лечение, профилактика

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. При этом серьезными преградами на пути эффективной антимикробной терапии являются как нарастающая резистентность возбудителей ИЭ к антибиотикам, так и увеличивающаяся этиологическая роль инфекционных агентов, ранее встречавшихся очень редко. В части II статьи представлены основные принципы лечения и профилактики ИЭ с учетом последних рекомендаций Европейского кардиологического общества 2023 г.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит; антибактериальная терапия; резистентность к антибиотикам; хирургическое лечение; профилактика.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе. Часть II. Лечение, профилактика. Современная ревматология. 2024;18(4):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-7-15

Management of patients with infective endocarditis: current state-of-art. Part II: treatment, prevention

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, which can be caused by an extremely extensive list of pathogens, which is replenished almost annually. At the same time, effective antimicrobial therapy is made considerably more difficult by the increasing resistance of IE pathogens to antibiotics and the growing etiological role of infectious agents that were previously very rare.

Part II of the article presents the basic principles of treatment and prevention of IE, considering the latest recommendations of the European Society of Cardiology 2023.

Keywords: infective endocarditis; antibacterial therapy; antibiotic resistance; surgical treatment; prevention.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Tarasova GM, Muravyova NV. Management of patients with infective endocarditis, the current state-of-art. Part II: treatment, prevention. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(4):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-7-15

В части II настоящей статьи рассмотрены основные положения, касающиеся лечения и профилактики инфекционного эндокардита (ИЭ), с учетом обновленных рекомендаций Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC) 2023 г. [1].

Лечение

Общие принципы

Основополагающим принципом лечения ИЭ является ранняя массивная и длительная (не менее 4–6 нед) антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. При ИЭ функции факторов естественной антиинфекционной защиты макроорганизма существенно снижены. Это обосновывает необходимость

применения бактерицидных антибиотиков, преимущество которых перед препаратами с бактериостатическим действием было продемонстрировано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Наличие возбудителей в вегетациях и биопленке (последнее особенно актуально при ИЭ клапанных протезов, ИЭКП) требует высокодозной и длительной антибиотикотерапии. Одним из главных препятствий медикаментозной эрадикации инфекции может быть бактериальная толерантность к антибиотику, т. е. возбудитель становится нечувствительным к бактерицидному эффекту препарата при сохранении восприимчивости к бактериостатическому действию. Подобное «ускользание» киллингового эффекта антибиотика может быть причиной возобновления роста возбудителя после прекращения терапии,

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

что ведет к рецидиву болезни. Поэтому в ряде случаев ИЭ назначение комбинации бактерицидных препаратов является более оправданным, чем монотерапия.

Эксперты ESC использовали контрольные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибиотиков в соответствии с последними рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) [2]. Согласно этим рекомендациям, результаты оцениваются по одной из трех категорий чувствительности микроорганизма: а) *чувствительный при стандартном режиме дозирования* — уровень активности антимикробного препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при стандартном режиме дозирования; б) *чувствительный при увеличенной экспозиции* — уровень активности препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата путем коррекции режима дозирования

или благодаря его концентрации в очаге инфекции; в) *резистентный* — высокая вероятность терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата.

Антибактериальная терапия

В настоящее время схема антибактериальной терапии ИЭ включает два этапа. *Первый этап* предполагает стационарное лечение комбинацией бактерицидных антибиотиков, вводимых внутривенно (в/в) в течение как минимум 2 нед. В эти же сроки при наличии показаний выполняются кардиохирургические вмешательства. По истечении данного периода клинически стабильные пациенты (см. ниже) могут быть переведены на амбулаторный режим в/в (outpatient parenteral antibiotic therapy, OPAT) или перорального («ступенчатого») применения антибиотиков длительностью до 6 нед.

В табл. 1–3 представлены схемы антимикробной терапии ИЭ при наиболее часто встречающихся возбудителях (стрептококки, стафилококки, энтерококки).

Таблица 1. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного оральными стрептококками и группой *Streptococcus gallolyticus*
Table 1. Antibiotic therapy of IE caused by oral Streptococci and the *Streptococcus gallolyticus* group

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность применения, нед	Комментарии
Штаммы, чувствительные к пенициллину, при стандартном режиме дозирования			
Стандартная схема			
Пенициллин G, или ампициллин, или цефтриаксон	12–18 млн ¹ ЕД/сут в/в в 4–6 введений 100–200 ¹ мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 2 г/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: пенициллин G 200 тыс. ЕД/кг/сут в/в в 4–6 введений, ампициллин 100–200 ¹ мг/кг/сут в/в в 4–6 введений, цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	4	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
Стандартная схема, 2-недельный курс			
Пенициллин G, или ампициллин, или цефтриаксон + гентамицин ²	12–18 ¹ млн ЕД/сут в/в в 4–6 введений 100–200 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 2 г/сут в/в или в/м в 1 введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы¹: пенициллин G, ампициллин и цефтриаксон (см. выше), гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 или 3 введения	2	Только для больных с неосложненным ИЭНК и нормальной функцией почек
При аллергии к бета-лактамам			
Ванкомицин ³	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения		Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
	Педиатрические дозы: 40 мг/кг/сут в/в в 2 или 3 введения	4	
Штаммы, чувствительные (повышенная экспозиция) и устойчивые к пенициллину			
Стандартная схема			
Пенициллин G, или ампициллин, или цефтриаксон + гентамицин ²	24 млн ЕД/сут в/в в 4–6 введений 12 г/сут в/в в 6 введений 2 г/сут в/в в 1 введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	4 4 4 2	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс лечения
При аллергии к бета-лактамам			
Ванкомицин ³	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения	4	Для больных с ИЭКП рекомендуется 6-недельный курс в сочетании с 2-недельным курсом гентамицина
	Педиатрические дозы: как указано выше		

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Примечание. ¹Начальные дозы, которые могут быть увеличены до максимальных. ²Максимальная доза — 240 мг/сут. Высокие дозы ассоциируются с нарастанием риска нефротоксичности. Необходимо контролировать функцию почек и сывороточную концентрацию гентамицина 1 раз в неделю. При назначении однократной суточной дозы исходная («преддозная») концентрация гентамицина не должна превышать 1 мг/л, а «постдозная» (через 1 ч после введения) — приблизительно 10–12 мг/л. ³Доза ванкомицина не должна превышать 2 г/сут, если только не проводится мониторинг уровня ванкомицина в сыворотке крови и ее можно скорректировать для достижения максимальной концентрации в плазме крови на уровне 30–45 мкг/мл через 1 ч после завершения в/в введения антибиотика. Требование мониторинга сывороточной концентрации гентамицина не всегда выполнимо, учитывая недостаточную техническую оснащенность отечественных стационаров общего профиля, поэтому, исходя из практических соображений, может быть оправдана прерывистая схема применения препарата. Гентамицин назначают в течение 7–10 дней с последующим 5–7-дневным перерывом с целью профилактики токсических эффектов, а затем проводят повторный курс в тех же дозах. При ИЭ, вызванном *Granulicatella* и *Abiotrophia*, т. е. разновидностями стрептококков с измененными питательными потребностями (nutritionally), рекомендуемые схемы антибиотикотерапии включают 6-недельные курсы пенициллина G, цефтриаксона или ванкомицина в сочетании с аминогликозидами как минимум в течение первых 2 нед в случае ИЭКП.

В/м — внутримышечно. ИЭНК — инфекционный эндокардит нативных клапанов.

Таблица 2. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного стафилококками
Table 2. Antibiotic therapy of IE caused by Staphylococci

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность применения, нед	Комментарии
Нативные клапаны			
MSSA			
Оксациллин или цефазолин ¹	12 г/сут в/в в 4—6 введений 6 г/сут в/в в 3 введения Педиатрические дозы²: оксациллин 200—300 мг/кг/сут в/в в 4—6 введений, цефазолин 100 мг/кг/сут в/в в 3 введения <i>При аллергии к бета-лактамам</i>	4—6	
Даптомицин + цефтаролин ^{1,3} или фосфомицин ⁴	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение 1800 мг/сут в/в в 3 введения 8—12 г/сут в/в в 4 введения	4—6	
MRSA			
Ванкомицин ⁵	30—60 мг/кг/сут в/в в 2—3 введения Педиатрические дозы: 30 мг/кг/сут в/в в 2—3 введения <i>Альтернативные схемы</i>	4—6	
Даптомицин + оксациллин ¹ , или цефтаролин ^{1,3} , или фосфомицин ⁴	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение 12 г/сут в/в в 4—6 введений 1800 мг/сут в/в в 3 введения 8—12 г/сут в/в в 4 введения	4—6	
Клапанные протезы			
MSSA			
Оксациллин	12 г/сут в/в в 4—6 введений	≥6	Рифампицин назначают через 3—5 дней после начала терапии бета-лактамами и гентамицином
или цефазолин ¹	6 г/сут в/в в 3 введения	≥6	
+ рифампицин	900 мг/сут в/в или внутрь в 3 приема	≥6	
+ гентамицин ⁶	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 (предпочтительно) или 2 введения Педиатрические дозы²: рифампицин 20 мг/кг/сут в/в или внутрь в 3 приема, остальное — как указано выше	2	
Даптомицин	<i>При аллергии к бета-лактамам</i> 10 мг/кг/сут в/в в 1 введение	≥6	Рифампицин назначают через 3—5 дней после начала терапии другими антибиотиками
+ цефтаролин ^{1,3} , или фосфомицин ⁴ , или гентамицин ⁶	1800 мг/сут в/в в 3 введения	≥6	
	8—12 г/сут в/в в 4 введения	≥6	
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 (предпочтительно) или 2 введения	2	
+ рифампицин	900 мг/сут в/в или внутрь в 2—3 приема Педиатрические дозы²: как указано выше	≥6	
MRSA			
Ванкомицин ⁵	30—60 мг/кг/сут в/в в 2—3 введения	≥6	Рифампицин назначают через 3—5 дней после начала терапии ванкомицином и гентамицином

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность применения, нед	Комментарии
+ рифампицин	900–1200 мг/сут в/в или внутрь в 2–3 приема	≥6	
+ гентамицин ⁶	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 (предпочтительно) или 2 введения Педиатрические дозы²: как указано выше	2	

Примечание. MSSA — methicillin-susceptible *S. aureus*; MRSA — methicillin-resistant *S. aureus*. ¹Для больных с аллергией на пенициллин, но при отсутствии анафилактических реакций. ²Педиатрические дозы не должны превышать дозы для взрослых. ³Цефтаролин в высоких дозах ассоциируется с риском развития лейкопении после 2 нед лечения. ⁴С учетом высокой натриевой нагрузки требуется соблюдать осторожность у больных с сердечной недостаточностью. ⁵Доза ванкомицина не должна превышать 2 г/сут (см. табл. 1). ⁶При невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови целесообразно применение прерывистой схемы лечения (см. табл. 1).

Таблица 3. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного энтерококками
Table 3. Antibiotic therapy of IE caused by Enterococci

Антибиотик	Дозы и способ введения	Длительность применения, нед	Комментарии
Штаммы, чувствительные к бета-лактамам и гентамицину (для резистентных штаммов см. ^{1–3})			
Ампициллин	12 г/сут в/в в 4–6 введений	6	Эта схема неактивна против <i>E. faecium</i> . При высокой резистентности к аминогликозидам гентамицин не применяют
+ цефтриаксон или гентамицин ⁴	4 г/сут в/в в 2 введения	6	
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы⁵: ампициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений, цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в в 2 введения, гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 введения	2	
Штаммы, устойчивые к бета-лактамам (<i>E. faecium</i>)			
Ванкомицин + гентамицин ⁴	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения	6	
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы⁵: ванкомицин 30 мг/кг/сут в/в в 2 или 3 введения, гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	2	
Штаммы, устойчивые к ванкомицину			
Даптомицин	10–12 мг/кг/сут в/в в 1 введение	6	При высоких дозах эртапенема возможно развитие судорог. У детей младше 12 лет эртапенем применяют по схеме: 15 мг/кг (максимум 500 мг) 2 раза в сутки
+ ампициллин, или фосфомицин, или цефтаролин, или эртапенем ⁶	300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений 12 г/сут в/в в 4 введения 1800 мг/сут в/в в 3 введения 2 г/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы⁵: даптомицин и ампициллин — как у взрослых, фосфомицин 2–3 г/сут в/в в 1 введение, цефтаролин 24–36 мг/кг/сут в 3 введения, эртапенем 1 г/сут в/в или в/м в 1 введение		

Примечание. ¹Высокая резистентность к гентамицину: при чувствительности к стрептомицину последний применяют в дозе 15 мг/кг/сут в 2 введения. ²Устойчивость к бета-лактамам: а) продукция бета-лактамаз — заменить ампициллин на ампициллин/сульбактам, б) при модификации пенициллин-связывающего белка 5 — схемы с ванкомицином. ³Полирезистентность к аминогликозидам, бета-лактамам и ванкомицину предполагает следующие альтернативы: а) даптомицин 10 мг/кг/сут + ампициллин 20 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений, б) линезолид 1200 мг/сут в/в или внутрь в 2 приема в течение ≥8 нед (необходим мониторинг функции костного мозга), в) хинупристин/ дальфопристин 3 раза по 7,5 мг/кг/сут в течение ≥8 нед (неактивен против *E. faecalis*), г) для иных сочетаний (даптомицин + эртапенем или цефтаролин) показана консультация специалиста по инфекционным болезням. ⁴При невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови целесообразно применение прерывистой схемы лечения (см. табл. 1, 5), педиатрические дозы не должны превышать дозы для взрослых. ⁶Эртапенем в высоких дозах может вызвать судороги.

Если в качестве возбудителя ИЭ идентифицируют грам-отрицательную бактерию из группы НАСЕК (*Haemophilus*,

Aggregatibacter, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), стандартная схема терапии — цефтриаксон 2 г/сут в течение 4 нед (ИЭНК)

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 4. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного редкими возбудителями
Table 4. Antibiotic therapy of IE caused by rare pathogens

Возбудитель	Терапия	Исходы лечения
<i>Brucella spp.</i>	Доксициклин 200 мг/сут + ко-тримоксазол 960 мг/12 ч + рифампицин 300–600 мг/сут внутрь в течение 3–6 мес ^b	Лечение является успешным при достижении титра антител <1:60. Некоторые авторы рекомендуют добавить гентамицин в течение первых 3 нед
<i>Coxiella burnetii</i> (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин ^c 200–600 мг/сут внутрь (курс лечения >18 мес)	Лечение является успешным при титре IgG I противофазы <1:400, а титров IgA и IgM <1:50
<i>Bartonella spp.</i> ^d	Доксициклин 200 мг/сут внутрь в течение 4 нед + гентамицин 3 мг/кг/сут в/в в течение 2 нед	Ожидаемый успех лечения составляет ≥90%
<i>Legionella spp.</i>	Левифлоксацин 500 мг/12 ч в/в или внутрь в течение ≥6 нед или кларитромицин 500 мг/12 ч в/в в течение 2 нед, затем внутрь в течение 4 нед + рифампицин 300–1200 мг/сут	Оптимальное лечение неизвестно
<i>Mycoplasma spp.</i>	Левифлоксацин ^c 500 мг/12 ч в/в или внутрь в течение ≥6 мес	Оптимальное лечение неизвестно
<i>Tropheryma whippelii</i> ^f (возбудитель болезни Уиппла)	Доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин 200–600 мг/сут внутрь в течение ≥18 мес	Длительная терапия, оптимальная продолжительность неизвестна

Примечание. ^aВвиду отсутствия крупных исследований, оптимальная продолжительность лечения ИЭ, вызванного этими возбудителями, неизвестна. Представленные сроки лечения основаны на отдельных сообщениях. Рекомендуется консультация специалиста по инфекционным болезням. ^bДобавление стрептомицина (15 мг/кг/24 ч в 2 приема) в течение первых нескольких недель является факультативным (необязательным). ^cСочетание доксициклина с гидроксихлорохином (при мониторинговании сывороточной концентрации последнего) по эффективности значительно превосходит монотерапию доксициклином. ^dСообщают о нескольких терапевтических схемах, включающих ампициллин 12 г/сут в/в или цефтриаксон 2 г/сут в/в в сочетании с гентамицином или нетилмицином. Дозы аналогичны таковым при стрептококковом и энтерококковом ИЭ (см. табл. 1, 3). ^eФторхинолоны 2-го поколения (левифлоксацин, моксифлоксацин) более эффективны, чем ципрофлоксацин, в отношении внутриклеточных возбудителей *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.* и *Chlamydia spp.* ^fЛечение ИЭ Уиппла остается только эмпирическим. При поражении центральной нервной системы доксициклин сочетают с сульфадиазином 6 г/сут в 4 приема внутрь. Альтернативная терапия – цефтриаксон 2 г/сут или пенициллин G 12 млн ЕД в 6 введений в сочетании со стрептомицином 1 г/сут в/в в течение 2–4 нед с последующим назначением ко-тримоксазола 1600 мг/сут в 2 приема. Триметоприм неактивен против *Tropheryma whippelii*. Имеются сообщения об успешном длительном (>1 года) лечении ко-тримоксазолом.

или 6 нед (ИЭКП). При отсутствии синтеза бета-лактамаз применяют комбинацию ампициллина (12 г/сут в/в в 4–6 введений) с гентамицином (3 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения) в течение 2 нед. Возможно применение ципрофлоксацина (800–1200 мг/сут в/в в 2–3 введения или 1500 мг/сут внутрь в 2 приема), однако эта схема является менее изученной.

Международное общество специалистов по эндокардиту (МОСЭ), сообщило о 49 (1,8%)/2761 случаях ИЭ, вызванных грамотрицательными бактериями, не относящимися к группе НАСЕК. Тактика ведения включает раннее хирургическое лечение и длительную (>6 нед) терапию комбинацией бета-лактамов и аминогликозидов, иногда с дополнительным назначением фторхинолонов или ко-тримоксазола [3, 4]. Может быть полезным контроль сывороточной концентрации антибиотиков. Из-за редкости и тяжести течения эти формы ИЭ следует курировать с участием мультидисциплинарной команды специалистов.

При грибковом ИЭ, вызванном *Candida spp.*, рекомендуется назначение эхинокандина (каспофунгин) в высоких дозах или липосомального амфотерицина В в сочетании с флуцитозином или без такового. При ИЭ, обусловленном *Aspergillus*, препаратом выбора является вориконазол; некоторые эксперты рекомендуют сочетать его с эхинокандином или амфотерицином В. Следует отметить, что при грибковом ИЭ в подавляющем большинстве случаев польза медикаментозного лечения невысока и обычно требуется кардиохирургическая операция. В послеоперационном пе-

риод продолжают длительную (иногда пожизненную) терапию флуконазолом (*Candida*-ИЭ) или вориконазолом (*Aspergillus*-ИЭ).

При развитии ИЭ с отрицательной гемокультурой (ИЭОГ), наблюдаемого в 17–32% случаев болезни [5, 6], очень часто возникают диагностические и терапевтические проблемы, что значительно влияет на результаты лечения. Ведущая причина ИЭОГ – назначение антимикробных препаратов больным с предполагаемым диагнозом ИЭ до момента взятия крови для исследования на гемокультуру. Все более распространенным явлением становится инфицирование редкими микроорганизмами, для идентификации которых требуются специальное оборудование и выполнение специфических серологических методик. Основные принципы лечения (после верификации возбудителя) представлены в табл. 4.

При наличии у больного остро протекающего ИЭ (выраженные явления интоксикации, быстро прогрессирующая клапанная регургитация, нарастание застойной недостаточности кровообращения) антибактериальная терапия назначается эмпирически сразу же после 3-кратного (с 30–60-минутным интервалом) взятия крови из вены для исследования на гемокультуру.

Выбор схемы эмпирического лечения основывается на следующих показателях:

– наличие/отсутствие предшествующей антибиотикотерапии;

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 5. Эмпирические схемы антибактериальной терапии при ИЭ острого течения (до идентификации патогена)
Table 5. Empirical regimens of antibacterial therapy in acute IE (before pathogen identification)

Антибиотик	Доза и путь введения
Внебольничный ИЭНК или поздний (≥ 12 мес) ИЭКП	
Ампициллин + цефтриаксон или оксациллин + гентамицин	12 г/сут в/в в 4–6 введений 4 г/сут в/в или в/м в 2 введения 12 г/сут в/в в 4–6 введений 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: ампициллин 300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений, цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в в 1 введение, оксациллин 200–300 мг/кг/сут в/в в 4–6 введений, гентамицин 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 3 введения
Ванкомицин + гентамицин	При непереносимости бета-лактамов 30 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в 2 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение Педиатрические дозы: ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 2–3 введения, гентамицин — как указано выше
Ранний ИЭКП (<12 мес после операции) или нозокомиальный и ненозокомиальный, ассоциированный с оказанием медицинской помощи ИЭ	
Ванкомицин или даптомицин + гентамицин + рифампицин	30 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в 2 введения 10 мг/кг/сут в/в в 1 введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение 900–1200 мг в/в или внутрь в 2–3 приема Педиатрические дозы: как указано выше

- поражение нативных клапанов или клапанных протезов, в последнем случае уточняют сроки проведения операции (ранний или поздний ИЭКП);
- место инфицирования (ИЭ внебольничный, нозокомиальный или ненозокомиальный, связанный с оказанием медицинской помощи), а также сведения о локальной распространенности антибиотикорезистентных штаммов и возбудителей ИЭ, требующих особых условий культивирования;
- при эмпирическом лечении MSSA-бактериемии/эндокардита назначение оксациллина/цефазолина ассоциируется с более низкими показателями летальности по сравнению с другими бета-лактамами (амоксиклав/клавуланат или ампициллин/сульбактам) и ванкомицином. Недавно установлено, что амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам могут быть эффективным эмпирическим лечением MSSA-бактериемии при последующем переходе на оксациллин или цефазолин в течение 96 ч после посева крови [7].

Схемы эмпирической антибиотикотерапии острого ИЭ представлены в табл. 5. У больных с ИЭНК и поздним ИЭКП спектр действия планируемой терапии должен включать стафилококки, стрептококки и энтерококки. Если пациент уже получал антибактериальную терапию, эмпирическое лечение следует проводить другими антибиотиками. У больных с ИЭКП (но не ИЭНК) в качестве потенциальных возбудителей учитываются коагулазонегативные стафилококки. Схемы терапии раннего ИЭКП и ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи, охватывают MRSA, энтерококки и грамотрицательные патогены (кроме группы HACEK). После идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам в схему лечения, при необходимости, вносят соответствующие коррективы. Эксперты ESC отмечают, что эмпирическое лечение

следует заменить этиотропной терапией в течение 24–48 ч после выявления микроорганизма.

Следует отметить, что в клинической практике нередко не удается выделить патоген даже с применением доступных современных методов диагностики. В подобных ситуациях эмпирическую терапию целесообразно продолжать как минимум 5–7 дней. Появление первых признаков клинического эффекта (снижение температуры тела, исчезновение озноба, уменьшение слабости, улучшение общего самочувствия) является основанием для продолжения лечения до завершения полного курса (4–6 нед). Отсутствие положительной динамики требует изменения схемы антимикробной терапии.

В соответствии с рекомендациями ESC при достижении клинически стабильного состояния пациенты могут быть переведены на амбулаторный режим в/в (ОРАТ) или перорального («ступенчатого») применения антибиотиков сроком до 6 нед. При решении вопроса о переводе на ОРАТ принимаются во внимание следующие показатели: исходно определенный диагноз левосердечного ИЭ с известным возбудителем (MSSA, коагулазонегативные стафилококки, стрептококки, энтерококки); адекватная парентеральная (в/в) антибиотикотерапия в течение ≥ 10 дней (либо ≥ 7 дней после кардиохирургической операции); достижение значимого улучшения состояния (стойкая нормализация температуры тела в течение >2 дней, снижение концентрации СРБ на 25% от максимального уровня или <20 мг/л и число лейкоцитов $<15 \cdot 10^9$ /л); негативная гемокультура через 72 ч после начала антибактериальной терапии; отсутствие показаний для хирургического вмешательства по данным чреспищеводной эхокардиографии в динамике; индекс массы тела <40 ; отсутствие необходимости в приеме антикоагулянтов; отсутствие желудочно-кишечных расстройств, сопровождающихся нарушением абсорбции. Помимо этого, перед переходом на режим ОРАТ оцениваются условия проживания

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

пациента, его способность к самообслуживанию, возможность своевременных визитов медицинского персонала (медсестра — ежедневно, лечащий врач — 1–3 раза в неделю) для обеспечения надлежащего и непрерывного лечения и контроля за инфекцией. Пациент, а также лицо, осуществляющее уход, должны быть подробно проинформированы о заболевании и контроле/наблюдении за признаками инфекции, включая ежедневную термометрию, и другими проявлениями прогрессирования заболевания или развития осложнений. При проведении ОПРАТ необходимо участие медицинского работника (уход за инфузионной помпой и в/в катетером). Если: а) пациент не способен в достаточной степени к самоконтролю, б) у него нет близких, которые будут осуществлять уход, в) требуются дополнительные визиты медицинского персонала, то возможность лечения на дому расценивается как сомнительная. Противопоказаниями для ОПРАТ считаются: сердечная недостаточность, выраженная клапанная регургитация, размеры вегетаций >10 мм, поражение нервной системы и почек, синдром малабсорбции, в/в наркомания.

Вопрос о переводе больного ИЭ на пероральный прием антибиотиков рассматривается через 2 нед (при ИЭ внутрисердечных устройств после удаления последних и реимплантации новых) или 3 нед (ИЭНК, ИЭКП) непрерывной парентеральной антибиотикотерапии при наличии всех медицинских показаний для ОПРАТ (см. выше), включая отсутствие необходимости в комплексной терапии. Основные схемы пероральной комбинированной (обязательно!) антибиотикотерапии в зависимости от возбудителя представлены в табл. 6.

Антитромботическая терапия

Уровень доказательности рекомендаций по антитромботической и антикоагулянтной терапии при ИЭ низкий. На сегодняшний день нет данных, подтверждающих необходимость и время применения антитромботических средств или антикоагулянтов для лечения или профилактики инсульта при ИЭ. На ранних стадиях ИЭ следует рассмотреть возможность применения низкомолекулярного/нефракционированного гепарина вместо пероральных антикоагулянтов у пациентов, которым показано хирургическое вмешательство.

Рекомендации ESC (2023) по применению антитромботической терапии при ИЭ:

1. Прерывание антиагрегантной или антикоагулянтной терапии рекомендуется при наличии обширного кровотечения (включая внутримозговое кровоизлияние).
2. У больных с внутримозговым кровоизлиянием и механическим клапанным протезом лечение нефракционированным или низкомолекулярным гепарином следует возобновить как можно быстрее после междисциплинарного консилиума.

Таблица 6. Этиотропная пероральная антибиотикотерапия ИЭ
Table 6. Etiotropic oral antibiotic therapy of IE

Возбудитель	Схемы лечения
Пенициллин-чувствительные стрептококки	Амоксициллин по 1 г 4 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или амоксициллин по 1 г 4 р/сут + моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут, или амоксициллин по 1 г 4 р/сут + линезолид по 600 мг 2 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут
Пенициллин-резистентные стрептококки	Линезолид по 600 мг 2 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут
MSSA и метициллин-чувствительные CoNS	Оксациллин по 1 г 4 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или оксациллин по 1 г 4 р/сут + фузидин-натрия по 750 мг 2 р/сут, или моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + фузидин-натрия по 750 мг 2 р/сут
Метициллин-резистентные CoNS	Линезолид по 600 мг 2 р/сут + фузидин-натрия по 750 мг 2 р/сут или линезолид по 600 мг 2 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут
Энтерококки	Амоксициллин по 1 г 4 р/сут + моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут, или амоксициллин по 1 г 4 р/сут + линезолид по 600 мг 2 р/сут, или амоксициллин по 1 г 4 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут, или линезолид по 600 мг 2 р/сут + рифампицин по 600 мг 2 р/сут

Примечание. CoNS — коагулазонегативный стафилококк.

3. При отсутствии инсульта замену непрямого антикоагулянта нефракционированным или низкомолекулярным гепарином следует рассматривать, если существует вероятность хирургического вмешательства (например, при *S. aureus*-ИЭ), при этом проводится тщательное мониторирование.

4. Тромболитическая терапия больным ИЭ не рекомендуется.

Хирургическое лечение

В случаях неэффективности терапии необходимо хирургическое лечение ИЭ, основными показаниями к которому служат:

- некорректируемая прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения;
- не контролируемый антибиотиками инфекционный процесс;
- грибковый эндокардит;
- абсцессы миокарда, аневризмы синуса или аорты;
- повторные эпизоды тромбоэмболии.

Следует подчеркнуть, что активный ИЭ не является противопоказанием к операции.

В отличие от зарубежных коллег, мы не считаем обоснованной рекомендацию раннего хирургического лечения ИЭ, успешно поддающегося терапии антибиотиками. Наблюдение за больными ИЭ, у которых применяли терапевтические и хирургические методы, показывает, что качество жизни у пациентов первой группы чаще всего значительно выше, чем у оперированных. При этом нельзя забывать о хирургической летальности (12–14%), а также о необходимости пожизненно принимать непрямые антикоагулянты, что, тем не менее, не гарантирует от тромбозов искусственного клапана. Поэтому при решении вопроса о протезировании клапана у конкретного больного ИЭ должны быть тщательно

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 7. Рекомендации по профилактике ИЭ для стоматологических процедур высокого риска
Table 7. Recommendations of IE prevention in high-risk dental procedures

Ситуация	Антибиотик	Разовая доза за 30–60 мин до процедуры взрослые	дети
Нет аллергии на пенициллин или ампициллин	Амоксициллин Ампициллин Цефазолин или цефтриаксон	2 г внутрь 2 г в/м или в/в 1 г в/м или в/в	50 мг/кг внутрь 50 мг/кг в/м или в/в 50 мг/кг в/в или в/м
Аллергия на пенициллин или ампициллин	Цефалексин, ^{а,б} Азитромицин или кларитромицин Доксициклин Цефазолин или цефтриаксон ^б	2 г внутрь 500 мг внутрь 100 мг внутрь 1 г в/м или в/в	50 мг/кг внутрь 15 мг/кг внутрь <45 кг — 2,2 мг/кг внутрь >45 кг — 100 мг внутрь 50 мг/кг в/в или в/м

Примечание. ^аИли другой пероральный цефалоспориин 1-го или 2-го поколения в эквивалентной дозе для взрослых или детей. ^бЦефалоспорины не следует назначать лицам, имеющим в анамнезе анафилаксию, ангионевротический отек или крапивницу при приеме пенициллина или ампициллина.

взвешены все *pro* и *contra*. И если имеется шанс провести медикаментозную терапию и избежать развития выраженного поражения клапана и тяжелой сердечной недостаточности, он обязательно должен быть использован.

Профилактика

После тщательного анализа всех новых исследований, опубликованных после 2015 г., в процессе подготовки новых рекомендаций группа экспертов ESC решила пересмотреть и обновить категории риска ИЭ: были усилены рекомендации по антибиотикопрофилактике, уточнено определение группы риска и учтены достижения при транскатетерных клапанных вмешательствах.

В соответствии с новыми рекомендациями ESC предложено проводить профилактику ИЭ у пациентов с высокой вероятностью неблагоприятного исхода заболевания (группа высокого риска) и у пациентов с неблагоприятными факторами, свидетельствующими о высокой вероятности развития ИЭ (группа умеренного риска) перед выполнением стоматологических процедур с максимально высоким риском бактериемии (экстракция зубов, хирургические манипуляции, сопровождающиеся перфорацией слизистой оболочки полости рта, манипуляции на деснах или периапикальной области зубов, установка имплантов и т. п.).

К группе *высокого риска* относятся:

1. Больные с ИЭ в анамнезе.
2. Больные с любым клапанным протезом, включая транскатетерную имплантацию клапана, или те, у кого любой протезный материал был применен для пластики клапана сердца.
3. Больные с врожденным пороком сердца (ВПС):
А) любой тип цианотичного («синего») ВПС;

Б) любой тип ВПС, восстановленный протезным материалом (включая клапанные кондуиты или системные легочные шунты), выполненный хирургическим путем или по чрескожной технологии;

В) транскатетерное закрытие дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки либо операция с протезным материалом, не связанным с клапаном — до 6 мес после операции (при отсутствии остаточных дефектов).

4. Больные с имплантированным желудочковым устройством вспомогательного кровообращения.

В *группу умеренного риска* входят больные со следующей патологией: 1) хроническая ревматическая болезнь сердца; 2) неревматическое дегенеративное заболевание клапана; 3) врожденные аномалии клапанов, включая двустворчатый аортальный клапан; 4) сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства; 5) гипертрофическая кардиомиопатия.

Антибиотикопрофилактика (табл. 7) показана всем пациентам из группы высокого риска. У пациентов с умеренным риском ИЭ необходимость проведения антибиотикопрофилактики рассматривается в индивидуальном порядке.

Эксперты ESC подчеркивают, что, помимо антибиотикопрофилактики, пациентов упомянутых выше категорий следует обучать соблюдению правил гигиены полости рта и кожи с отказом от пирсинга и татуировок, следить за возможными признаками инфекции и при возникновении лихорадки неизвестного происхождения сообщать врачу о том, что они находятся в группе риска. В этом случае клиницисты должны рассмотреть возможность проведения скрининга на ИЭ до начала приема антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>
3. Lorenz A, Sobhanie MME, Orzel L, et al. Clinical outcomes of combination versus monotherapy for gram negative non-HACEK infective endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Nov;101(3):115504. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115504. Epub 2021 Jul 24.

4. Vêve MP, McCurry ED, Cooksey GE, Shorman MA. Epidemiology and outcomes of non-HACEK infective endocarditis in the southeast United States. *PLoS One*. 2020 Mar 10;15(3):e0230199. doi: 10.1371/journal.pone.0230199. eCollection 2020.
5. Kong WKF, Salsano A, Giacobbe DR, et al. Outcomes of culture-negative vs. culture-

6. Kong WKF, Salsano A, Giacobbe DR, et al. Outcomes of culture-negative vs. culture-

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

positive infective endocarditis: the ESC-EORP EURO-ENDO registry. *Eur Heart J*. 2022 Aug 1;43(29):2770-2780. doi: 10.1093/eurheartj/ehac307.

6. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, et al. Blood culture-negative endocarditis: Impro-

ving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(47):e8392. doi: 10.1097/MD.00000000000008392.

7. Willekens R, Puig-Asensio M, Suanzes P, et al. Empirical use of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations does not increase mor-

talidity compared with cloxacillin and cefazolin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a propensity-weighted cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Jul 28;77(8):2288-2295. doi: 10.1093/jac/dkac152.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.06.2024/29.07.2024/31.07.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания 1021051503137-7.

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

The article was prepared as a part of the research project, government contract №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>

Особенности клинических проявлений и фармакотерапии у пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в переключении генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ

Бобкова А.О.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Каратеев А.Е.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

Использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (иЯК) не всегда позволяет добиться ремиссии и низкой воспалительной активности при ревматоидном артрите (РА), что требует переключения терапии.

Цель исследования — оценить клиническую характеристику и особенности фармакотерапии у больных РА, нуждавшихся в переключении ГИБП/иЯК.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 103 больных РА (85,4% женщин, средний возраст — 46,9±13,7 года), у которых на фоне лечения ГИБП/иЯК сохранялась активность заболевания (DAS28-СРБ — 5,42±0,9) или возникли нежелательные реакции, что потребовало переключения терапии. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа — пациенты, у которых проведено 1 переключение (n=50), 2-я группа — 2 переключения (n=39), 3-я группа — ≥3 переключения (n=14) терапии ГИБП/иЯК. Оценивались клинические проявления, активность заболевания и проводимая фармакотерапия.

Результаты и обсуждение. Основной причиной переключения терапии являлась неэффективность ГИБП/иЯК (у 81,6% пациентов). Во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой отмечались тенденции к более высоким значениям DAS28-СОЭ (p=0,052) и DAS28-СРБ (p=0,057) и значимые различия по CDAI (p₁₋₂=0,015 и p₁₋₃=0,011) и SDAI (p₁₋₂=0,013 и p₁₋₃=0,01). В 3-й группе при сопоставлении со 2-й группой прослеживалась тенденция к более высоким значениям DAS28-СРБ, CDAI и SDAI: 5,82±0,92 и 5,53±0,89; 40,5 [33,0; 45,0] и 35,2 [30,3; 43,9]; 36 [32; 42] и 32,0 [28,5; 38,5] соответственно. Однако эти различия были статистически незначимы. Пациенты 2-й и 3-й групп при сравнении с больными 1-й группы имели значимо большее число болезненных суставов (p₁₋₂=0,048 и p₁₋₃=0,036) и общую оценку активности заболевания пациентом (p₁₋₂=0,004 и p₁₋₃=0,013). Пациенты 3-й группы значимо дольше и в более высокой дозе принимали глюкокортикоиды, чем пациенты 1-й группы. В 1-й и 2-й группах чаще использовались ингибиторы фактора некроза опухоли α (50,0 и 41,0% соответственно), а в 3-й группе — ингибиторы интерлейкина 6 (50,0%).

Заключение. Пациенты с РА, которые нуждались в ≥2 переключениях ГИБП/иЯК, имели более высокую активность заболевания по сравнению с больными, которым требовалось 1 переключение терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы Янус-киназ; переключение терапии.

Контакты: Анастасия Олеговна Бобкова; nasta07041@gmail.com

Для ссылки: Бобкова АО, Ли́ла АМ, Каратеев АЕ. Особенности клинических проявлений и фармакотерапии у пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в переключении генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ. Современная ревматология. 2024;18(4):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-16-22

Characteristics of clinical manifestations and pharmacotherapy in patients with rheumatoid arthritis requiring switching between biologic disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors

Bobkova A.O.¹, Lila A.M.^{1,2}, Karateev A.E.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

Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and Janus kinase inhibitors (JAKis) do not always allow to achieve remission and low inflammatory activity in rheumatoid arthritis (RA), necessitating switching of therapy.

Objective: to evaluate the clinical characteristics and features of pharmacotherapy in patients with RA requiring a switch from bDMARD/JAKi.

Material and methods. The study group consisted of 103 patients with RA (85.4% women, mean age 46.9±13.7 years) who had persistent disease

activity (DAS28-CRP — 5.42 ± 0.9) despite treatment with bDMARD/JAKi or who experienced adverse events requiring therapy switching. Patients were divided into three groups: Group 1 — patients who underwent one switch ($n=50$), Group 2 — 2 switches ($n=39$), Group 3 — ≥ 3 switches ($n=14$) of bDMARD/JAKi therapy. Clinical manifestations, disease activity and pharmacotherapy were assessed.

Results and discussion. The main reason for switching therapy was ineffectiveness of bDMARD/JAKi (in 81.6% of patients). There was a tendency towards higher DAS28-ESR ($p=0.052$) and DAS28-CRP values ($p=0.057$) in groups 2 and 3 compared to group 1, as well as significant differences in CDAI ($p_{1-2}=0.015$ and $p_{1-3}=0.011$) and SDAI ($p_{1-2}=0.013$ and $p_{1-3}=0.01$). In group 3, there was a tendency towards higher DAS28-CRP, CDAI and SDAI values compared to group 2: 5.82 ± 0.92 and 5.53 ± 0.89 ; 40.5 [33.0; 45.0] and 35.2 [30.3; 43.9]; 36 [32; 42] and 32.0 [28.5; 38.5], respectively. However, these differences were statistically insignificant. Patients in groups 2 and 3 had a significantly higher number of painful joints compared to patients in group 1 ($p_{1-2}=0.048$ and $p_{1-3}=0.036$) and a significantly higher patient global assessment of disease activity ($p_{1-2}=0.004$ and $p_{1-3}=0.013$). Patients in group 3 took glucocorticoids significantly longer and at higher doses than patients in group 1. Tumour necrosis factor- α inhibitors were used more frequently in groups 1 and 2 (50.0 and 41.0%, respectively), and interleukin-6 inhibitors in group 3 (50.0%).

Conclusion. Patients with RA who required ≥ 2 switches of bDMARD/JAKi had higher disease activity compared to patients who required only one switch of therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; Janus kinase inhibitors; switching therapy.

Contact: Anastasia Olegovna Bobkova; nasta07041@gmail.com

For reference: Bobkova AO, Lila AM, Karateev AE. Characteristics of clinical manifestations and pharmacotherapy in patients with rheumatoid arthritis requiring switching between biologic disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(4):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-16-22

Основным принципом лечения ревматоидного артрита (РА) является стратегия «Treat-to-Target» (T2T), направленная на достижение ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) заболевания [1–5]. Для реализации этой цели активно используется весь арсенал современной фармакотерапии, включающий генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), блокатор костимуляции Т-клеток абатацепт (АБЦ), анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ), ингибиторы интерлейкина 6 (иИЛ6) и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) — ингибиторы Янус-киназы (иЯК — тофацитиниб, упадациитиниб и барицитиниб) [6–8].

Однако, несмотря на широкий спектр терапевтических возможностей, добиться ремиссии/НВА при РА удается лишь у 40–60% пациентов. Так, К. Лаурег и соавт. [9] провели анализ 19 регистров больных РА, получавших ГИБП и иЯК (всего 31 846 курсов): ремиссия и НВА по CDAI (Clinical Disease Activity Index) при использовании иФНО α ($n=17\,522$) была зарегистрирована у 16 и 54% больных, АБЦ ($n=2775$) — у 12 и 50%, иИЛ6 ($n=3863$) — у 16 и 55%, иЯК ($n=7686$) — у 15 и 56% соответственно. По данным европейского проспективного наблюдательного исследования RA-BE-REAL ($n=1073$), ремиссии/НВА достигли 41,1 и 15,2% пациентов, получавших барицитиниб; 36,4 и 16,2% — иФНО α , 30,4 и 7,6% — ГИБП с другим механизмом действия [10]. Схожие результаты опубликовали Д.А. Раррас и соавт. [11], проанализировавшие крупный регистр пациентов ($n=4816$), получавших ГИБП и иЯК (тофацитиниб) в течение 1 года. В группе пациентов, которым назначали иФНО α , ремиссия по CDAI отмечена в 17,6% случаев, НВА — в 39,9%, а в группе пациентов, использовавших ГИБП с другим механизмом действия и иЯК, — в 16,3 и 41,6% соответственно.

Таким образом, в реальной клинической практике около 40–50% пациентов не достигают цели T2T и вынуждены переходить на другой ГИБП или иЯК [7, 12, 13]. При этом до 2010 г. наиболее часто проводилась замена препаратов внутри группы иФНО α (стратегия «цикличности» — «cycling»),

а после 2010 г., в связи с увеличением числа ГИБП и появлением иЯК, чаще в качестве средства второй линии стали использовать препараты с другим механизмом действия (стратегия «смены» — «swapping») [10–12]. Консенсуса по данной проблеме до настоящего времени не найдено, оба подхода демонстрируют сопоставимую эффективность [11, 14, 15]. При этом АБЦ, РТМ, иИЛ6 столь же часто назначаются в качестве препаратов первой линии, как и иФНО α [9, 16–18].

Актуальность проблемы переключения ГИБП/тсБПВП наглядно иллюстрирует когорта KURAMA [19]. По данным 10-летнего наблюдения, из 1816 пациентов, начавших терапию ГИБП, 54,8% были вынуждены перейти на другой ГИБП/иЯК [19]. По материалам британского регистра, включавшего 22 934 пациента с РА, после неудачи первой линии терапии ГИБП или иЯК у 47,2% больных было проведено 1, у 22,0% — 2, у 9,3% — 3, у 3,3% — ≥ 4 переключений препаратов [15].

Увеличение числа БПВП с разным механизмом действия, доступных для лечения РА, способствовало тому, что больных все чаще стали переводить с одного препарата на другой, при этом пациенты по-прежнему не достигают ремиссии или низкой активности заболевания. Изучение данной проблемы привело к формированию концепции труднолечимого РА (Difficult-to-Treat, D2T), характеризующегося отсутствием адекватного ответа на терапию, несмотря на применение ≥ 2 ГИБП с разным механизмом действия или иЯК [5, 20–25]. В связи с этим особое внимание уделяется выявлению предикторов ответа на терапию при переключении ГИБП/иЯК [13, 16, 19, 26].

Цель исследования — оценить клиническую характеристику и особенности фармакотерапии у больных РА, нуждающихся в переключении ГИБП/иЯК.

Материал и методы. Обследовано 502 пациента с достоверным диагнозом РА, соответствовавшим классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., поступивших в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с октября 2022 по октябрь 2023 г.

в связи с обострением заболевания и неэффективностью предшествующей терапии.

Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет; использование ГИБП/иЈАК до госпитализации; признаки неэффективности (сохраняющаяся активность) или непереносимости (нежелательные реакции, НР) терапии ГИБП/иЈАК; необходимость изменения терапии ГИБП/иЈАК, по мнению лечащего врача.

В исследование *не включали* пациентов, прекративших терапию ГИБП/иЈАК по немедицинским (административным) причинам.

В результате была набрана группа из 103 больных РА. Большинство из них составили женщины среднего возраста с большой длительностью заболевания (медиана >10 лет), развернутой или поздней стадией, эрозивным артритом, умеренной или высокой активностью по индексам DAS28, CDAI, SDAI (Simplified Disease Activity Index). Около половины больных имели системные проявления, большинство принимали глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; табл. 1).

На момент включения в исследование все пациенты были представлены на экспертной комиссии по назначению ГИБП, на которой было принято решение об их переводе на другую терапию. Так, РТМ был назначен в 44,7%, иИЛ6 – в 30,1%, иФНОα – в 14,6%, иЈАК – в 9,6% и АБЦ – в 1% случаев.

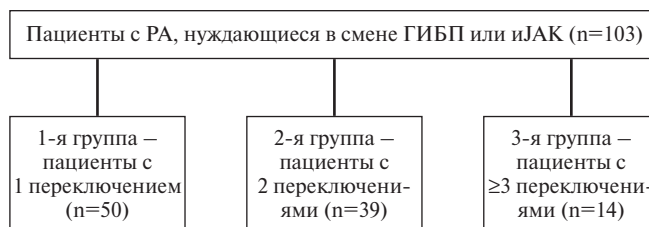


Рис. 1. Группы пациентов с РА

Fig. 1. Groups of patients with RA

Больные были разделены на три группы в зависимости от числа использованных классов ГИБП или тсБПВП в анамнезе (рис. 1).

Под «переключением» подразумевается переход на ГИБП или тсБПВП с другим механизмом действия. Всем пациентам проводилось общепринятое клиничко-инструментальное обследование. Оценивались СОЭ, уровень СРБ, число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов, проводилась общая оценка активности заболевания пациентом (ОАЗП) и врачом (ОАЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм). Для определения активности РА вычислялись индексы DAS28-СОЭ (Disease Activity Score по уровню СОЭ), DAS28-СРБ (Disease Activity Score по уровню СРБ), CDAI и SDAI. Также анализировалась терапия РА на момент включения в исследование.

Таблица 1. Характеристика пациентов с РА (n=103)

Table 1. Characteristics of patients with RA (n=103)

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±σ	46,9±13,7
Пол, женщины/мужчины, %	85,4/14,6
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [6,0; 16,5]
Ювенильное начало, %	14,6
ИМТ, кг/м ² , М±σ	26,8±6,37
Системные проявления, %	48,5
Ревматоидные узелки, %	19,4
Васкулит, %	2,9
Синдром Шегрена, %	29,1
ИПЛ, %	3,9
Клиническая стадия, %: развернутая поздняя	57,3 42,7
Эрозивный артрит, %	90,3
Рентгенологическая стадия, %: II III IV	42,7 32,0 25,2
РФ+, %	78,6
АЦЦП+, %	71,8
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [7,0; 15,5]

Показатель	Значение
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 9,0]
ОАЗП по ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [60,0; 80,0]
ОАЗВ по ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [60,0; 70,0]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36,0 [14,0; 64,5]
СРБ, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,6 [4,05; 33,15]
DAS28-СОЭ, М±σ	5,87±1,11
DAS28-СРБ, М±σ	5,42±0,90
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,5 [25,6; 42,0]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32 [23,5; 37,5]
сБПВП, %: МТ ЛЕФ ГКХ ССЗ	32,0 30,1 11,7 11,7
ГК, %	62,1
Суммарная длительность приема ГК в анамнезе, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	40,5 [11; 101]
Максимальная доза ГК в анамнезе, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [10,0; 15,0]
НПВП, %	80,6

Примечание. Здесь и в табл. 2: ИПЛ – интерстициальное поражение легких. Здесь и в табл. 3: сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; МТ – метотрексат; ЛЕФ – лефлуномид; ГКХ – гидроксихлорохин; ССЗ – сульфасалазин.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнительная характеристика трех групп пациентов с РА
Table 2. Comparative characteristics of three groups of patients with RA

Показатель	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=39)	3-я группа (n=14)	p
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	48,0 $\pm$ 13,6	45,8 $\pm$ 14,2	46,0 $\pm$ 13,6	0,719
Женщины/мужчины	86,0/14,0	87,2/12,8	78,6/21,4	0,727
Длительность РА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 15]	13 [9,5; 17,5]	12 [6; 20]	$p_{1-2} = 0,01^*$
Ювенильное начало	10,0	17,9	21,4	0,422
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	27,9 $\pm$ 6,00	25,4 $\pm$ 6,29	26,4 $\pm$ 7,48	0,093
Системные проявления	54,0	48,7	28,6	0,243
Ревматоидные узелки	22,0	17,9	14,3	0,778
Васкулит	4,0	0	7,1	0,255
Синдром Шегрена	28,0	33,3	21,4	0,681
ИПЛ	6,0	0	7,1	0,25
Клиническая стадия: развернутая поздняя	66,0 34,0	48,7 51,3	50,0 50,0	0,22
Эрозивный артрит	86,0	94,9	92,9	0,431
Рентгенологическая стадия: II III IV	48,0 30,0 22,0	35,9 35,9 28,2	42,9 28,6 28,6	0,833
РФ+	80,0	79,5	71,4	0,777
АЦЦП+	72,0	71,8	71,4	0,999

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — статистически значимые различия. Данные представлены в процентах, если не указано иначе.

Статистический анализ данных проводился с использованием стандартного пакета для статистического анализа IBM SPSS Statistics 27 (IBM Corp., США). Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), при отсутствии нормального распределения в группах — в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (в %). При оценке полученных результатов использовались χ^2 -критерий Пирсона и точный критерий Фишера (анализ таблиц сопряженности), однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), при отсутствии нормального распределения — критерий Краскела—Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №23 от 17.11.2022).

Результаты. Исследуемые группы статистически значимо не различались по основным параметрам: полу, возрасту, длительности болезни, ее началу в возрасте до 18 лет, индексу массы тела (ИМТ), клинической и рентгенологической стадии, системным проявлениям, серопозитивности по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП; табл. 2).

В то же время были отмечены различия по ряду показателей, отражающих активность заболевания и проводимое лечение. Так, ЧБС и ОАЗП были значимо выше во 2-й и 3-й группах, чем в 1-й группе. Пациенты 3-й группы значимо дольше и в более высокой дозе принимали ГК по сравнению с больными 1-й группы. Статистически значимого различия между 2-й и 3-й группой не выявлено (табл. 3).

У больных 2-й и 3-й групп по сравнению с пациентами 1-й группы отмечались отчетливая тенденция к более высоким значениям индексов DAS28-COЭ ($p=0,052$) и DAS28-СРБ ($p=0,057$) и статистически значимое различие по CDAI ($p_{1-2}=0,015$ и $p_{1-3}=0,011$) и SDAI ($p_{1-2}=0,013$ и $p_{1-3}=0,01$). Индексы активности DAS28, CDAI и SDAI в 3-й группе были выше, чем во 2-й группе, однако это различие оказалось статистически не значимым (рис. 2).

Основной причиной переключения терапии являлась ее неэффективность (т. е. сохранение активности РА), которая суммарно отмечалась у 81,6% пациентов: в 1-й группе — у 84,0%, во 2-й группе — у 84,6% и в 3-й группе — у 64,3% ($p=0,2$). Второй по частоте причиной отмены терапии были НР, которые в целом зарегистрированы в 36,2% наблюдений: в 1-й группе — в 24,0%, во 2-й группе — в 17,9%, в 3-й группе — в 57,1%. В 3-й группе частота НР была статистически значимо выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p_{1-3}=0,027$, $p_{2-3}=0,016$).

При анализе терапии ГИБП/тсБПВП за период, предшествовавший госпитализации, выяснено, что 41 (39,8%) больной ранее получал и ФНОα, 23 (22,3%) — и JAK,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Показатели активности РА у пациентов трех групп на момент включения в исследование (n=103)
Table 3. RA activity indices in patients of three groups at the time of enrolment in the study (n=103)

Показатель	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=39)	3-я группа (n=14)	p
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [6; 14]	12 [9; 15,5]	14 [11; 16]	p ₁₋₂ =0,048* p ₁₋₃ =0,036*
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [4; 7]	7 [4; 10]	8,5 [4; 10]	0,151
ОАЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [60; 70]	70 [65; 80]	75 [60; 80]	p ₁₋₂ =0,004* p ₁₋₃ =0,013*
ОАЗВ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [50; 70]	70 [60; 70]	70 [60; 70]	0,059
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36 [14; 58]	36 [16,5; 65,5]	38 [20; 70]	0,811
СРБ, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,6 [4,3; 33,0]	12,5 [2,3; 30,6]	27,0 [6,6; 42,8]	0,564
сБПВП, %:				
МТ	32,0	35,8	21,4	0,609
ЛЕФ	28,0	30,8	35,7	0,851
ГКХ	16,0	7,7	7,1	0,573
ССЗ	16,0	5,1	14,3	0,243
ГК, %	54,0	69,2	71,4	0,252
Суммарная длительность приема ГК в анамнезе, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	23 [7; 70]	65 [28; 141]	61,5 [30; 180]	p ₁₋₂ =0,003* p ₁₋₃ =0,024*
Максимальная доза ГК в анамнезе, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [5; 15]	10 [8,75; 15]	15 [10; 20]	p ₁₋₃ =0,012*
НПВП, %	78,0	76,9	100,0	0,141

17 (16,5%) – иИЛ6, 11 (10,7%) – РТМ, 11 (10,7%) – АБЦ. Важно отметить, что в 1-й группе 50% пациентов ранее использовали иФНОα, в то время как в 3-й группе таких пациентов не было (p=0,003). В 3-й группе иИЛ6 применялись статистически значимо чаще (в 50% случаев), чем в 1-й и 2-й группах (в 14,0 и 7,7% соответственно; p₁₋₃=0,006, p₂₋₃=0,002). Остальные пациенты 3-й группы получали АБЦ (14,3%) и иЯК (35,7%). Внутригрупповой анализ показал, что в 1-й и 2-й группах чаще назначали иФНОα (соответственно 50,0 и 41,0%), а в 3-й группе – иИЛ6 (50,0%). Следует также отметить довольно широкое использование иЯК, которые применялись у 18,0% больных в 1-й группе, у 23,1% во 2-й группе и у 35,7% в 3-й группе.

Терапия, которая проводилась в ходе последней госпитализации, существенно различалась в разных группах. Так, чаще всего при новом переключении назначали РТМ (46, 44,7% пациентов) и иИЛ6 (31, 30,1%) и значительно реже – иФНОα (15, 14,6%) и иЯК (10, 9,6%). АБЦ получал только 1 больной с тяжелым инфекционно-аллергическим анамнезом.

Обсуждение. Согласно результатам настоящего исследования, группы пациентов с повторными переключениями терапии ГИБП/иЯК характеризовались большим ЧБС, более высокой ОАЗП и большими значениями DAS28, CDAI и SDAI, более длительным применением ГК в более высоких суточных дозах, чем группа пациентов с неэффективностью первого ГИБП или иЯК, нуждавшихся в 1 переключении терапии.

Наши данные в целом соответствуют результатам, представленным Е.А. Галушко и соавт. [2] при сравнении клини-

ческого статуса 35 больных D2Т РА и 291 больного РА с неэффективностью терапии ГИБП/иЯК или ее прерыванием по административным причинам. Авторы также зафиксировали более высокую активность РА у пациентов группы D2Т, т. е. имевших ≥2 переключения ГИБП/иЯК. Важно, что данные нашей работы и исследования Е.А. Галушко основаны на анализе разных групп пациентов, набранных в разное время (в 2021 г. и 2022–2023 гг. соответственно) [2]. Сходство полученных результатов подтверждает принципиальную общность патофизиологических закономерностей, лежащих в основе недостаточного ответа на терапию ГИБП/иЯК. Вместе с тем важным отличием нашей работы являлся анализ только тех случаев переключения терапии, которые были связаны с медицинскими, а не с административными причинами.

В настоящей работе наиболее интересные результаты дало сравнение пациентов 2-й и 3-й групп. Хотя общее число пациентов в этих группах относительно невелико, тем не менее, анализ клинических показателей и проводимой терапии позволяет определить важную тенденцию: чем больше переключений оказывались неудачными (не обеспечивали достижение ремиссии/НВА или сопровождалась НР), тем выше была активность РА. Мы не выявили статистически значимых различий между 2-й и 3-й группой по DAS28, CDAI и SDAI, однако все эти показатели были выше в 3-й группе. Аналогично отражением более высокой активности РА у пациентов с ≥3 переключениями ГИБП/иЯК являлись большая длительность применения и более высокие дозы ГК, а также необходимость регулярного приема НПВП.

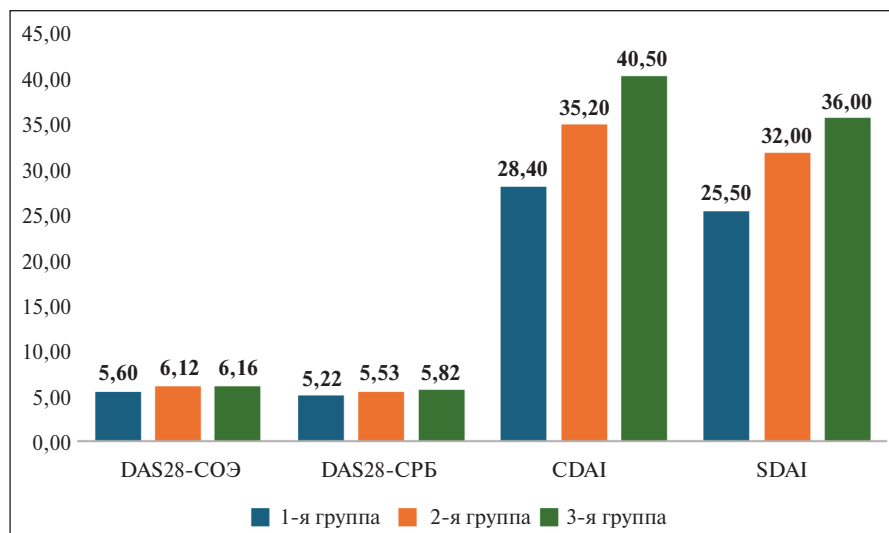


Рис. 2. Сравнение индексов активности РА у пациентов трех групп
Fig. 2. Comparison of RA activity indices in patients of three groups

Эти данные позволяют предположить, что больные РА с недостаточным эффектом нескольких последовательно назначенных ГИБП и иЯК имели более агрессивное течение заболевания, что, в свою очередь, связано с персистирующим аутоиммунным воспалением. Так, в недавно опубликованной работе А. Bertsias и соавт. [27], в которой проводилось сравнение 251 пациента с D2T РА и 1013 лиц с не-D2T РА, была показана исходно более высокая активность заболевания у больных с неоднократными переключениями терапии. Значение DAS28-COЭ у этих пациентов на момент инициации терапии составляло $5,59 \pm 1,23$ и $5,93 \pm 1,14$ соответственно ($p < 0,0001$).

Косвенным подтверждением более агрессивного течения РА у лиц с множественными переключениями ГИБП/иЯК являлись менее значимые результаты лечения при каждом последующем изменении терапии. Так, тенденцию к уменьшению эффективности ГИБП и иЯК при множественных переключениях иллюстрирует приведенное выше масштабное

исследование S.S. Zhao и соавт. [15], которые оценили результаты лечения 22 934 пациентов с РА. После первого переключения ремиссия/НВА была достигнута у 17 и 29% больных, после второго — у 13 и 23%, а после третьего — у 8–13 и 17–22%.

Интересным является изменение характера терапии при многократных переключениях, отмеченное в настоящем исследовании. Так, среди ГИБП для первого переключения наиболее часто использовались иФНОα (их суммарно получали 50% больных). Однако пациентам 3-й группы иФНОα больше не назначались, и основными средствами для продолжения лечения здесь были иИЛ6 и иЯК. Тем не менее это не привело к терапевтическому успеху. На уменьшение частоты использования иФНОα при многократных переключениях указывают и S.S. Zhao и соавт.

[15]: если при первом и втором переключении эти препараты лидировали, составляя 90 и 60% всех назначений соответственно, то при последующих переключениях уже преобладали другие препараты. Наиболее часто при третьем переключении использовался РТМ (39%), при четвертом — иИЛ6 (33%), при пятом — АБЦ (32%), а при шестом — иЯК (28%).

Заключение. Таким образом, больные РА с неоднократным изменением терапии ГИБП/иЯК представляют серьезную медицинскую проблему. Чем больше переключений, тем сложнее добиться хорошего ответа на лечение. К сожалению, использование иИЛ6 и иЯК при неэффективности или непереносимости иФНОα [17, 26] далеко не всегда бывает успешным. Требуются дальнейшие исследования для выявления предикторов недостаточного ответа на ГИБП/иЯК и определения возможностей модификации лечения для достижения ремиссии или низкой активности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(3):263–271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263–271. (In Russ.).]
- Галушко ЕА, Гордеев АВ, Матянова ЕВ и др. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. Терапевтический архив. 2022;94(5):661–666. [Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):661–666. (In Russ.).]

- Бобкова АО, Лиля АМ. Проблема переключений генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ у пациентов с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2023; 17(3):82–88. [Bobkova AO, Lila AM. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):82–88. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-82-88
- Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? Современная ревматология. 2021;15(5):7–11. [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Sovremennaya Revmatologiya =*

Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):7–11. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11

- Nagy G, Roodenrys NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31–35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344. Epub 2020 Oct 1.
- Smolen JS. Treat to Target in Rheumatology: A Historical Account on Occasion of the 10th Anniversary. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019 Nov;45(4):477–485. doi: 10.1016/j.rdc.2019.07.001. Epub 2019 Aug 16.
- Rubbert-Roth A, Szaby MZ, Kedves M, et al. Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: The pros and cons of the early use of alternative biological agents. *Autoimmun Rev*. 2019 Dec;18(12):102398. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102398. Epub 2019 Oct 19.

8. Каратеев АЕ, Ли́ла АМ, Паневин ТС и др. Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):427-437.
- [Karateev AE, Lila AM, Panevin TS, et al. Dynamics of patient reported outcomes during the use various biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):427-437. (In Russ.)].
9. Lauper K, Iudici M, Mongin D, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2022 Oct;81(10):1358-1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222586. Epub 2022 Jun 15.
10. Alten R, Burmester GR, Matucci-Cerinic M, et al. Comparative Effectiveness, Time to Discontinuation, and Patient-Reported Outcomes with Baricitinib in Rheumatoid Arthritis: 2-Year Data from the Multinational, Prospective Observational RA-BE-REAL Study in European Patients. *Rheumatol Ther*. 2023 Dec;10(6):1575-1595. doi: 10.1007/s40744-023-00597-3. Epub 2023 Sep 27.
11. Pappas DA, St John G, Etzel CJ, et al. Comparative effectiveness of first-line tumour necrosis factor inhibitor versus non-tumour necrosis factor inhibitor biologics and targeted synthetic agents in patients with rheumatoid arthritis: results from a large US registry study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):96-102. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217209. Epub 2020 Jul 21.
12. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
13. Kim MJ, Park JW, Lee SK, et al. Treatment Sequence After Initiating Biologic Therapy for Patients With Rheumatoid Arthritis in Korea: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *J Rheum Dis*. 2023 Jan 1;30(1):26-35. doi: 10.4078/jrd.22.0024. Epub 2022 Aug 30.
14. Taylor PC, Matucci Cerinic M, et al. Managing inadequate response to initial anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: optimizing treatment outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Aug 16;14:1759720X221114101. doi: 10.1177/1759720X221114101. eCollection 2022.
15. Zhao SS, Kearsley-Fleet L, Bosworth A, et al. Effectiveness of sequential biologic and targeted disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 28;61(12):4678-4686. doi: 10.1093/rheumatology/keac190.
16. Buch MH. Sequential use of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 May;22(3):321-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e328337bd01.
17. Karpes Matusевич AR, Duan Z, Zhao H, et al. Treatment Sequences After Discontinuing a Tumor Necrosis Factor Inhibitor in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Cycling Versus Swapping Strategies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Oct;73(10):1461-1469. doi: 10.1002/acr.24358. Epub 2021 Aug 26.
18. Ebina K, Hirano T, Maeda Y, et al. Drug retention of secondary biologics or JAK inhibitors after tocilizumab or abatacept failure as first biologics in patients with rheumatoid arthritis – the ANSWER cohort study. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep;39(9):2563-2572. doi: 10.1007/s10067-020-05015-5. Epub 2020 Mar 11.
19. Fujii T, Murata K, Onizawa H, et al. Management and treatment outcomes of rheumatoid arthritis in the era of biologic and targeted synthetic therapies: evaluation of 10-year data from the KURAMA cohort. *Arthritis Res Ther*. 2024 Jan 9;26(1):16. doi: 10.1186/s13075-023-03251-z.
20. Conran C, Kolfenbach J, Kuhn K, et al. A Review of Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis: Definition, Clinical Presentation, and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2023 Dec;25(12):285-294. doi: 10.1007/s11926-023-01117-6.
21. Watanabe R, Okano T, Gon T, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Current concept and unsolved problems. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 24;9:1049875. doi: 10.3389/fmed.2022.1049875. eCollection 2022.
22. Roodenrys NMT, Welsing PMJ, van Roon J, et al. Mechanisms underlying DMARD inefficacy in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a narrative review with systematic literature search. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 30;61(9):3552-3566. doi: 10.1093/rheumatology/keac114.
23. Jung JY, Lee E, Kim JW, et al. Unveiling difficult-to-treat rheumatoid arthritis: long-term impact of biologic or targeted synthetic DMARDs from the KOBIO registry. *Arthritis Res Ther*. 2023 Sep 19;25(1):174. doi: 10.1186/s13075-023-03165-w.
24. Ochi S, Sonomoto K, Nakayamada S, Tanaka Y. Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: from the FIRST Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022 Mar 1;24(1):61. doi: 10.1186/s13075-022-02744-7.
25. Garcia-Salinas R, Sanchez-Prado E, Mareco J, et al. Difficult to treat rheumatoid arthritis in a comprehensive evaluation program: frequency according to different objective evaluations. *Rheumatol Int*. 2023 Oct;43(10):1821-1828. doi: 10.1007/s00296-023-05349-8. Epub 2023 Jun 3.
26. Edgerton C, Frick A, Helfgott S, et al. Real-World Treatment and Care Patterns in Patients With Rheumatoid Arthritis Initiating First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy in the United States. *ACR Open Rheumatol*. 2024 Apr;6(4):179-188. doi: 10.1002/acr2.11646. Epub 2024 Jan 14.
27. Bertsias A, Flouri ID, Repa A, et al. Patterns of comorbidities differentially affect long-term functional evolution and disease activity in patients with 'difficult to treat' rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2024 Jan 19;10(1):e003808. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003808.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.04.2024/12.06.2024/18.06.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-008, номер государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the basic research topic FURS-2022-008, government contract №1021051503137-7.

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

Бобкова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>

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

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

Клинико-инструментальная характеристика псориатического артрита с поражением позвоночника в сочетании с гиперурикемией

Корсакова Ю.Л., Воробьева Л.Д., Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Трemasкина П.О.,
Коротаева Т.В., Димитрева А.Е., Урумова М.М.

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

Цель исследования — изучить клинико-инструментальные проявления аксиального псориатического артрита (аксПсА) в сочетании с гиперурикемией (ГУ).

Материал и методы. В исследование включен 71 больной псориатическим артритом (ПсА): 59 (83%) мужчин и 12 (17%) женщин. У этих пациентов имелись клинические и визуализационные признаки воспалительных изменений в позвоночнике и диагностирован аксПсА. Возраст пациентов составлял в среднем $45,7 \pm 11,3$ года, длительность псориазиса (Пс) — $209,3 \pm 163,4$ мес, длительность ПсА — $51,9 \pm 45,5$ мес. Пациентам проводилось стандартное клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование. Больные заполняли опросники PsAID-12, FACIT-F, FiRST, у них определяли индексы LEI, MASES, DAPSA, BASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS-CRP, BSA. Были также собраны данные о коморбидных заболеваниях и медикаментозной терапии. ГУ диагностировали при уровне мочевой кислоты (МК) >360 мкмоль/л. Пациенты были разделены на две группы — с ГУ (1-я группа, $n=24$, 33,8%) и без ГУ (2-я группа, $n=47$, 66,2%).

Результаты и обсуждение. Средний уровень МК составил $329,96 \pm 80,2$ мкмоль/л. Возраст пациентов, длительность Пс и ПсА оказались сопоставимыми в обеих группах. Активность ПсА и спондилита в двух группах также не различалась. Не выявлено значимых различий между группами ни по частоте сакроилиита, ни по наличию эрозий. В 1-й группе суммарное число синдесмофитов в двух отделах позвоночника было значимо больше ($n=26$, 108%), чем во 2-й группе ($n=39$, 83%), $p=0,04$. В группе больных с ГУ по сравнению с группой без ГУ отмечались большая интенсивность ночной боли в позвоночнике ($5,0 \pm 2,7$ и $3,6 \pm 2,8$ соответственно; $p=0,04$), более выраженное нарушение сна ($11 \pm 5,2$ и $7 \pm 5,9$; $p=0,04$), более высокий уровень триглицеридов (медиана $0,92$ [0; 1,66] и $0,3$ [0; 0,6]; $p=0,03$) и более высокая частота гипертриглицеридемии ($n=2$, 8,3% и $n=0$; $p=0,04$) и стеатоза печени ($n=7$, 29,1% и $n=5$, 10,6%; $p=0,04$ соответственно). Пациенты с ГУ значимо чаще, чем больные без ГУ, получали гипотензивную терапию ($n=10$, 41,7% и $n=14$, 29,8% соответственно; $p=0,04$) и уратснижающие препараты ($n=4$, 16,6% и $n=1$, 2,1%; $p=0,02$).

Заключение. ГУ имела у трети больных аксПсА. У них чаще наблюдались множественные синдесмофиты позвоночника, а также метаболические нарушения, более интенсивная ночная боль в позвоночнике, более выраженное нарушение сна.

Ключевые слова: псориатический артрит; аксиальный псориатический артрит; гиперурикемия.

Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова; yulkorsakova@bk.ru

Для ссылки: Корсакова ЮЛ, Воробьева ЛД, Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Трemasкина ПО, Коротаева ТВ, Димитрева АЕ, Урумова ММ. Клинико-инструментальная характеристика псориатического артрита с поражением позвоночника в сочетании с гиперурикемией. Современная ревматология. 2024;18(4):23–32. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-23-32

Clinical and instrumental characteristics of axial psoriatic arthritis in combination with hyperuricemia

Korsakova Yu.L., Vorobyeva L.D., Gubar E.E., Loginova E.Yu., Tremaskina P.O.,
Korotaeva T.V., Dimitreva A.E., Urumova M.M.

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

Objective: to investigate the clinical and instrumental manifestations of axial psoriatic arthritis (axPsA) in combination with hyperuricemia (HU).

Material and methods. The study included 71 patients with psoriatic arthritis (PsA): 59 (83%) men and 12 (17%) women. These patients had clinical and imaging evidence of inflammatory changes in the spine and were diagnosed with axPsA. The mean age of patients was 45.7 ± 11.3 years, duration of psoriasis (Ps) was 209.3 ± 163.4 months, and duration of PsA was 51.9 ± 45.5 months. Patients underwent standard clinical, laboratory and radiological examinations. Patients completed the PsAID-12, FACIT-F and FiRST questionnaires and their LEI, MASES, DAPSA, BASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS-CRP and BSA indices were assessed. Data on concomitant diseases and drug therapy were also collected. HU was diagnosed at uric acid (UA) level of >360 $\mu\text{mol/L}$. Patients were divided into two groups — with HU (group 1, $n=24$, 33.8%) and without HU (group 2, $n=47$, 66.2%).

Results and discussion. The mean UA level was 329.96 ± 80.2 $\mu\text{mol/L}$. The age of the patients, the duration of Ps and PsA were comparable in

both groups. The activity of PsA and spondylitis in the two groups also did not differ. No significant differences were found between the groups in frequency of sacroiliitis or presence of erosions. In the 1st group, the total number of syndesmophytes in two sections of the spine was significantly higher ($n=26$, 108%) than in the 2nd group ($n=39$, 83%), $p=0.04$. In the group of patients with HU, there was a higher intensity of nocturnal spinal pain compared to the group without HU (5.0 ± 2.7 and 3.6 ± 2.8 , respectively; $p=0.04$), more pronounced sleep disturbances (11 ± 5.2 and 7 ± 5.9 ; $p=0.04$), higher triglyceride levels (median 0.92 [0; 1.66] and 0.3 [0; 0.6]; $p=0.03$) and a higher frequency of hypertriglyceridemia ($n=2$, 8.3% and $n=0$; $p=0.04$) and liver steatosis ($n=7$, 29.1% and $n=5$, 10.6%; $p=0.04$, respectively). Patients with HU received antihypertensive therapy ($n=10$, 41.7% and $n=14$, 29.8% respectively; $p=0.04$) and urate-lowering medications ($n=4$, 16.6% and $n=1$, 2.1% respectively; $p=0.02$) significantly more often than patients without HU.

Conclusion. HU was present in one third of patients with axPsA. They were more likely to have multiple syndesmophytes in the spine, metabolic disturbances, more severe nocturnal spinal pain and more pronounced sleep disturbances.

Keywords: psoriatic arthritis; axial psoriatic arthritis; hyperuricemia.

Contact: Yulia Leonidovna Korsakova; yulkorsakova@bk.ru

For reference: Korsakova YuL, Vorobyeva LD, Gubar EE, Loginova EYu, Tremaskina PO, Korotaeva TV, Dimitreva AE, Urumova MM. Clinical and instrumental characteristics of axial psoriatic arthritis in combination with hyperuricemia. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):23–32. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-23-32

Псориатический артрит (ПсА) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое встречается у 23,8% пациентов с псориазом (Пс) [1, 2] и характеризуется широким спектром проявлений, включая энтезит, дактилит, периферический артрит и спондилит. Выделяют отдельные клинические фенотипы ПсА (асимметричный олигоартрит, симметричный полиартрит, артрит дистальных межфаланговых суставов, мутилирующий артрит, спондилит), хотя в клинической практике они часто пересекаются друг с другом [3, 4].

При ПсА наблюдается высокая распространенность сопутствующих кардиометаболических нарушений, таких как ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и гиперурикемия (ГУ) [5, 6]. Связь между Пс, ПсА и мочевой кислотой (МК) привлекала внимание исследователей еще в первой половине XX в. А в 1960–70-х годах в нескольких исследованиях было показано, что ГУ встречается у больных Пс чаще, чем в общей популяции [7–11]. В различных работах, в которых оценивалась взаимосвязь ГУ с Пс, установлено, что у лиц, страдающих Пс или ПсА, может отмечаться более высокий уровень МК в сыворотке крови и что ГУ способна влиять на тяжесть клинических проявлений и выраженность воспаления у пациентов с ПсА [12]. Ранее ГУ при ПсА в сочетании с поражением позвоночника не изучалась.

Целью настоящего исследования стала оценка клинико-инструментальных проявлений аксиального псориатического артрита (аксПсА) в сочетании с ГУ.

Материал и методы. В исследование включен 71 больной ПсА: 59 (83%) мужчин и 12 (17%) женщин. Диагноз ПсА соответствовал критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis). У этих пациентов имелись признаки воспалительных изменений в позвоночнике (спондилит, сакроилиит). Согласно российским клиническим рекомендациям для ПсА [13], диагноз спондилита при ПсА (аксПсА) может быть установлен при выявлении 2 из следующих 4 признаков:

1. Наличие воспалительной боли в спине (ВБС) по критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society), 2009.

2. Ограничение подвижности в шейном, грудном или поясничном отделах позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.

3. Наличие рентгенологических признаков двустороннего сакроилиита $\geq$ II стадии или одностороннего $\geq$ III стадии (по Kellgren) или наличие синдесмофитов в позвоночнике.

4. Выявление активного сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии.

Возраст пациентов составлял в среднем $45,7\pm 11,3$ года, длительность Пс — $209,3\pm 163,4$ мес, длительность ПсА — $51,9\pm 45,5$ мес, длительность ВБС — ≤ 10 лет.

На момент включения в исследование больные принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая метотрексат — МТ ($n=47$, 66,1%), сульфасалазин — ССЗ ($n=13$, 18,3%) и лефлуномид — ЛЕФ ($n=6$, 8,4%). 16 (22,5%) пациентов использовали МТ в прошлом, 5 (7,04%) больных не получали БПВП. 27 (38,02%) пациентам назначали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), 11 (15,5%) — таргетные синтетические БПВП (тсБПВП).

Проводилось стандартное ревматологическое обследование, включавшее общий и биохимический анализы крови (с определением содержания холестерина и триглицеридов), оценку уровня СРБ, рентгенографию кистей, дистальных отделов стоп, таза, шейного и поясничного отделов позвоночника. Больные оценивали интенсивность боли, боли в позвоночнике ночью и боли в позвоночнике в течение дня, активность заболевания (ОАЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Врач определял общую активность заболевания по ВАШ (ОАЗВ), Лидский индекс энтезита (Leeds Enthesitis Index, LEI), болезненность плантарной фасции (ПФ) в области прикрепления к пяточной кости (LEI + ПФ), Маастрихтский индекс энтезита для анкилозирующего спондилита — AC (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES), индекс активности ПсА (Disease Activity in Psoriatic Arthritis, DAPSA) [14]. Согласно рекомендациям по оценке активности болезни и функционального состояния больных AC [15], у пациентов с аксПсА, исследовали Батский индекс активности AC (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) [16], Батский функциональный индекс AC (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) [17], Батский метрولوجический индекс AC (Bath Ankylosing Spondylitis Methrology Index, BASMI) [18], индекс актив-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Показатель	1-я группа (аксПсА с ГУ, n=24)	2-я группа (аксПсА без ГУ, n=47)	p
Возраст, годы, M±SD	45,2±11,7	46,5±10,7	0,62
Пол, n (%): мужчины женщины	16 (22,54) 8 (11,27)	24 (32,39) 23 (33,8)	0,4 0,34
Длительность артрита, мес, M±SD	42,9±40,1	57,5±46,1	0,11
Длительность Пс, мес, M±SD	199,6±152	213,9±170,0	0,79
ЧБС из 68, M±SD	11,3±7,76	12,5±9,28	0,67
ЧПС из 66, M±SD	3,82±3,56	6,85±6,59	0,06
LEI, M±SD	1,28±1,2	1,41±0,93	0,18
LEI + ПФ, M±SD	1,44±1,43	1,78±1,21	0,29
MASES, M±SD	2,51±0,79	1,47±0,85	0,16
BASMI, M±SD	2,7±1,49	3,0±1,93	0,93
BSA, %, M±SD	7,05±5,7	8,35±5,55	0,87
BSA, n (%): <3 ≥3	20 (28,07) 12 (16,9)	27 (38,03) 12 (16,9)	0,18 0,5

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

ности AC (AS Disease Activity Score по уровню СРБ, ASDAS-СРБ) [19].

Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), изучали с помощью опросника PsAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12-item questionnaire) [20], усталость — по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue Scale) [21], признаки фибромиалгии — с помощью опросника FIRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) [22]. Тяжесть Пс определяли по площади поражения кожи (Body Surface Area, BSA).

Кроме того, на основании медицинской документации и данных анамнеза получали сведения о наличии коморбидных заболеваний и медикаментозной терапии.

Гиперурикемию (ГУ) диагностировали при уровне МК >360 мкмоль/л.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли больные с ГУ (аксПсА с ГУ, n=24, 33,8%), во 2-ю — без ГУ (аксПсА без ГУ, n=47, 66,2%).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета статистических программ Statistica 23.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Применялись методы параметрического и непараметрического анализа, включая χ^2 -тест Фишера. Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерию Колмогорова—Смирнова. Для анализа статистической значимости различий параметрических показателей при нормальном распределении рассчитывали t-критерий Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, использовался критерий Манна—Уитни. Определяли среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), медиану и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й

перцентили]). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На момент обследования среднее значение МК составляло $329,96 \pm 80,2$ мкмоль/л. ГУ была выявлена у 24 (33,8%) из 71 пациента с аксПсА, ГУ в анамнезе и прием уратснижающей терапии отмечались у 5, причем 3 из них имели сопутствующий диагноз подагры.

Возраст пациентов, длительность Пс и ПсА оказались сопоставимыми в обеих группах. При сравнительном анализе данных объективного обследования пациентов не обнаружено значимых различий между группами по большинству показателей (табл. 1).

У 71 больного аксПсА среднее значение индекса DAPSA составило $30,7 \pm 17,1$, BASDAI — $5,29 \pm 1,92$, ASDAS-СРБ — $2,44 \pm 0,78$. У большинства пациентов на момент обследования наблюдалась средняя и высокая активность по индексам DAPSA, BASDAI и ASDAS-СРБ (табл. 2). Сравнение индексов активности ПсА и AC в обеих группах не продемонстрировало статистически значимых различий (см. табл. 2).

Достоверный сакроилиит по данным рентгенографии имелся у 64 (90,1%) больных аксПсА, синдесмофиты в шейном отделе позвоночника — у 30 (42,3%), синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника — у 35 (49,3%), у ряда пациентов синдесмофиты выявлены одновременно в шейном и поясничном отделах позвоночника. Эрозии суставов по данным рентгенографии обнаружены в 29 (40,8%) случаях.

Не установлено значимых различий между группами по наличию сакроилиита и по наличию эрозий по данным рентгенографии (табл. 3). Суммарное число синдесмофитов в двух отделах позвоночника в группе аксПсА с ГУ оказалось значимо больше, чем в группе сравнения.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнение активности аксПсА у пациентов двух групп
Table 2. Comparison of axPsA activity in patients of two groups

Показатель	1-я группа (аксПсА с ГУ, n=24)	2-я группа (аксПсА без ГУ, n=47)	p
DAPSA, M±SD	32,1±18,2	27,9±14,6	0,35
DAPSA, n (%):			
≤4 (ремиссия)	0	1 (2,12)	0,62
>4–14 (низкая активность)	3 (12,5)	7 (14,8)	0,81
>14–28 (средняя активность)	10 (41,6)	16 (34,0)	0,56
>28 (высокая активность)	11 (45,8)	23 (48,9)	0,74
BASDAI, M±SD	5,76±2,05	5,07±1,83	0,14
BASDAI, n (%):			
<4 (низкая активность)	5 (20,8)	14 (29,7)	0,41
≥4 (высокая активность)	19 (79,1)	33 (70,2)	0,41
ASDAS-CPБ, M±SD	2,45±0,96	2,43±1,01	0,96
ASDAS-CPБ, n (%):			
<1,3 (отсутствие активности)	3 (12,5)	3 (6,4)	0,37
<2,1 (низкая активность)	5 (20,8)	13 (27,6)	0,51
2,1–3,5 (высокая активность)	14 (58,3)	28 (59,5)	0,93
>3,5 (очень высокая активность)	2 (8,3)	3 (6,4)	0,74

Таблица 3. Данные рентгенологического исследования у пациентов двух групп, n (%)
Table 3. X-ray data in patients of two groups, n (%)

Показатель	1-я группа (аксПсА с ГУ, n=24)	2-я группа (аксПсА без ГУ, n=47)	p
Сacroиит	21 (87,5)	43 (91,4)	0,6
Синдесмофиты в шейном отделе позвоночника	12 (50)	18 (38,3)	0,3
Синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника	14 (58,3)	21 (44,7)	0,25
Синдесмофиты в шейном и поясничном отделах позвоночника	26 (108)	39 (83)	0,04
Эрозии суставов	10 (41,7)	19 (40,4)	0,9

Анализ результатов оценки пациентами симптомов ПсА, активности заболевания, выраженности функциональных нарушений, усталости и признаков фибромиалгии показал, что в группе аксПсА с ГУ интенсивность ночной боли в позвоночнике была выше ($p=0,04$; табл. 4).

При анализе КЖСЗ по опроснику PsAID-12 не выявлено значимых различий по количеству пациентов, достигших приемлемого качества жизни (PsAID-12 <4; см. табл. 4). Тем не менее анализ компонентов этого опросника показал, что у больных аксПсА с ГУ имелось статистически значимо более выраженное, чем при ее отсутствии, нарушение сна (соответственно $11\pm5,21$ и $7\pm5,86$; $p=0,04$; см. рисунок).

На момент обследования больные аксПсА получали симптоматические средства (НПВП, глюкокортикоиды, ГК) и БПВП, включая традиционные синтетические БПВП, тсБПВП, ГИБП. Не выявлено существенных различий в противовоспалительной терапии между группами аксПсА с ГУ и без ГУ (табл. 5).

Был проведен сравнительный анализ коморбидной патологии, согласно которому в группе аксПсА с ГУ отмечался более высокий уровень триглицеридов, чаще встречались гипертриглицеридемия и стеатоз печени ($p<0,05$; табл. 6),

тогда как значимых различий по частоте другой коморбидной патологии между группами не обнаружено. В обеих группах были единичные пациенты с сопутствующим диагнозом подагры: 1 (4,16%) в 1-й группе и 2 (4,25%) во 2-й ($p=0,98$).

Анализ терапии коморбидных заболеваний продемонстрировал, что пациенты 1-й группы значимо чаще принимали антигипертензивные и уратснижающие препараты (табл. 7). Пациенты обеих групп чаще использовали антагонисты (блокаторы) рецепторов ангиотензина II и бета-блокаторы, значимых различий между группами не выявлено.

Обсуждение. МК является конечным продуктом метаболизма пуринов и этиологическим субстратом подагры. Кроме того, накапливаются данные, подтверждающие роль ГУ как основного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [23]. В крупном когортном исследовании с участием 37 315 пациентов, наблюдавшихся по поводу ПсА, было показано, что ГУ независимо ассоциировалась с сердечно-сосудистыми заболеваниями [24].

Нельзя исключить, что МК может индуцировать развитие Пс и ПсА и способствовать их прогрессированию. Первое подобное наблюдение относится к 1981 г., когда M. Goldman [25] обнаружил высокое содержание кристаллов уратов в

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Выраженность боли, функциональных нарушений, усталости, признаков фибромиалгии и качество жизни у пациентов двух групп
Table 4. Severity of pain, functional disorders, fatigue, signs of fibromyalgia and quality of life in patients of two groups

Показатель	1-я группа (аксПсА с ГУ, n=24)	2-я группа (аксПсА без ГУ, n=47)	p
Боль по ВАШ, мм, M±SD	57,1±22,3	50,8±19,9	0,17
ОАЗП по ВАШ, мм, M±SD	53,4±23,9	59,1±19,8	0,48
ОАЗВ по ВАШ, мм, M±SD	51,9±18,0	54,4±15,3	0,70
Ночная боль в позвоночнике по ВАШ, мм, M±SD	5,0±2,67	3,61±2,81	0,04
Боль в позвоночнике в течение дня по ВАШ, мм, M±SD	4,95±2,73	4,04±2,47	0,2
BASFI, M±SD	4,0±2,9	3,52±2,72	0,53
PsAID-12, M±SD	5,08±2,02	4,61±2,33	0,42
PsAID-12, n (%):			
<4	6 (25)	20 (42,5)	0,15
≥4	18 (75)	27 (57,4)	0,13
FACIT-F, M±SD	28,7±8,95	31,4±9,82	0,28
FiRST, n (%)	6 (16,6)	4 (13,7)	0,72

образцах псориатических бляшек. F. Oliviero и соавт. [26] в ретроспективном исследовании изучали синовиальную жидкость у пациентов с ревматоидным артритом, остеоартритом, подагрой и ПсА и выявили высокую распространенность кристаллов уратов при ПсА. Кроме того, инъекции кристаллов уратов *in vivo* приводят к продукции Th17-клеток и Th17-родственных воспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ) 17 — одного из основных медиаторов в патогенезе ПсА [27]. Анализ данных трех испытаний III фазы ингибитора ИЛ17А секукинумаба показал статистически значимую связь между степенью поражения кожи и уровнем МК. После 12 нед лечения наблюдалось как улуч-

шение индекса распространенности и тяжести Пс (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), так и снижение концентрации МК [28]. Установлено, что кристаллы уратов способны стимулировать выработку кератиноцитами человека ряда воспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе ИЛ1α и ИЛ1β, которые участвуют не только в обострении подагры, но и в патогенезе ПсА [29]. Исследования *in vitro* синовиоцитов здоровых лиц и больных ревматоидным артритом продемонстрировали, что кристаллы моноурата натрия могут стимулировать выработку медиаторов воспаления — ИЛ6, CXCL8 и матриксной металлопротеиназы 1 [30]. В ретроспективном исследовании случай-контроль, в котором определяли фак-

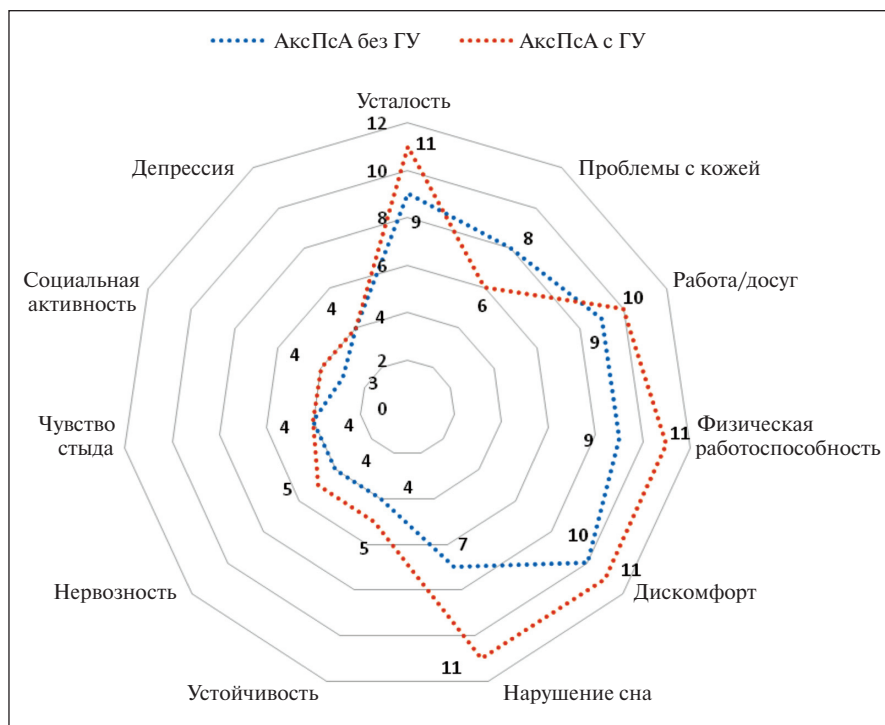
Таблица 5. Терапия аксПсА у пациентов двух групп, n (%)
Table 5. Therapy of axPsA in patients of two groups, n (%)

Показатель	1-я группа (аксПсА с ГУ, n=24)	2-я группа (аксПсА без ГУ, n=47)	p
НПВП	22 (91,7)	44 (93,6)	0,9
БПВП:			
МТ	18 (75)	29 (61,7)	0,09
ССЗ	2 (8,3)	0	—
ЛЕФ	0	1 (2,12)	—
МТ + ГК	0	2 (4,25)	—
ЛЕФ + ГК	0	4 (8,5)	—
МТ + ССЗ + ЛЕФ + ГК	0	1 (2,12)	—
тсБПВП:			
тофацитиниб	2 (8,3)	7 (9,9)	0,8
апемилас	0	2 (4,25)	—
ГИБП:			
адалимумаб	2 (8,3)	4 (8,5)	0,9
цертолизумаба пэгол	0	1 (2,12)	—
устекинумаб	0	1 (2,12)	—
гуселькумаб	1 (4,16)	0	—
нетакимаб	3 (12,5)	6 (12,7)	0,9
секукинумаб	1 (4,16)	0	—
иксекизумаб	1 (4,16)	2 (4,25)	0,9
≥2 ГИБП	2 (8,3)	3 (6,38)	0,7

торы, связанные с развитием ПсА у пациентов с Пс, ГУ была значимым предиктором его возникновения после поправки на возможные вмешивающиеся факторы (отношение шансов, ОШ 4,18; $p < 0,01$) [31]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что ГУ — не просто сопутствующее состояние при ПсА, она может играть важную роль в его развитии и прогрессировании.

В нашем исследовании ГУ выявлена у 33,8% больных аксПсА. Распространенность ГУ при ПсА увеличивается. Так, J.R. Lambert и V. Wright [11] наблюдали ее у 13,5% мужчин и 5% женщин, I.N. Bruce и соавт. [32] — у 21% больных, а T.L. Lai и соавт. [33] в многоцентровом исследовании обнаружили ГУ у 31% из 160 пациентов с ПсА и выявили значимую корреляцию ГУ с PASI ($p=0,05$) и BSA ($p=0,04$). Более того, по сравнению с контрольной группой больных ПсА с нормальным уровнем МК пациенты с ГУ имели более высокие показатели PASI ($p=0,006$). P. Gisondi и соавт. [34] сообщили, что по сравнению с контрольной группой у пациентов с Пс наблюдались более высокие уровни МК ($5,61 \pm 1,6$ и $4,87 \pm 1,4$ мг/дл; $p < 0,001$) и значительно более высокая распространенность бессимптомной ГУ (19 и 7%; $p < 0,001$ соответственно). Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что Пс был самым сильным предиктором ГУ (ОШ 3,20; 95% доверительный интервал, ДИ 1,32–7,58; $p < 0,01$) после поправки на возраст, пол и особенности метаболического синдрома.

Механизмы, стоящие за этими данными, до конца неясны. Прежде ГУ при Пс объясняли увеличением катаболизма пуриновых оснований из-за усиленного обмена веществ в эпидермисе. Однако эта теория была оспорена рядом исследований [35, 36]. Предполагается, что ГУ — следствие ускоренного обновления клеток кожи при Пс или эпифеномен, вторичный по отношению к метаболическим нарушениям, наблюдаемым при Пс/ПсА. Высокий уровень МК может быть результатом ее повышенной или сниженной экскреции либо комбинации этих факторов. Вполне вероятно, что при ПсА все эти механизмы способствуют развитию ГУ. Можно выделить прямые причины повышения содержания МК, связанные с особенностями патогенеза ПсА, и косвенные причины, обусловленные сопутствующими заболеваниями или медикаментозным лечением. Одним из механизмов, ведущих к ГУ при ПсА, является повышенный клеточный обмен, характеризующий это заболевание [37]. Действительно, гиперпролиферация кератиноцитов вызывает ускоренный катаболизм нуклеиновых кислот и усиленный синтез МК. Однако ГУ также может быть следствием повышенного образования МК в печени. Продукция цитокинов при ПсА, в частности ИЛ17, способна влиять на печень, приводя к осложнениям (неалкогольная жировая болезнь печени) [38]. При стеатозе была выявлена более низкая продукция АТФ в печени [39, 40], что, в свою очередь, увеличивает синтез МК



Анализ КЖСЗ по опроснику PsAID-12
Analysis of quality of life (QoL) using the Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12-item (PsAID-12) questionnaire

гепатоцитами [41]. ГУ может оказаться результатом сопутствующих метаболических нарушений, связанных с ПсА: ожирения, АГ, резистентности к инсулину или СД [42]. У лиц с ожирением ГУ является следствием как нарушения экскреции, так и перепроизводства МК [43]. При гиперлипидемии основным механизмом, вызывающим ГУ, служит изменение метаболизма липидов. Действительно, повышенная продукция триглицеридов снижает экспрессию переносчиков органических анионов OAT1 (organic anion transporters 1) в почках, что уменьшает выработку МК [44]. При резистентности к инсулину перепроизводство МК связано с повышенным синтезом жирных кислот в печени, которые индуцируют производство пуринов *de novo* и ускоренную экскрецию МК [43]. Кроме того, инсулин стимулирует почечную реабсорбцию МК, что приводит к ГУ [45]. У наших пациентов с ГУ нарушение липидного обмена наблюдалось значимо чаще, чем у больных без ГУ, как и стеатогепатоз: соответственно в 29,1 и 10,6% случаев ($p=0,04$).

Дополнительные возможные механизмы могут быть обусловлены снижением почечного и внепочечного клиренса. В настоящем исследовании не было лиц с нарушением функции почек, а частота выявления МКБ не различалась в двух группах. Хотя почки являются основными участниками экскреции МК, другие органы, в частности кишечник, также вносят свой вклад в ее баланс. Мембранный белок, АТФ-связывающий кассетный транспортер BCRP/ABCG2 (ATP-binding cassette subfamily G member 2), расположен на апикальной мембране эпителиальных клеток тонкого кишечника и участвует в экскреции МК из крови в просвет кишечника [46]. У части пациентов с ПсА наблюдаются признаки клинического или микроскопического воспалительного заболевания кишечника, которое может приводить к снижению

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 6. Коморбидная патология у пациентов двух групп
Table 6. Comorbidities in patients of two groups

Показатель	1-я группа (аксПсА с ГУ, n=24)	2-я группа (аксПсА без ГУ, n=47)	p
Подагра	1 (4,16)	2 (4,25)	0,98
Тофусы	0	2 (4,25)	0,3
ИБС	0	1 (2,12)	0,47
НРС	3 (12,5)	6 (12,7)	0,98
ИМ в анамнезе	0	1 (2,12)	0,47
ОНМК в анамнезе	1 (4,16)	0	0,63
Гиперхолестеринемия	6 (25)	7 (14,8)	0,24
Уровень холестерина общий, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,8 [4,19; 5,98]	3,87 [2,91; 5,12]	0,06
Гипертриглицеридемия	2 (8,33)	0	0,04
Уровень триглицеридов, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,92 [0; 1,66]	0,3 [0; 0,6]	0,03
Стеатоз печени	7 (29,1)	5 (10,6)	0,04
АГ	11 (45,8)	20 (42,5)	0,75
Метаболический синдром	8 (33,3)	13 (27,6)	0,61
ХСН	1 (4,16)	1 (2,12)	0,55
Онкологические заболевания за последние 5 лет	0	0	1,0
Наблюдение у нефролога	1 (4,16)	0	0,63
ХБП	1 (4,16)	1 (2,12)	0,55
МКБ	1 (4,16)	2 (4,25)	0,98
Нефролитиаз по данным УЗИ	0	2 (4,25)	0,3
Почечная колика в анамнезе	1 (4,16)	0	0,63
СД 2-го типа	3 (12,5)	4 (8,5)	0,5

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. ИБС – ишемическая болезнь сердца; НРС – нарушения ритма сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; МКБ – мочекаменная болезнь.

уровня этих транспортеров и, следовательно, нарушать гомеостаз МК [47, 48]. У наших пациентов с аксПсА не было воспалительных заболеваний кишечника.

В настоящей работе частота эрозивных изменений суставов в сравниваемых группах существенно не различалась. Однако другими исследователями показано, что у больных ПсА с ГУ чаще наблюдается периферический деструктивный артрит и хуже ответ на терапию [49]. Мы не выявили различий по частоте сакроилиита, но множественные синдесмофиты чаще имелись у пациентов с ГУ, кроме того, у них отмечались более интенсивная ночная боль в позвоночнике и более выраженное нарушение сна (по опроснику PsAID-12).

Терапия ПсА при наличии и отсутствии ГУ значимо не различалась, не выявлено взаимосвязи ГУ с каким-либо противоревматическим препаратом. Но обнаружены различия в терапии коморбидных заболеваний: пациенты

с ГУ чаще принимали гипотензивные и уратснижающие препараты.

Опубликованы многочисленные исследования, в которых описаны пациенты с Пс и/или ПсА, у которых впоследствии развилась или не развилась подагра [12]. В нашей работе встречались единичные больные аксПсА с установленным диагнозом подагры: 1 (4,16%) в 1-й и 2 (4,25%) во 2-й группе (p=0,98). В настоящее время активно изучается сочетание ПсА и подагры и даже предложен термин «Psout» (psoriatic arthritis and gout). По мнению ряда авторов, сочетание этих двух заболеваний следует рассматривать как новый перекрестный синдром, находящийся на границе между воспалительным и метаболическим ревматическими заболеваниями [50]. А углубленное изучение этой проблемы могло бы подсказать потенциально новый подход к лечению пациентов с активным/рефрактерным ПсА (назначение уратснижающей терапии). ПсА и подагра имеют общие коморбидные заболевания, включая СД 2-го

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 7. Терапия коморбидных заболеваний у пациентов двух групп, n (%)
Table 7. Treatment of comorbid diseases in patients of two groups, n (%)

Показатель	1-я группа (аксПсА с ГУ, n=24)	2-я группа (аксПсА без ГУ, n=47)	p
Гипотензивная терапия	10 (41,7)	14 (29,8)	0,04
Мочегонные препараты	2 (8,33)	4 (8,5)	0,09
Статины	4 (16,6)	5 (10,6)	0,46
Аллопуринол/фебуксостат	4 (16,6)	1 (2,12)	0,02
Терапия СД	3 (12,5)	4 (8,5)	0,5

типа, АГ и повышенный риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [51]. Метаболический синдром связан как с ГУ, так и с ПсА [52, 53]. Известно, что у одного и того же пациента могут наблюдаться ПсА и подагра [49]. Эти заболевания тесно связаны, но патофизиологические механизмы этой связи продолжают изучаться. Тем не менее кристаллы мочурата натрия могут играть повреждающую роль при Пс, и этот механизм может иметь место также при ПсА [50].

Была исследована связь между Пс, ПсА и подагрой: в подгруппе участников проспективного популяционного исследования с подтвержденным диагнозом Пс многофакторно скорректированное отношение рисков (ОР) для подагры составило 2,72 (95% ДИ 1,75–4,25) у мужчин и 1,40 (95% ДИ 0,90–2,19) у женщин. Интересно, что риск возникновения подагры был существенно повышен у пациентов с Пс и сопутствующим ПсА (ОР 4,95; 95% ДИ 2,72–9,01) и не различался у мужчин и женщин [54]. Исследование случай-контроль, в котором сравнивались 39 111 пациентов с подагрой и столько же здоровых лиц контрольной группы, показало повышенный риск развития подагры при ранее существовавшем Пс и риск появления Пс у пациентов с подагрой, причем риск развития Пс возрастал с увеличением продолжительности подагры [55]. В другом масштабном исследовании, в котором сравнивались 114 623 пациента с подагрой и 114 623 без подагры, была выявлена повышенная распространенность Пс у больных первой группы: ПсА у них встречался в 3 раза чаще, а Пс – в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе [56]. ГУ часто обнаруживают у пациентов с длительно текущим Пс и ожирением [53].

В настоящее время изучаются возможные механизмы участия МК в патогенезе Пс и ПсА и влияние ее концентрации на клинические проявления ПсА и медиаторы воспаления. За прошедшие годы этой теме было посвящено большое число исследований, однако полученные в них противоречивые результаты не позволяют сделать окончательные выводы. Так как ГУ – частая находка у пациентов с Пс и ПсА, внимание исследователей привлечено к действию антиревматических препаратов на уровень МК и потенциальной пользе уратснижающей терапии при Пс и ПсА. Снижение уровня МК может оказать благоприятное влияние на результат лечения больных ПсА, особенно при его недостаточной эффективности.

Наша работа имеет некоторое ограничение – небольшая выборка пациентов. Для более глубокого изучения взаимосвязи аксПсА и ГУ требуется обследование большей когорты больных.

Заключение. Таким образом, сравнительный анализ данных, полученных при одномоментном исследовании больных аксПсА, имевших и не имевших ГУ, показал, что у пациентов с ГУ чаще выявлялись множественные синдесмофиты позвоночника, отмечались большая интенсивность ночной боли в позвоночнике, более выраженное нарушение сна, более высокий уровень триглицеридов, чаще встречались гипертриглицеридемия и стеатоз печени, пациенты данной группы значимо чаще получали гипотензивную терапию и уратснижающие препараты. Не выявлено связи между противовоспалительной терапией ПсА и ГУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.]
- Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):251–265.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027. Epub 2018 Jun 19.
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55–78.
- Eder L, Gladman DD. Psoriatic arthritis: phenotypic variance and nosology. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Mar;15(3):316. doi: 10.1007/s11926-013-0316-4.
- Eder L, Dey A, Joshi AA, et al. Cardiovascular diseases in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2019 Jun;95:20–27. doi: 10.3899/jrheum.190114.
- Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ и др. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориазом. Данные Общероссийского регистра. Терапевтический архив. 2021; 93(5):573–580. [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EI, et al. The relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in psoriatic arthritis patients: data from the Russian register. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):573–580. (In Russ.)].
- Eisen AZ, Seegmiller JE. Uric acid metabolism in psoriasis. *J Clin Invest*. 1961 Aug;40(8 Pt 1-2):1486–94. doi: 10.1172/JCI104379.
- Lea WA, Curtis AC, Bernstein IA. Serum uric acid levels in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1958 Nov;31(5):269–71.
- Zimmer JG, Demis DJ. Associations between gout, psoriasis, and sarcoidosis with consideration of their pathogenic significance. *Ann Intern Med*. 1966 Apr;64(4):786–96. doi: 10.7326/0003-4819-64-4-786.
- Pokorny M, Resl V. Psoriasis and factors affecting the level of uricaemia. *Acta Univ Carol Med (Praha)*. 1968;14(1):71–4.
- Lambert JR, Wright V. Serum uric acid

- levels in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1977 Jun;36(3):264-67. doi: 10.1136/ard.36.3.264.
12. Tripolino C, Ciaffi J, Ruscitti P, et al. Hyperuricemia in Psoriatic Arthritis: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 22:8:737573. doi: 10.3389/fmed.2021.737573.
13. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/562_2?ysclid=ll9aylyzm11831220
14. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):811-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507. Epub 2015 Aug 12.
15. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):344-350.
- [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017; 55(4):344-350. (In Russ.)].
16. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
17. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2281-5.
18. Jones SD, Porter J, Garrett SL, et al. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol*. 1995 Aug;22(8):1609.
19. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1811-8. doi: 10.1136/ard.2008.100826. Epub 2008 Dec 5.
20. Воробьева ЛД, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ и др. Валидация русскоязычной версии опросника PsAID-12 у пациентов с псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2022;60(2):188-194. [Vorobyeva LD, Loginova EYu, Korsakova YuL, et al Validation of the PsAID-12 Russian questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022; 60(2):188-194. (In Russ.)].
21. Cella D, Yount S, Sorensen M, et al. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 May; 32(5):811-9.
22. Насонова ТИ, Бахтadзе МА, Мухаметзянова АХ, Исайкин АИ. Опросник для выявления фибромиалгии: лингвистическая адаптация русскоязычной версии. Российский журнал боли. 2022;20(3):16-20. [Nasonova TI, Bakhtadze MA, Mukhametzyanova AKh, Isaikin AI. Fibromyalgia rapid screening tool: linguistic adaptation of the Russian version. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2022; 20(3):16-20. (In Russ.)].
23. Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Rahmani J, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Oct 15;19(1):218. doi: 10.1186/s12872-019-1215-z.
24. Arevalo AB, Haddadin F, Contreras G, et al. Cardiovascular impact of hyperuricemia in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sat0371; 78:1268-1268. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.1674.
25. Goldman M. Uric acid in the etiology of psoriasis. *Am J Dermatopathol*. 1981 Winter;3(4):397-404. doi: 10.1097/00000372-198100340-00014.
26. Oliviero F, Scanu A, Galozzi P, et al. Prevalence of calcium pyrophosphate and monosodium urate crystals in synovial fluid of patients with previously diagnosed joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2013 May;80(3):287-90. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.08.006. Epub 2012 Sep 26.
27. Raucci F, Iqbal AJ, Saviano A, et al. IL-17A neutralizing antibody regulates monosodium urate crystal-induced gouty inflammation. *Pharmacol Res*. 2019 Sep;147:104351. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104351. Epub 2019 Jul 14.
28. Dehlin M, Fasth AER, Reinhardt M, Jacobsson LTH. Impact of psoriasis disease activity and other risk factors on serum urate levels in patients with psoriasis and psoriatic arthritis—a post-hoc analysis of pooled data from three phase 3 trials with secukinumab. *Rheumatol Adv Pract*. 2021 Feb 18;5(1):rkab009. doi: 10.1093/rap/rkab009. eCollection 2021.
29. Klück V, Liu R, Joosten LAB. The role of interleukin-1 family members in hyperuricemia and gout. *Joint Bone Spine*. 2021 Mar;88(2):105092. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105092. Epub 2020 Oct 28.
30. Zamudio-Cuevas Y, Fernandez-Torres J, Martinez-Nava GA, et al. Phagocytosis of monosodium urate crystals by human synovial cells induces inflammation. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019 Apr;244(5):344-351. doi: 10.1177/1535370219830665. Epub 2019 Feb 10.
31. Tsuruta N, Imafuku S, Narisawa Y. Hyperuricemia is an independent risk factor for psoriatic arthritis in psoriatic patients. *J Dermatol*. 2017 Dec;44(12):1349-1352. doi: 10.1111/1346-8138.13968. Epub 2017 Jul 10.
32. Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol*. 2000 Feb;6(1):6-9.
33. Lai TL, Yim CW, Wong PY, et al. Hyperuricemia in Asian psoriatic arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2018 Apr;21(4):843-849. doi: 10.1111/1756-185X.13265. Epub 2018 Jan 18.
34. Gisondi P, Targher G, Cagalli A, Girolomoni G. Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jan;70(1):127-30. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.005. Epub 2013 Oct 30.
35. Brenner W, Gschnait F. Serum uric acid levels in untreated and PUVA-treated patients with psoriasis. *Dermatologica*. 1978;157(2):91-5. doi: 10.1159/000250812.
36. Gschnait F, Ita E. Serum uric levels in patients with psoriasis vulgaris (author's transl). *Wien Klin Wochenschr*. 1978 Apr 28;90(9):309-11.
37. Li J, Li X, Hou R, et al. Psoriatic T cells reduce epidermal turnover time and affect cell proliferation contributed from differential gene expression. *J Dermatol*. 2015 Sep;42(9):874-80. doi: 10.1111/1346-8138.12961. Epub 2015 Jun 5.
38. Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Aug;15(8):491-501. doi: 10.1038/s41584-019-0243-5. Epub 2019 Jun 21.
39. Szendroedi J, Chmelik M, Schmid AI, et al. Abnormal hepatic energy homeostasis in type 2 diabetes. *Hepatology*. 2009 Oct;50(4):1079-86. doi: 10.1002/hep.23093.
40. Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP, et al. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *JAMA*. 1999 Nov 3;282(17):1659-64. doi: 10.1001/jama.282.17.1659.
41. Petrie JL, Patman GL, Sinha I, et al. The rate of production of uric acid by hepatocytes is a sensitive index of compromised cell ATP homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 Nov 15;305(10):E1255-65. doi: 10.1152/ajpendo.00214.2013. Epub 2013 Sep 17.
42. Perez-Chada LM, Merola JF. Comorbidities associated with psoriatic arthritis: Review and update. *Clin Immunol*. 2020 May;214:108397. doi: 10.1016/j.clim.2020.108397. Epub 2020 Mar 27.
43. Gong M, Wen S, Nguyen T, et al. Converging relationships of obesity and hyperuricemia with special reference to metabolic disorders and plausible therapeutic implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Mar 30;13:943-962. doi: 10.2147/DMSO.S232377. eCollection 2020.
44. Xu L, Shi Y, Zhuang S, Liu N. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget*. 2017 Aug 10;8(59):100852-100862. doi: 10.18632/oncotarget.20135. eCollection 2017 Nov 21.
45. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017 Sep 1;313(3):309-311.

- F826-F834. doi: 10.1152/ajprenal.00012.2017. Epub 2017 Jul 5.
46. Hosomi A, Nakanishi T, Fujita T, Tamai I. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. *PLoS One*. 2012;7(2):e30456. doi: 10.1371/journal.pone.0030456. Epub 2012 Feb 10.
47. Fieldhouse KA, Ukaibe S, Crowley EL, et al. Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors. *Drugs Context*. 2020 Apr 21;9:2020-2-1. doi: 10.7573/dic.2020-2-1. eCollection 2020.
48. Takada T, Ichida K, Matsuo H, et al. ABCG2 dysfunction increases serum uric acid by decreased intestinal urate excretion. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2014;33(4-6): 275-81. doi: 10.1080/15257770.2013.854902.
49. Widawski L, Fabacher T, Spielmann L, et al. Psoriatic arthritis with hyperuricemia: more peripheral, destructive, and challenging to treat. *Clin Rheumatol*. 2022 May;41(5): 1421-1429. doi: 10.1007/s10067-022-06061-x. Epub 2022 Jan 20.
50. Felten R, Duret PM, Gottenberg JE, et al. At the crossroads of gout and psoriatic arthritis: "psout". *Clin Rheumatol*. 2020 May;39(5): 1405-1413. doi: 10.1007/s10067-020-04981-0. Epub 2020 Feb 15.
51. Barnett R. Gout. *Lancet*. 2018 Jun 30; 391(10140):2595. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31366-7.
52. Costa NT, Scavuzzi BM, Iriyoda TMV, et al. Metabolic syndrome and the decreased levels of uric acid by lefunomide favor redox imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med*. 2018 Aug;18(3):363-372. doi: 10.1007/s10238-018-0500-y. Epub 2018 Apr 11.
53. AlJohani R, Polachek A, Ye JY, et al. Characteristic and outcome of psoriatic arthritis patients with hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2018 Feb;45(2):213-217. doi: 10.3899/jrheum.170384. Epub 2017 Dec 1.
54. Merola JF, Wu S, Han J, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and risk of gout in US men and women. *Ann Rheum Dis*. 2015 Aug;74(8):1495-500. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205212. Epub 2014 Mar 20.
55. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):210-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206410. Epub 2014 Nov 14.
56. Hu SCS, Lin CL, Tu HP. Association between psoriasis, psoriatic arthritis and gout: a nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Mar;33(3): 560-567. doi: 10.1111/jdv.15290. Epub 2018 Nov 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.05.2024/25.07.2024/28.07.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы «Прогностическая значимость нарушения пуринового обмена при ревматических заболеваниях (остеоартрит, остеопороз, подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, ревматоидный артрит и псориатический артрит)», государственный регистрационный номер темы 123041800013-3.

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

The article was prepared as part of the research project "Prognostic significance of disorders of purine metabolism disorders in rheumatic diseases (osteoarthritis, osteoporosis, gout, calcium pyrophosphate crystal deposition disease, rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis)", state registration number of the topic 123041800013-3.

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

Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>
 Воробьева Л.Д.: <https://orcid.org/0000-0001-8626-8419>
 Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>
 Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>
 Трemasкина П.О. <https://orcid.org/0000-0003-4005-1745>
 Кортаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
 Димитрева А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-7353-4087>
 Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

Нетакимаб для лечения псориатического артрита: результаты 3 лет исследования фазы III BCD-085-8/PATERA

Коротаева Т.В.¹, Мазуров В.И.², Лиля А.М.^{1,3}, Гайдукова И.З.^{2,4}, Бакулев А.Л.⁵, Самцов А.В.⁶, Хайрутдинов В.Р.^{6,7}, Зинкина-Орихан А.В.⁸, Линькова Ю.Н.⁸, Еремеева А.В.⁸

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург; ⁵ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации;

⁶ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

⁷Институт медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,

Санкт-Петербург; ⁸АО «БИОКАД», Санкт-Петербург

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяечская, 30А; ⁵Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; ⁶Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ⁷Россия, 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский проспект, 21;

⁸Россия, 198515, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1

В статье представлены результаты 3 лет применения нетакимаба (НТК), моноклонального антитела к интерлейкину 17, у пациентов с псориатическим артритом (ПсА) в исследовании фазы III PATERA.

Цель исследования — оценить долгосрочную эффективность и безопасность применения НТК у пациентов с ПсА в течение 3 лет.

Материал и методы. PATERA — двойное слепое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование фазы III. 194 пациента с активным ПсА были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК или в группу плацебо/НТК. НТК или плацебо вводили на неделях 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 14. Пациенты группы плацебо, у которых не было достигнуто 20% улучшение по критериям ACR (ACR20) на неделе 16, получали НТК на неделях 18 и 22. Пациентам, достигшим ACR20, на неделях 18 и 22 вводили плацебо. Далее все пациенты получали НТК. На неделе 54 пациентов, не достигших ACR20, исключали из исследования, остальные продолжили участие в продленном этапе. Общая длительность применения НТК во всех группах составила 3 года.

Результаты и обсуждение. В продленном этапе исследования сохранялся терапевтический ответ, достигнутый на 1-м году лечения. Отмечалось выраженное долговременное уменьшение клинических проявлений ПсА на фоне применения НТК. Нежелательные явления были представлены в основном отклонениями лабораторных показателей и инфекционными заболеваниями, преимущественно легкой и средней степени тяжести. Антитела к НТК выявлялись у 9,3% пациентов и в большинстве случаев формировались в конце 1-го — начале 2-го года терапии.

Заключение. НТК продемонстрировал благоприятный профиль безопасности при долговременном применении на протяжении 3 лет. Клинический эффект в отношении всех проявлений ПсА длительно сохранялся без выраженной потери ответа у большинства пациентов.

Ключевые слова: нетакимаб; интерлейкин 17А; моноклональное антитело; псориатический артрит.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@googlemail.com

Для ссылки: Коротаева ТВ, Мазуров ВИ, Лиля АМ, Гайдукова ИЗ, Бакулев АЛ, Самцов АВ, Хайрутдинов ВР, Зинкина-Орихан АВ, Линькова ЮН, Еремеева АВ. Нетакимаб для лечения псориатического артрита: результаты 3 лет исследования фазы III BCD-085-8/PATERA. Современная ревматология. 2024;18(4):33–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-33-42

Netakimab for the treatment of psoriatic arthritis: 3-year results of the phase III BCD-085-8/PATERA study

Korotaeva T.V.¹, Mazurov V.I.², Lila A.M.^{1,3}, Gaidukova I.Z.^{2,4}, Bakulev A.L.⁵, Samtsov A.V.⁶, Khairutdinov V.R.^{6,7}, Zinkina-Orikhan A.V.⁸, Linkova Yu.N.⁸, Eremeeva A.V.⁸

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Clinical Rheumatological Hospital No.25, St. Petersburg; ⁵Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; ⁶S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg; ⁷Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁸JSC «BIOCAD», St. Petersburg

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴30A, Bolshaya Pod'yacheskaya Street, St. Petersburg 190068, Russia; ⁵19, Marshala Timoshenko Street, Build. 1A, Moscow 121359, Russia; ⁶6, Akademika Lebedeva Street, St. Petersburg 194044, Russia; ⁷21, Kolomyazhskiy Prospect, St. Petersburg 197341, Russia; ⁸38, Svyazi Street, Build. 1, Settlement of Strel'na, St. Petersburg 198515, Russia

This article presents the results of the 3-year use of netakimab (NTK), a monoclonal antibody against interleukin 17, in patients with psoriatic arthritis (PsA) as part of the phase III PATERA study.

Objective: to evaluate the long-term efficacy and safety of NTK in patients with PsA over a period of 3 years.

Material and methods. PATERA is a double-blind, multicenter, randomized, phase III clinical trial. 194 patients with active PsA were randomized 1:1 to NTX or placebo/NTX. NTX/placebo was administered at weeks 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 and 14. Placebo patients who did not achieve a 20% improvement according to ACR criteria (ACR20) at week 16 received NTX at weeks 18 and 22. Patients who achieved ACR20 received placebo at weeks 18 and 22. Subsequently, all patients received NTX. At week 54, patients who did not meet ACR20 criteria were withdrawn from the study and the remaining patients were treated in the extension phase. The total duration of NTX use in all groups was 3 years.

Results and discussion. Therapeutic response achieved in the first year of treatment was maintained in the extended phase of the study. Against the background of NTX use, a significant long-term decrease in clinical manifestations of PsA was observed. Adverse events occurred mainly in the form of laboratory abnormalities and infectious diseases, which were mostly mild to moderate. Antibodies against NTK were detected in 9.3% of patients and in most cases they were formed at the end of the first and beginning of the second year of therapy.

Conclusion. NTK showed a favorable safety profile with long-term use over 3 years. The clinical effect on all manifestations of PsA was maintained in most patients over a long period of time without significant loss of response.

Keywords: netakimab; interleukin 17A; monoclonal antibody; psoriatic arthritis.

Contact: Tatyana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@googlemail.com

For reference: Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, Gaidukova IZ, Bakulev AL, Samtsov AV, Khairutdinov VR, Zinkina-Orikhan AV, Linkova YuN, Eremeeva AV. Netakimab for the treatment of psoriatic arthritis: 3-year results of the phase III BCD-085-8/PATERA study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):33–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-33-42

Псориатический артрит (ПсА) – серонегативный спондилоартрит, характеризующийся разнообразными симптомами, обычно ассоциированными с псориазом. При ПсА наблюдаются нарушения со стороны как костно-мышечной системы, так и других органов и систем, включая поражение кожи, ногтей и внутренних органов [1]. ПсА часто возникает у молодых людей, приводя к инвалидизации, снижению качества жизни и трудоспособности [2, 3].

Согласно рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), одной из основных целей лечения ПсА является максимальное улучшение качества жизни посредством минимизации всех симптомов, предотвращения структурных повреждений, нормализации физической и социальной функций, в том числе за счет уменьшения воспаления [4]. В качестве терапии первой линии ПсА в течение короткого времени могут быть использованы нестероидные противовоспалительные препараты, внутрисуставные глюкокортикоиды с последующим назначением метотрексата или других синтетических базисных противовоспалительных препаратов у пациентов с моно-, олиго- или полиартритом, особенно при наличии факторов неблагоприятного прогноза [4]. У ряда пациентов такая терапия или не приводит к клинически значимому ответу, или влияет не на все имеющиеся симптомы. В этих случаях необходимо

рассмотреть назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) либо ингибиторов Янус-киназы (иЯК) или ингибиторов фосфодиэстеразы 4-го типа.

В Российской Федерации для лечения ПсА зарегистрированы ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 17, иИЛ12/23, иИЛ23, а также иЯК тофацитиниб и упадацитиниб. Несмотря на доступность большого числа ГИБП с разным механизмом действия для лечения ПсА, остаются нерешенные вопросы, связанные с разнообразием клинической картины и недостаточным контролем над заболеванием. Установлено, что иИЛ17 превосходит иФНО α в отношении влияния на кожные, а в некоторых случаях и на суставные проявления ПсА [5, 6]. Хотя иИЛ12/23 и иИЛ23 высокоэффективны при псориазе, они не оказывают значимого влияния на аксиальные симптомы [7–10]. Ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа эффективны в основном при ограниченных формах псориаза и моно- или олигоартрических вариантах ПсА. Кроме того, необходимо принимать во внимание разнообразную коморбидность, которая влияет на выбор терапии.

У пациентов с преобладанием аксиальных симптомов, энтезита, дактилита, тяжелого периферического артрита, особенно в сочетании с такими сопутствующими проявлениями, как тяжелый псориаз кожи и ногтей, иИЛ17 являются

препаратами первой линии. Нетакимаб (НТК), представляющий собой иИЛ17А, показал эффективность у пациентов с псориазом, анкилозирующим спондилитом (АС) и ПсА [11–17]. В 2019 г. НТК был впервые зарегистрирован для лечения пациентов на территории Российской Федерации.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III у пациентов с ПсА PATERA было доказано превосходство НТК над плацебо, установлен значимый, быстро развивающийся и сохраняющийся на протяжении 1 года клинический ответ в отношении всех оцениваемых симптомов заболевания [18–20].

Цель настоящей работы — представить результаты изучения эффективности НТК в рамках длительного наблюдения (2-й и 3-й год исследования) пациентов с ПсА в исследовании PATERA, а также полные результаты изучения безопасности 3 лет исследования.

Пациенты и методы. PATERA — международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы III. Оно одобрено центральными регуляторными органами стран-участниц, этическими комитетами каждого центра, зарегистрировано в базе Национальных институтов здравоохранения США (ClinicalTrials.gov; NCT03598751) и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики. Набор пациентов осуществлялся в 24 исследовательских центрах в Российской Федерации и Республике Беларусь. Перед включением в исследование все пациенты подписали форму информированного согласия (ИС).

Критерии отбора. В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагнозом ПсА, установленным в соответствии с критериями CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) [21], с числом болезненных суставов (ЧБС) ≥ 3 из 68 и числом припухших суставов (ЧПС) ≥ 3 из 66, имеющих как минимум одну псориагическую бляшку диаметром ≥ 2 см, и/или псориаз ногтей, и/или документальное подтверждение бляшечного псориаза в анамнезе. Более подробно критерии отбора были описаны ранее [19].

Дизайн. Пациентов, соответствовавших критериям отбора, рандомизировали в соотношении 1:1 в группу НТК 120 мг ($n=97$) или плацебо ($n=97$). Стратификация проводилась по предшествующему применению ГИБП (да/нет), сопутствующей терапии метотрексатом на момент включения в исследование (да/нет). НТК или плацебо вводили на неделях 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и далее 1 раз в 4 недели начиная с недели 14. Пациенты группы плацебо, у которых не достигнуто 20% улучшение по критериям ACR (American College of Rheumatology, ACR20) на неделе 16, были переведены на активную терапию с сохранением заслепления и получали НТК на неделях 18 и 22. Пациенты, достигшие ACR20, продолжали получать плацебо на неделях 18 и 22. С недели 24 все пациенты использовали НТК. На неделе 54 пациентов, не достигших ACR20, исключали из исследования, остальные продолжали участие

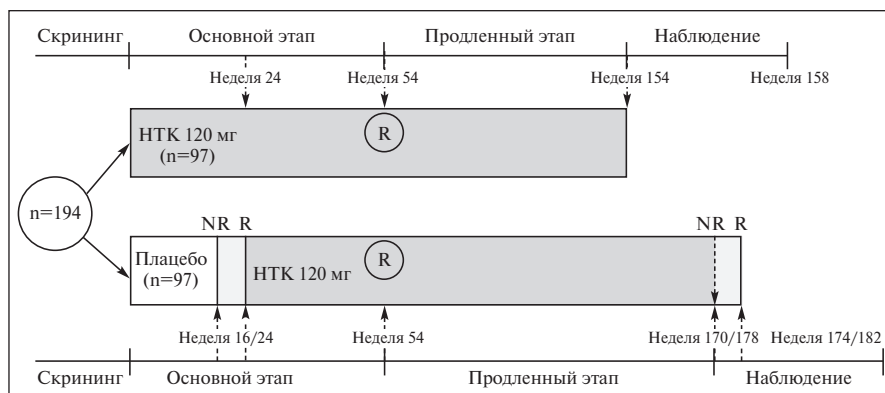


Рис. 1. Дизайн исследования. NR — пациенты, не достигшие ACR20; R — пациенты, достигшие ACR20

Fig. 1. Study design. NR — patients who did not reach ACR20; R — patients who reached ACR20

в продленном этапе исследования [группа НТК — до недели 154, группа плацебо/НТК — до недели 170 (пациенты, не достигшие ACR20 на неделе 16) и до недели 178 (пациенты, достигшие ACR20 на неделе 16)]. Общая продолжительность применения НТК во всех группах составила 3 года (рис. 1).

Параметры оценки. Оценивались следующие показатели эффективности:

- достижение 20%, 50% и 70% улучшения по критериям ACR (соответственно ответ ACR20, ACR50 и ACR70);
- ответ в соответствии с критериями PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria);
- улучшение по индексу PASI (Psoriasis Area Severity Index — площадь и степень тяжести псориаза) на 75% (PASI75), 90% (PASI90) и 100% (PASI100) у пациентов с BSA ≥ 3 (Body Surface Area — общая площадь поражения кожи псориазом);
- минимальная активность заболевания, определяемая наличием как минимум 5 из 7 следующих критериев: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA < 3 , оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≤ 15 мм, оценка активности заболевания пациентом по ВАШ ≤ 20 мм, HAQ-DI $\leq 0,5$ (Health Assessment Questionnaire Disability Index — оценка нарушения функциональных способностей пациента), число воспаленных энтезисов ≤ 1 ;
- активность заболевания по индексам DAS28-СРБ(4) (Disease Activity Score 28-joint count C-reactive protein — индекс активности с учетом уровня СРБ) и DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis — индекс для оценки активности ПсА);
- функциональный статус по HAQ-DI;
- LEI (Leeds Enthesitis Index — Лидский индекс энтезита) — у пациентов с LEI > 0 ;
- LDI (Leeds Dactylitis Index — Лидский индекс дактилита) — у пациентов с LDI > 0 ;
- NPSI (Nail Psoriasis Severity Index — индекс тяжести псориаза ногтей) — у пациентов с NPSI > 0 ;
- BASDAI (Bath AS Disease Activity Index — Батский индекс активности АС) и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — индекс активности АС с учетом уровня СРБ) — у пациентов с воспалительной болью в спине;
- рентгенологическая оценка состояния суставов с ис-

пользованием mTSS (van der Heijde modified Total Sharp Score – модифицированный индекс Шарпа).

Анализ безопасности включал оценку доли пациентов с развитием нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных НЯ (СНЯ), тяжелых НЯ, досрочного прекращения участия в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ. НЯ регистрировали в соответствии с Общими терминологическими критериями для обозначения НЯ (CTCAE, версия 5.0) и обобщали с использованием медицинского словаря MedDRA. Согласно ICH E2A, как НЯ определялось любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у субъекта клинического исследования после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ее использованием. Под неблагоприятными реакциями (НР) понимали все негативные реакции, связанные с применением исследуемой терапии.

Иммуногенность оценивали посредством анализа образцов сыворотки крови пациентов на наличие связывающих (САТ) или нейтрализующих (НАТ) антител к препарату. САТ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), НАТ – с помощью валидированного клеточного метода на культуре клеток WENI-13VAR.

Статистический анализ. Анализ эффективности проводили в популяции ITT (intention-to-treat), включавшей всех рандомизированных пациентов (по 97 в каждой группе). Были оценены указанные выше показатели эффективности. Для количественных показателей представлены средние значения и стандартные отклонения по группам и по всей популяции, для категориальных показателей – абсолютные и относительные частоты. При анализе количественных показателей эффективности замещение пропущенных значений не применялось. При анализе категориальных показателей эффективности пациенты с отсут-

ствующими данными или досрочно прекратившие участие в исследовании расценивались как не ответившие на терапию (non-responder imputation).

Результаты заслепленного периода, включавшего сравнение групп НТК и плацебо (недели 0–24), были опубликованы ранее [19]. В связи с разной длительностью применения НТК в рамках открытого периода исследования прямого сравнения между группами не проводилось.

Поскольку дизайн исследования подразумевал переход пациентов группы плацебо на НТК на неделе 16 или 24, для группы плацебо длительность применения НТК от-

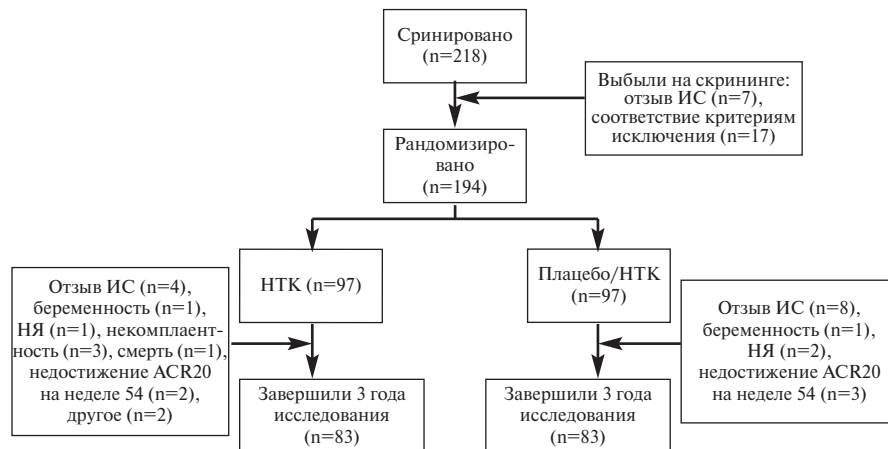


Рис. 2. Распределение пациентов

Fig. 2. Distribution of patients

считывали от начала лечения НТК. В связи с этим результаты исследования для обеих групп представлены по неделям применения НТК.

Анализ безопасности проводился в популяции пациентов, получивших хотя бы одно введение НТК (по 97 больных в каждой группе). Оценивались доли пациентов с НЯ, СНЯ, НР, а также досрочно выбывших по причинам, связанным с безопасностью. Прямое сравнение между группами не вы-

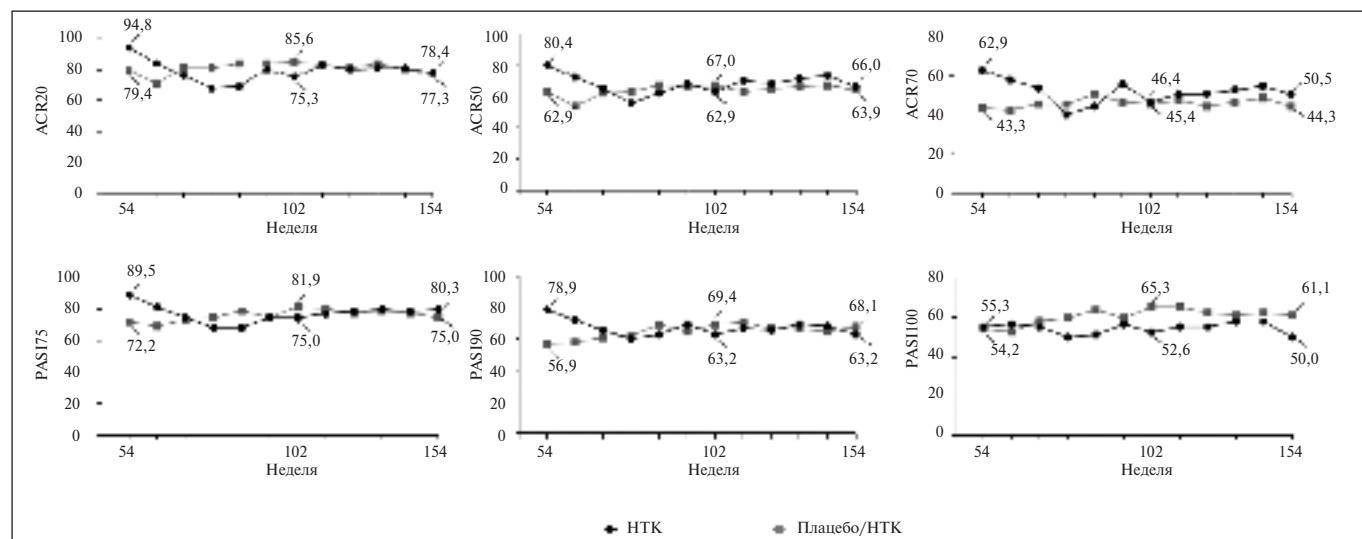


Рис. 3. Частота достижения ответа ACR20/50/70 и PASI75/90/100 в разные сроки наблюдения, %

Fig. 3. Frequency of achieving ACR20/50/70 and PASI75/90/100 in different observation periods, %

Таблица 1. Показатели эффективности терапии НТК
Table 1. Efficacy indicators of NTK therapy

Параметр	Неделя 54 Плацибо/НТК (n=97)	Всего (n=194)	Неделя 102 Плацибо/НТК (n=97)	Всего (n=194)	Неделя 154 Плацибо/НТК (n=97)	Всего (n=194)
Показатели эффективности, n (%)						
ACR20	92 (94,8)	169 (87,1)	73 (75,3)	83 (85,6)	76 (78,4)	151 (77,8)
ACR50	78 (80,4)	139 (71,6)	61 (62,9)	65 (67,0)	64 (66,0)	126 (64,9)
ACR70	61 (62,9)	103 (53,1)	45 (46,4)	44 (45,4)	43 (44,3)	92 (47,4)
PsARC	93 (95,9)	173 (89,2)	78 (80,4)	87 (89,7)	81 (83,5)	161 (83,0)
Минимальная активность заболевания	59 (60,8)	110 (56,7)	53 (54,6)	54 (55,7)	53 (54,6)	101 (52,1)
PASI75*	68 (89,5)	120 (81,1)	57 (75,0)	59 (81,9)	61 (80,3)	115 (77,7)
PASI90*	60 (78,9)	101 (68,2)	48 (63,2)	50 (69,4)	48 (63,2)	97 (65,5)
PASI100*	42 (55,3)	81 (54,7)	40 (52,6)	47 (65,3)	38 (50,0)	82 (55,4)
NAPSI0**	30 (42,9)	71 (53,8)	32 (52,5)	47 (70,1)	36 (61,0)	80 (64,5)
LEI0†	34 (79,1)	74 (87,1)	34 (89,5)	42 (97,7)	38 (97,4)	79 (98,8)
LDI0**	27 (96,4)	53 (98,1)	25 (100)	25 (100)	24 (100)	48 (100)
DAPSA 5–14	39 (41,5)	69 (39,7)	28 (33,7)	38 (43,2)	30 (36,6)	66 (40,0)
DAPSA 0–4	50 (53,2)	93 (53,4)	44 (53,0)	44 (53,0)	44 (53,7)	85 (51,5)
BASDAI50†	40 (76,9)	68 (73,1)	33 (71,7)	28 (65,1)	30 (62,5)	58 (65,2)
ASDAS-CRPB <1,3†	21 (40,4)	18 (43,9)	22 (47,8)	17 (39,5)	19 (39,6)	34 (38,2)
ASDAS-CRPB ≥1,3 и <2,1†	16 (30,8)	31 (33,3)	9 (19,6)	14 (32,6)	10 (20,8)	23 (25,8)
Изменение признаков активности PsA относительно исходных значений, M (SD):						
DAS28-CRPB(4)	-2,5 (1,0)	-2,3 (1,1)	-2,3 (1,1)	-2,0 (1,2)	-2,5 (1,0)	-2,2 (1,2)
HAQ-DI	-0,7 (0,6)	-0,7 (0,5)	-0,7 (0,6)	-0,6 (0,5)	-0,7 (0,6)	-0,6 (0,6)
DAPSA	-26,6 (11,4)	-25,2 (13,3)	-25,1 (11,2)	-23,5 (15,2)	-25,9 (12,4)	-24,4 (14,7)
PASI*	-13,8 (10,9)	-12,2 (10,5)	-13,4 (11,1)	-10,3 (10,0)	-13,5 (10,7)	-11,9 (10,5)
ASDAS-CRPB†	-1,8 (1,0)	-1,8 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,6 (1,2)	-1,7 (1,1)	-1,6 (1,2)
BASDAI†	-3,6 (1,9)	-3,6 (2,1)	-3,5 (1,9)	-3,2 (2,2)	-3,2 (2,0)	-3,2 (2,2)
Боль в спине†	-2,4 (2,6)	-2,7 (2,5)	-2,6 (2,6)	-3,0 (2,4)	-2,4 (2,3)	-2,7 (2,6)
Ночная боль в спине†	-2,3 (2,5)	-2,5 (2,6)	-2,5 (2,7)	-3,0 (2,6)	-2,5 (2,3)	-2,6 (2,6)

Примечание. * — пациенты с исходным значением NAPSI >0; # — пациенты с исходным значением LEI >0; ## — пациенты с исходным значением LDI >0; † — пациенты с исходным наличием воспалительной боли в спине. M (SD) — среднее (стандартное отклонение).

полнялось. В статье представлены результаты оценки безопасности за весь период исследования, без учета периода применения плацебо в группе плацебо/НТК.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета для статистического анализа SAS 9.4 (SAS Institute Inc.).

Результаты

Исходные характеристики. 194 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК (n=97) или плацебо/НТК (n=97). Подробное описание исходных характеристик в каждой группе было представлено ранее [19]. Полностью завершили исследование 166 (85,6%) пациентов — по 83 (85,6%) в каждой группе. Наиболее частой причиной досрочного выбывания был отзыв ИС: у 4 (4,1%) пациентов в группе НТК и у 8 (8,2%) в группе плацебо/НТК (рис. 2).

Оценка эффективности. Результаты оценки эффективности на неделях 24 и 54 исследования были описаны ранее [19, 20]. На неделе 54 применения НТК в общей популяции ACR20 достигли 169 (87,1%) пациентов, на неделях 102 и 154 — 156 (80,4%) и 151 (77,8%) соответственно. К неделям 102 и 154 ответ ACR50/70 зарегистрирован у 126 (64,9%), 126 (64,9%) и 89 (45,9%), 92 (47,4%) пациентов соответственно (табл. 1, рис. 3).

На неделях 54, 102 и 154 применения НТК минимальная активность заболевания наблюдалась соответственно у 110 (56,7%), 107 (55,2%) и 101 (52,1%) пациентов в общей популяции. Ответ по критериям PsARC после 3 лет лечения зафиксирован у 81 (83,5%) пациента в группе НТК и у 80 (82,5%) в группе плацебо/НТК (см. табл. 1, рис. 3). На неделях 54, 102 и 154 применения НТК среднее

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

изменение индекса DAS28-СРБ(4) по сравнению с исходными значениями составило $-2,3 \pm 1,1$, $-2,1 \pm 1,1$ и $-2,2 \pm 1,2$, а среднее изменение индекса DAPSA — $-25,2 \pm 13,3$, $-24,2 \pm 13,4$ и $-24,4 \pm 14,7$ соответственно (см. табл. 1). Доля пациентов, достигших ремиссии и низкой активности по DAPSA, составляла около 50 и 30–40% соответственно во всех точках оценки в рамках анализируемого периода как в общей популяции, так и в каждой группе (см. табл. 1).

Оценка кожных проявлений ПсА показала, что ответ PASI75/90/100 был достигнут у 120 (81,1%), 101 (68,2%) и 81 (54,7%) пациента с исходным BSA ≥ 3 через 1 год после начала применения НТК и у 115 (77,7%), 97 (65,5%) и 82 (55,4%) после 3 лет терапии. Среди пациентов, исходно имевших псориазическое поражение ногтей, NAPSIO на неделях 54, 102 и 154 применения НТК выявлен соответственно у 71 (53,8%), 79 (61,7%) и 80 (64,5%). LEI0 зарегистрирован у 74 (87,1%), 76 (93,8%) и 79 (98,8%) пациентов после 1, 2 и 3 лет лечения соответственно. Также у большинства пациентов наблюдалось стабильное полное разрешение дактилита (см. табл. 1).

Среднее изменение индекса ASDAS-СРБ относительно исходных значений у пациентов с воспалительной болью в спине на неделях 54, 102 и 154 применения НТК составило соответственно $-1,8 \pm 1,1$, $-1,7 \pm 1,1$ и $-1,6 \pm 1,2$. Стабильное сохранение изменений, достигнутых в 1-й год лечения, также отмечалось для индекса BASDAI, общей и ночной боли в спине. К моменту окончания наблюдения BASDAI50 зафиксирован у 58 пациентов (65,2%; см. табл. 1). После 3 лет применения НТК неактивное заболевание или низкая активность заболевания по ASDAS-СРБ выявлена у 34 (38,2%) и 23 (25,8%) пациентов соответственно (см. табл. 1).

Рентгенологическая оценка суставов показала, что после недели 154 применения НТК отсутствие прогрессирования, определявшееся как изменение mTSS $\leq 0,5$ отмечалось у 74 (66,7%) пациентов, имевших как минимум одну эрозию на момент скрининга, и у 73 (90,1%) пациентов, не имевших эрозий при скрининге.

Оценка безопасности. За весь период исследования хотя бы 1 НЯ было зарегистрировано у 146 (75,3%) паци-

Таблица 2. Оценка безопасности терапии НТК, n (%)
Table 2. Evaluation of the safety of NTK therapy, n (%)

Показатель	НТК (n=97)	Плацебо/НТК (n=97)	Всего (n=194)
Любые НЯ (включая СНЯ)	77 (79,4)	69 (71,1)	146 (75,3)
Любые НР	22 (22,7)	16 (16,5)	38 (19,6)
Любые СНР	0	2 (2,1)	2 (1,0)
Тяжелые НЯ 3–5 ст. т.	12 (12,4)	9 (9,3)	21 (10,8)
Тяжелые НР 3–5 ст. т.	2 (2,1)	2 (2,1)	4 (2,1)
Досрочное выбывание по причине НЯ/СНЯ	1 (1,0)	2 (2,1)	3 (1,5)
Частые НЯ ($\geq 5\%$)			
Гиперхолестеринемия	35 (36,1)	10 (10,3)	45 (23,2)
Повышение уровня АЛТ	19 (19,6)	11 (11,3)	30 (15,5)
Лимфопения	12 (12,4)	13 (13,4)	25 (12,9)
Инфекция дыхательных путей	12 (12,4)	13 (13,4)	25 (12,9)
COVID-19	12 (12,4)	7 (7,2)	19 (9,8)
Повышение уровня АСТ	11 (11,3)	7 (7,2)	18 (9,3)
Нейтропения	8 (8,2)	8 (8,2)	16 (8,2)
Анемия	8 (8,2)	2 (2,1)	10 (5,2)
Гипербилирубинемия	6 (6,2)	4 (4,1)	10 (5,2)
Лимфоцитоз	2 (2,1)	8 (8,2)	10 (5,2)
Тяжелые НЯ 3–5 ст. т.			
Повышение уровня АЛТ 3 ст. т.	2 (2,1)	4 (4,1)	6 (3,1)
Гиперхолестеринемия 3–4 ст. т.	6 (6,2)	0	6 (3,1)
Повышение уровня АСТ 3 ст. т.	2 (2,1)	3 (3,1)	5 (2,6)
Нейтропения 3 ст. т.	3 (3,1)	1 (1,0)	4 (2,1)
АГ 3 ст. т.	3 (3,1)	1 (1,0)	4 (2,1)
Пневмония, обусловленная COVID-19 3 ст. т.	1 (1,0)	2 (2,1)	3 (1,5)
COVID-19 3 ст. т.	2 (2,1)	0	2 (1,0)
Гастроэнтерит 3 ст. т.	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Острый синусит 3 ст. т.	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Периодонтит 3 ст. т.	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Пневмония 3 ст. т.	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Лейкопения 3 ст. т.	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Постгеморрагическая анемия 5 ст. т.	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Тромбоцитопения 4 ст. т.	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Кровотечение из дуоденальной язвы 5 ст. т.	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Ангионевротический отек 3 ст. т.	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Церебральная ишемия 3 ст. т.	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Конкремент мочевыводящих путей 3 ст. т.	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Межменструальные кровотечения 3 ст. т.	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Стенокардия 3 ст. т.	1 (1,0)	0	1 (0,5)
НР			
Лимфопения	6 (6,2)	5 (5,2)	11 (5,7)
Гиперхолестеринемия	7 (7,2)	1 (1,0)	8 (4,1)
Латентный туберкулез	2 (2,1)	3 (3,1)	5 (2,6)
Повышение уровня АЛТ	3 (3,1)	1 (1,0)	4 (2,1)
Лейкопения	1 (1,0)	2 (2,1)	3 (1,5)
Нейтропения	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
АГ (систолическая и диастолическая)	3 (3,1)	0	3 (1,5)
Положительный результат исследования на <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Инфекция дыхательных путей	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Гипербилирубинемия	2 (2,1)	0	2 (1,0)
Анемия	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Лимфоцитоз	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Повышение уровня АСТ	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Бронхит	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Грибковая инфекция уха	0	1 (1,0)	1 (0,5)

Показатель	НТК (n=97)	Плацебо/НТК (n=97)	Всего (n=194)
Кандидоз полости рта	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Конъюнктивит	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Герпес полости рта	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Острый синусит	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Дерматит	0	1 (1,0)	1 (0,5)
Дисгидротическая экзема	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Афтозная язва	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Гипергликемия	1 (1,0)	0	1 (0,5)
Церебральная ишемия	0	1 (1,0)	1 (0,5)

Примечание. Ст. т. — степень тяжести.

зультат исследования на *Mycobacterium tuberculosis* не был расценен как признак латентного туберкулеза. У 5 (2,6%) пациентов диагностирован латентный туберкулез. Все пациенты с НР «латентный туберкулез» продолжили участие в исследовании, в 2 случаях была назначена лекарственная терапия. Активный туберкулез не зарегистрирован. Сообщалось о 2 случаях грибковой инфекции, связанных с исследуемой терапией: грибковая инфекция уха в группе плацебо/НТК и кандидоз полости рта в группе НТК, потребовавший назначения лекарственной терапии.

ентов. Большинство НЯ были представлены отклонениями лабораторных показателей и инфекциями. Наиболее частыми НЯ были гиперхолестеринемия (n=45, 23,2%), повышение уровня аламинотрансферазы — АЛТ (n=30, 15,5%), инфекция дыхательных путей и лимфопения (n=25, 12,9%). Реже сообщалось о COVID-19, повышении уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), нейтропении, анемии, гипербилирубинемии и лимфоцитозе (табл. 2). Местные реакции в ходе исследования не зафиксированы.

Связь с НТК имела в 38 (19,6%) случаях. В основном НР были представлены единичными событиями. Самыми частыми НР были лимфопения (n=11, 5,7%), гиперхолестеринемия (n=8, 4,1%), латентный туберкулез (n=5, 2,6%), повышение уровня АЛТ (n=4, 2,1%), лейкопения, нейтропения и артериальная гипертензия — АГ (n=3, 1,5%). Другие НР регистрировались менее чем в 1% случаев.

Тяжелые НЯ 3–5-й степени тяжести возникли у 21 (10,8%) участника. Чаще всего они были представлены повышением уровня АЛТ и гиперхолестеринемией (n=6, 3,1%). Другие тяжелые НЯ отмечены менее чем в 3% случаев. Тяжелые НЯ в основном соответствовали 3-й степени тяжести. Сообщалось о гиперхолестеринемии и тромбоцитопении 4-й степени тяжести, зарегистрирован 1 летальный исход (5-я степень тяжести). В группе НТК зафиксировано кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, осложненное постгеморрагической анемией, приведшее к смерти пациента. События не имело связи с исследуемой терапией.

О тяжелых НР сообщалось в 2 (2,1%) случаях в каждой группе. Тяжелые НР были представлены АГ (3-я степень тяжести) у 2 (2,1%) пациентов в группе НТК, острым синуситом (3-я степень тяжести) и церебральной ишемией (3-я степень тяжести) у 1 (1,0%) пациента в группе плацебо/НТК. Острый синусит и церебральная ишемия также являлись единственными серьезными нежелательными реакциями (СНР), зарегистрированными на протяжении исследования.

Три пациента досрочно прекратили участие в исследовании из-за развития НЯ. Причинами выбывания были церебральная ишемия в группе плацебо/НТК, положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis* в группах НТК и плацебо/НТК.

Инфекции и инвазии. Инфекции и инвазии были одними из наиболее частых НЯ в настоящем исследовании. Чаще всего сообщалось об инфекции дыхательных путей различной этиологии (n=25, 12,9%), несколько реже — о COVID-19 (n=19, 9,8%). Согласно протоколу, латентный туберкулез диагностировался на основании заключения фтизиатра в случае положительного теста на туберкулез в ходе исследования. В 2 (1,0%) случаях положительный ре-

зультат исследования на *Mycobacterium tuberculosis* не был расценен как признак латентного туберкулеза. У 5 (2,6%) пациентов диагностирован латентный туберкулез. Все пациенты с НР «латентный туберкулез» продолжили участие в исследовании, в 2 случаях была назначена лекарственная терапия. Активный туберкулез не зарегистрирован. Сообщалось о 2 случаях грибковой инфекции, связанных с исследуемой терапией: грибковая инфекция уха в группе плацебо/НТК и кандидоз полости рта в группе НТК, потребовавший назначения лекарственной терапии.

Отклонения лабораторных показателей. Гиперхолестеринемия была самым частым НЯ (n=45, 23,2%) и одной из самых частых НР (n=8, 4,1%). Регистрировались отклонения в общем анализе крови, представленные (в порядке уменьшения частоты) лимфопенией, нейтропенией, анемией, а также повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемии.

Оценка иммуногенности. САТ выявлены у 9 (9,3%) пациентов в каждой группе, НАТ — у 2 (2,1%) в группе плацебо/НТК. В основном формирование САТ наблюдалось в конце 1-го — начале 2-го года применения НТК. Влияния САТ/НАТ на терапевтический ответ в ходе исследования не зафиксировано.

Обсуждение. В продленном этапе исследования PATERA сохранился ответ, достигнутый в течение 1-го года применения НТК. Эффективность НТК при долговременном лечении была ожидаема в свете показанной ранее эффективности других зарегистрированных иИЛ17.

Доля пациентов, достигших ACR20/50/70 после 3 лет терапии, для НТК составила 77,8; 64,9 и 47,4% соответственно. Частота достижения минимальной активности заболевания в группе НТК равнялась 52,1%, что сопоставимо с эффективностью других иИЛ17, показанной в других исследованиях (прямых сравнений иИЛ17 в клинических исследованиях не проводилось) [22–24].

Оценка динамики кожных симптомов показала, что после 3 лет применения иИЛ17 около 70% пациентов достигли PASI75: 77,7% на фоне терапии НТК, 64–76% при лечении другими препаратами. Сходные результаты были получены для PASI90/100.

Терапия НТК приводила к значительному снижению выраженности псориазического поражения ногтей, разрешению дактилита, энтезита и аксиальных симптомов у пациентов, исходно имевших воспалительную боль в спине.

Профиль безопасности НТК в исследовании PATERA в целом был сопоставим с профилем безопасности НТК у пациентов с псориазом и АС и был характерен для профиля безопасности иИЛ17 [13, 17].

Известно, что применение иИЛ17 сопряжено с риском развития инфекционных заболеваний. У пациентов с ПсА, получавших НТК, инфекции дыхательных путей наблюдались в 25 (12,9%) случаях и были наиболее частыми НЯ. Значительная часть исследования PATERA проводилась в период пандемии COVID-19 — эта инфекция зарегистрирована у 9,8% пациентов. Серьезные инфекционные осложнения были единичными, тяжелая пневмония, вызванная инфекцией

SARS-CoV-2 (НЯ 3-й степени тяжести), развилась у 3 (1,5%) пациентов, что соответствует результатам 3 лет наблюдения в исследовании НТК у пациентов с АС и подтверждает отсутствие риска ухудшения течения COVID-19 при назначении НТК [13].

Сообщалось о нескольких случаях латентного туберкулеза, ни один из которых не послужил причиной досрочного выбывания пациентов из исследования. Случаев активного туберкулеза не зарегистрировано. Туберкулез является эндемическим заболеванием на территории проведения исследования PATERA. Случаи получения положительного результата исследования на *Mycobacterium tuberculosis*, как и выявление латентного туберкулеза, описаны на фоне применения иксекизумаба [25].

Из НЯ, представляющих интерес для препарата группы иИЛ17, зарегистрирована нейтропения, включая случаи тяжелой нейтропении (3-я степень тяжести), а также случаи грибковых инфекций (грибковая инфекция уха и кандидоз полости рта). О воспалительных заболеваниях кишечника не сообщалось. Не выявлено временной связи между развитием нейтропении и инфекций.

В постмаркетинговом наблюдении для секукиумаба и иксекизумаба были отмечены случаи экзематозных реакций с разнообразными клиническими проявлениями, в том числе тяжелого течения [26, 27]. В исследовании

PATERA сообщалось о случаях развития аллергического контактного дерматита и дисгидротической экземы (2-я степень тяжести).

Одной из наиболее частых НР в исследовании PATERA была гиперхолестеринемия, в том числе 3–4-й степени тяжести, зарегистрирован также 1 случай церебральной ишемии. Известно, что у пациентов с псориазом и ПсА зачастую наблюдаются повышенный уровень холестерина, а также другие факторы сердечно-сосудистого риска, такие как атеросклероз и ожирение [28–30]. Некоторые данные позволяют предполагать, что ИЛ 17 является связующим звеном между воспалением при ПсА и псориазом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы [31]. Однако пока не удалось подтвердить положительного влияния иИЛ17 на сердечно-сосудистый риск, включая уровень холестерина [32, 33].

Заключение. Терапия НТК на протяжении 3 лет приводила к длительно сохраняющемуся снижению активности и выраженности всех клинических проявлений ПсА, таких как псориазическое поражение кожи и ногтей, периферический артрит, энтезит, дактилит, аксиальные симптомы. Высокая клиническая эффективность, сопоставимая с таковой препаратов со сходным механизмом действия, в сочетании с благоприятным профилем безопасности позволяет рекомендовать НТК как препарат выбора для лечения пациентов с ПсА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019 Sep 20;8:F1000 Faculty Rev-1665. doi: 10.12688/f1000research.19144.1. eCollection 2019.
- Frede N, Hiestand S, Schauer F, et al. Psoriasis and Psoriatic Arthritis Have a Major Impact on Quality of Life and Depressive Symptoms: A Cross-Sectional Study of 300 Patients. *Rheumatol Ther*. 2023 Dec;10(6):1655-1668. doi: 10.1007/s40744-023-00602-9. Epub 2023 Oct 15.
- Orbai AM, Reddy SM, Dennis N, et al. Work absenteeism and disability associated with psoriasis and psoriatic arthritis in the USA—a retrospective study of claims data from 2009 TO 2020. *Clin Rheumatol*. 2021 Dec;40(12):4933-4942. doi: 10.1007/s10067-021-05839-9. Epub 2021 Jul 21.
- Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):706-19. doi: 10.1136/ard-2024-225531.
- Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):123-131. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386. Epub 2019 Sep 28.
- Gottlieb AB, Merola JF, Reich K, et al. Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis: results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study. *Br J Dermatol*. 2021 Dec;185(6):1124-1134. doi: 10.1111/bjd.20413. Epub 2021 Jul 14.
- Atzeni F, Siragusa C, Masala IF, et al. IL-23 in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a good fit for biological treatment? *Expert Opin Biol Ther*. 2022 Jul;22(7):843-853. doi: 10.1080/14712598.2022.2090834. Epub 2022 Jun 20.
- Zhang H, Jiang HL, Dai SM. No Significant Effects of IL-23 on Initiating and Perpetuating the Axial Spondyloarthritis: The Reasons for the Failure of IL-23 Inhibitors. *Front Immunol*. 2022 Feb 10;13:818413. doi: 10.3389/fimmu.2022.818413. eCollection 2022.
- Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Mar;22(2):173-192. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0.
- Braun J, Landewe RB. No efficacy of anti-IL-23 therapy for axial spondyloarthritis in randomised controlled trials but in post-hoc analyses of psoriatic arthritis-related 'physician-reported spondylitis'? *Ann Rheum Dis*. 2022 Apr;81(4):466-468. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221422. Epub 2021 Oct 16.
- Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Современная ревматология. 2020;14(4):39-49.
- [Mazurov VI, Erdes ShF, Gaidukova IZ, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):39-49. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49.
- Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрдес ШФ и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17А, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):376-86.
- [Mazurov VI, Gaidukova IZ, Erdes ShF, et al.

- Efficacy and safety of netakimab, a monoclonal antibody against interleukin-17A, in patients with active ankylosing spondylitis. Results of an international multicenter randomized double-blind clinical trial of Phase III BCD-085-5/ ASTERA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):376-86. (In Russ.).
13. Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты трех лет применения в рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ ASTERA. Современная ревматология. 2024;18(1):35-46.
- [Mazurov VI, Erdes ShF, Gaidukova IZ, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with active ankylosing spondylitis: results of three years of use in the international multicentre, randomized, double-blind, phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):35-46. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-1-35-46.
14. Mazurov VI, Dubinina TV, Erdes S, Lapshina SA, Soroka NF, Kunder EV, et al. Response to netakimab in radiographic axial spondyloarthritis patients with different baseline C-reactive protein, sacroiliitis evaluated by MRI and peripheral joint involvement status: a post-hoc analysis of the ASTERA study. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Mar;41(3):718-726. doi: 10.55563/clinexp Rheumatol/ljppqce. Epub 2022 Aug 31.
15. Кубанов АА, Бакулев АЛ, Самцов АВ и др. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/ PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95(2):15-28.
- [Kubanov AA, Bakulev AL, Samtsov AV, et al. Netakimab — new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):15-28. (In Russ.)].
16. Puig L, Bakulev AL, Kokhan MM, et al. Efficacy and Safety of Netakimab, A Novel Anti-IL-17 Monoclonal Antibody, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Results of A 54-Week Randomized Double-Blind Placebo-Controlled PLANETA Clinical Trial. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Aug; 11(4):1319-1332. doi: 10.1007/s13555-021-00554-4. Epub 2021 May 31.
17. Бакулев АЛ, Самцов АВ, Соколовский ЕВ и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии нетакимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-085-7/PLANETA. Вестник дерматологии и венерологии. 2022; 98(2):42-52.
- [Bakulev AL, Samtsov AV, Sokolovskii EV, et al. Efficacy and safety of two-year netakimab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of BCD-085-7/ PLANETA. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(2):42-52. (In Russ.)].
18. Коротаяева ТВ, Самцов АВ, Хайрутдинов ВР и др. Эффективность нетакимаба у пациентов с псориазическим артритом, ранее не получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α : субанализ результатов исследования PATERA. Consilium Medicum. 2020;22(7):14-9.
- [Korotaeva TV, Samtsov AV, Khairutdinov VR, et al. The effectiveness of natalizumab in patients with psoriatic arthritis who had not previously received tumor necrosis factor α inhibitors: a subanalysis of the results of the PATERA study. *Consilium Medicum*. 2020; 22(7):14-9. (In Russ.)].
19. Коротаяева ТВ, Мазуров ВИ, Лиля АМ и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориазическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):480-8.
- [Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of a phase III clinical trial of PATERA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):480-8. (In Russ.)].
20. Коротаяева ТВ, Мазуров ВИ, Лиля АМ и др. Эффективность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориазического артрита. Результаты 54 недель клинического исследования III фазы PATERA. Научно-практическая ревматология. 2021; 59(1):47-55.
- [Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, et al. The effectiveness of netakimab in relation to the key manifestations of psoriatic arthritis. Results of 54 weeks of the PATERA Phase III clinical trial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(1):47-55. (In Russ.)].
21. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug; 54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
22. Chandran V, van der Heijde D, Fleischmann RM, et al. Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1). *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(10):2774-2784. doi: 10.1093/rheumatology/kez684.
23. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomized phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open*. 2018 Aug 13;4(2):e000723. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000723. eCollection 2018.
24. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, et al. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Psoriatic Arthritis: Final 5-year Results from the Phase 3 FUTURE 1 Study. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Jan;2(1):18-25. doi: 10.1002/acr2.11097. Epub 2019 Nov 14.
25. Mease P, Roussou E, Burmester GR, et al. Safety of Ixekizumab in Patients With Psoriatic Arthritis: Results From a Pooled Analysis of Three Clinical Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Mar;71(3):367-378. doi: 10.1002/acr.23738. Epub 2019 Feb 12.
26. Brunner PM, Conrad C, Vender R, et al. Integrated safety analysis of treatment-emergent eczematous reactions in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with ixekizumab, etanercept and ustekinumab. *Br J Dermatol*. 2021 Oct;185(4):865-867. doi: 10.1111/bjd.20527. Epub 2021 Aug 10.
27. Sanchez-Velazquez A, Falkenhain-Lypez D, Lopez-Valle A, et al. Eczematous Reactions Induced by Anti-IL17 Agents: Report of Two Cases and Possible Pathogenic Mechanisms. *Indian J Dermatol*. 2022 May-Jun;67(3):307-308. doi: 10.4103/ijid.IJD_448_20.
28. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol*. 2009 May; 160(5):1048-56. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09020.x. Epub 2009 Feb 4.
29. Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1267-72. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201273. Epub 2012 May 5.
30. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*. 2007 Aug;167(15):1670-5. doi: 10.1001/archinte.167.15.1670.
31. von Stebut E, Boehncke WH, Ghoreschi K, et al. IL-17A in Psoriasis and Beyond: Cardiovascular and Metabolic Implications. *Front Immunol*. 2020 Jan 15;10:3096. doi: 10.3389/fimmu.2019.03096. eCollection 2019.
32. Merola JF, McInnes IB, Deodhar AA, et al. Effect of Secukinumab on Traditional Cardiovascular Risk Factors and Inflammato-

ry Biomarkers: Post Hoc Analyses of Pooled Data Across Three Indications. *Rheumatol Ther*. 2022 Jun;9(3):935-955. doi: 10.1007/s40744-022-00434-z. Epub 2022 Mar 19.

33. Egeberg A, Wu JJ, Korman N, et al. Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results

from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jul;79(1):104-109.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.074. Epub 2018 Mar 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.06.2024/18.07.2024/21.07.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «БИОКАД». Зинкина-Орихан А.В., Линькова Ю.Н. и Еремеева А.В. 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. Zinkina-Orikhan A.V., Linkova Yu.N., Eremeeva A.V. 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.

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Гайдукова И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
Бакулев А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Самцов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>
Хайрутдинов В.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Зинкина-Орихан А.В. <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>
Линькова Ю.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>
Еремеева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>

Валидация русскоязычного опросника Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)

Воробьева Л.Д.¹, Дубинина Т.В.¹, Саблина А.О.¹, Демина А.Б.¹, Ильиных Е.В.¹,
Сахарова К.В.¹, Андрианова И.А.¹, Коротаева Т.В.¹, Иванова Л.В.²

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

²БУЗ Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр Минздрава
Удмуртской Республики», Ижевск

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 87Б

Целью исследования явилась валидация русскоязычной версии специфического опросника для пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) — Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL).

Материал и методы. В исследование включено 100 пациентов с достоверным диагнозом АС, соответствовавшим модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Большинство из них составляли мужчины (58,5%), средний возраст — $38,6 \pm 10,0$ лет, длительность заболевания — $10,3 \pm 7,0$ лет, медиана ASDAS-CPB — 2,32 [1,45; 2,94]. Во время исходного визита и через 3 мес все больные проходили стандартное ревматологическое обследование, определяли число болезненных и число припухших суставов из 44, число воспаленных энтезисов с помощью индекса MASES, подвижность позвоночника с помощью индекса BASMI. Проводилась оценка состояния здоровья по мнению пациента (боль в позвоночнике, ночная боль в позвоночнике и боль в позвоночнике в течение дня по числовой рейтинговой шкале, общая оценка состояния здоровья пациента, функциональный статус по BASFI и качество жизни, связанное со здоровьем, — КЖСЗ — по опросникам EQ-5D, SF-36 и ASQoL). Для определения надежности опросника ASQoL использовались анализ тест-ретест и определение внутреннего постоянства путем расчета коэффициента α Кронбаха.

Надежность опросника изучена у 39 пациентов. Для оценки валидности опросника ASQoL, т. е. его способности достоверно измерять заложенные в нем характеристики, определяли конструктивную и критериальную валидность. Оценку чувствительности опросника проводили через 3 мес на фоне терапии у 79 пациентов.

Результаты и обсуждение. Согласно тест-ретест анализу, не выявлено расхождений между первоначальной и повторной оценкой через 3 дня ($p > 0,05$), коэффициент α Кронбаха составил 0,884, что указывает на высокий уровень надежности. Конструктивную валидность изучали посредством факторного анализа и метода «известных групп». Было выделено три основных фактора — боль, физическое здоровье, эмоциональное здоровье. Метод «известных групп» показал, что у пациентов с высокой активностью заболевания по ASDAS-CPB и BASDAI по сравнению с пациентами с низкой активностью КЖСЗ было статистически значимо хуже ($p < 0,05$). Для расчета критериальной валидности оценивали взаимосвязь ASQoL с «внешними критериями» и взаимозаменяемость с общими опросниками SF-36 и EQ-5D с помощью корреляционного анализа. Показана хорошая взаимозаменяемость данного опросника. Для определения чувствительности ASQoL были проанализированы его изменения в зависимости от эффекта терапии через 3 мес. У пациентов, которые достигли на фоне терапии низкой активности заболевания по ASDAS-CPB, отмечалась значимая динамика по субшкалам опросника, что отражает его хорошую чувствительность.

Заключение. Опросник ASQoL обладает достаточными психометрическими свойствами и способен отражать изменения в состоянии здоровья пациента с течением времени наряду с активностью заболевания.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; качество жизни, связанное со здоровьем; валидация; Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL).

Контакты: Любовь Дмитриевна Воробьева; evagolland@gmail.com

Для ссылки: Воробьева ЛД, Дубинина ТВ, Саблина АО, Демина АБ, Ильиных ЕВ, Сахарова КВ, Андрианова ИА, Коротаева ТВ, Иванова ЛВ. Валидация русскоязычного опросника Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL). Современная ревматология. 2024;18(4):43–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-43-50

Validation of the Russian-language version of Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) questionnaire

Vorobyova L.D.¹, Dubinina T.V.¹, Sablina A.O.¹, Demina A.B.¹, Ilinykh E.V.¹,
Sakharova K.V.¹, Andrianova I.A.¹, Korotaeva T.V.¹, Ivanova L.V.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²87B, Lenina Street, Izhevsk 426009, Russia

Objective: validation of the Russian-language version of Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) specific questionnaire for patients with ankylosing spondylitis (AS).

Materials and methods. The study included 100 patients with a definite diagnosis of AS according to the modified New York criteria of 1984. Patients were mostly men (58.5%), average age — 38.6 ± 10 years, disease duration — 10.3 ± 7.0 years, median disease activity by ASDAS-CRP — 2.32 [1.45; 2.94]. At the initial visit and after 3 months, all patients underwent a standard rheumatological examination, with assessment of the tender joint count (TJC) and swollen joint count (SJC) out of 44 joints assessed, the number of inflamed entheses using MASES index, spinal mobility using BASMI index. Assessment of patient reported outcomes included an assessment of spinal pain, night spinal pain, spinal pain during the day using a numerical rating scale, patient's global assessment of health, assessment of functional status using BASFI index and health related quality of life (HRQoL) using EQ-5D, SF-36 and ASQoL questionnaires. To determine reliability of ASQoL questionnaire, a test-retest analysis and determination of internal consistency by calculating the Cronbach's α coefficient were used.

The reliability of the questionnaire was analyzed in 39 patients. To assess the validity of the ASQoL questionnaire, i.e. its ability to reliably measure its inherent characteristics, construct and criterion validity were determined. The sensitivity of the questionnaire was assessed after 3 months during therapy in 79 patients.

Results and discussion. According to the test-retest analysis, there was no difference between the initial assessment and re-assessment after 3 days ($p > 0.05$), the Cronbach α coefficient was 0.884, indicating high reliability. Construct validity analysis was carried out using factor analysis and the "known groups" method. 3 main factors were identified: pain, physical health, emotional health. The "known groups" method showed that in patients with high disease activity according to ASDAS-CRP and BASDAI, HRQoL was significantly worse than in patients with low disease activity ($p < 0.05$). To calculate criterion validity, the relationship of ASQoL to "external criteria" and interchangeability with general questionnaires SF-36 and EQ-5D were evaluated by a correlation analysis. It was shown that this questionnaire is highly interchangeable. To determine sensitivity of ASQoL, its changes were analyzed in relation to the effect of therapy after 3 months. Significant changes in the subscales of the questionnaire were observed in patients who achieved low disease activity according to ASDAS-CRP during therapy, reflecting its good sensitivity.

Conclusion. The ASQoL has good psychometric properties and is able to reflect changes in a patient's health status over time along with disease activity.

Keywords: ankylosing spondylitis; health-related quality of life; validation; Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL).

Contact: Lyubov Dmitrievna Vorobyova; evagolland@gmail.com

For reference: Vorobyova LD, Dubinina TV, Sablina AO, Demina AB, Ilyikh EV, Sakharova KV, Andrianova IA, Korotaeva TV, Ivanova LV. Validation of the Russian-language version of Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) questionnaire. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):43–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-43-50

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СПА) с преимущественным поражением аксиального скелета (позвоночник, крестцово-подвздошные сочленения), частым вовлечением энтезисов, периферических суставов, внескелетными проявлениями (воспалительные заболевания кишечника, увеит), тесно ассоциированное с наличием HLA-B27 (90%), которое возникает в основном у мужчин моложе 40 лет. АС сопровождается прогрессирующими структурными и функциональными нарушениями, ухудшением качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ). [1, 2]

Наиболее часто у пациентов с АС ухудшение КЖСЗ было обусловлено интенсивностью боли, скованностью, ограничением движений в позвоночнике, выраженной утомляемостью при повседневной деятельности, нарушением сна и депрессией. По данным М.А. Chamberlain [3], у 2/3 пациентов с АС мужского пола отмечались трудности на работе, у 1/3 — различные социальные проблемы. Кроме того, у этих больных чаще имелись низкая самооценка, нарушение социальных навыков, что, в свою очередь, приводило к нарушению КЖСЗ. Для разработки эффективной стратегии ведения пациентов с АС, подбора и своевременной смены терапии необходимо выявление и коррекция модифицируемых факторов, ухудшающих КЖСЗ.

Для оценки КЖСЗ у пациентов с АС используются общие опросники: Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile, NHP), SF-36 (Short Form-36) и EQ-5D (EuroQoL-5D). Однако они не обладают достаточной чувствительностью для оценки КЖСЗ в динамике. В 2003 г. был разработан специфический для АС опросник КЖСЗ — ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) [4]. Он был пе-

реведен на 37 языков и показал хорошие психометрические свойства, что позволило активно применять его в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и реальной клинической практике для оценки эффективности терапии. В связи с увеличением в Российской Федерации числа РКИ и наблюдательных исследований у больных АС, актуальной является валидация русскоязычной версии ASQoL [5].

На русский язык опросник был переведен разработчиками (Galen Research Ltd, Manchester, UK), выполнена его культурная и языковая адаптация (создание версии опросника на русском языке, эквивалентной англоязычной, с учетом этнолингвистических особенностей популяции) в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practice. До настоящего времени валидация русскоязычной версии опросника не проводилась.

Цель настоящего исследования — валидация русскоязычной версии специфического опросника ASQoL для оценки КЖСЗ у больных АС.

Материал и методы. В исследование отобрано 100 пациентов с достоверным диагнозом АС, соответствовавшим модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г., подписавших информированное согласие на участие в исследовании (протокол заседания локального этического комитета №12 от 25.05.2023). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Более половины (58,5%) из них составляли лица мужского пола, средний возраст на момент включения — $38,6 \pm 10,0$ лет, длительность заболевания — $10,3 \pm 7,0$ лет.

Во время исходного визита и через 3 мес всем больным проводилось стандартное ревматологическое обследование. Оценивалось число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов из 44, число воспаленных энтезисов с помо-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=100)
Table 1. General characteristics of patients (n=100)

Показатель	Значение
Клинико-лабораторная характеристика:	
мужчины/женщины, n (%)	58 (58,5)/42 (41,5)
возраст, годы, М±σ	38,6±10,0
длительность АС, годы, М±σ	10,3±7,0
ЧБС из 44	1 [0; 4]
ЧПС из 44	0 [0; 1]
MASES	0 [0; 1]
экскурсия грудной клетки	4 [3; 5]
BASMI	3 [1; 4]
СРБ, мг/л	3,35 [1; 10,3]
СОЭ, мм/ч	12 [5; 26]
ASDAS-СРБ, Ме [25-й и 75-й перцентили]	2,32 [1,45; 2,94]
Оценка состояния здоровья по мнению пациента:	
BASDAI	4 [2,3; 5,8]
BASFI	2,4 [1; 5,6]
боль в позвоночнике	4 [2; 6]
EQ-5D	0,59 [0,48; 0,68]
ночная боль в позвоночнике	3 [1; 6]
боль в позвоночнике в течение дня	4 [2; 6]
общая оценка состояния здоровья	4 [3; 6]
SF-36:	
ФФ	60 [35; 80]
РФФ	50 [0; 75]
боль	42 [32; 62]
ОСЗ	50 [35; 67]
Ж	50 [35; 65]
СФ	62,5 [37,5; 87,5]
РЭФ	66,6 [0; 100]
эмоциональное здоровье	60 [52; 72]
PCS	39,3 [29,4; 47,3]
MCS	38,8 [19,4; 50,3]
ASQoL общий счет, М±σ	6,2±4,8
Терапия на момент визита:	
НПВП n (%)	96 (96,9)
БПВП, %	50,6
ГИБП, %	57,6

Примечание. Здесь и в табл. 2, 6: данные представлены как Ме [25-й и 75-й перцентили], если не указано иначе.

стью Маастрихтского индекса энтезита для АС (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES), подвижность позвоночника с помощью Батского метрологического индекса АС (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI). Для оценки активности заболевания использовались индекс активности АС (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS). Значение ASDAS <1,3 соответствовало неактивному заболеванию, 1,3 ≤ ASDAS <2,1 – низкой, 2,1 ≤ ASDAS ≤ 3,5 – высокой и ASDAS >3,5 – очень высокой активности АС), а также Батский индекс активности (Bath AS Disease Activity Index, BASDAI). Выполняли общий и биохимический анализы крови, определение уровня СРБ.

Оценка статуса пациентов включала оценку боли в позвоночнике, ночной боли в позвоночнике и боли в позвоночнике в течение дня по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), общую оценку состояния здоровья пациента, оценку функционального статуса с помощью Батского функционального индекса АС (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) и КЖСЗ. Для определения КЖСЗ у пациентов с АС использовались опросники EQ-5D, SF-36 и ASQoL. Пациенты заполняли опросники самостоятельно, обязатель-

ным условием являлось знание русского языка и понимание сути вопросов.

Опросник SF-36 включает 36 вопросов, которые объединены в 8 шкал и отражают физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль, общее состояние здоровья (ОСЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). Ответы на вопросы выражаются в баллах (до 100 по каждой шкале). Также имеется два суммарных измерения, которыми объединяются шкалы, характеризующие физический (Physical Component Summary, PCS) и ментальный (Mental Component Summary, MCS) компоненты здоровья. Опросник заполняется пациентами самостоятельно в течение 7–10 мин [6].

EQ-5D относится к общим опросникам оценки КЖСЗ. EQ-5D-профиль представлен пятью разделами, которые позволяют описать проблемы, связанные с передвижением индивида в пространстве; уходом за собой; выполнением привычной повседневной деятельности (работа по дому, участие в делах семьи, проведение досуга, учеба); определить наличие боли или дискомфорта, а также отдельных психологических нарушений на индивидуальном уровне. Каждый из пяти разделов оценивается по трем уровням в зависимости от степени выраженности проблемы. Теоретически возможно получение 245 различных вариантов оценки состояния здоровья. EQ-5D-профиль служит только для описания состояния здоровья. Авторами опросника определен удельный вес каждого из 245 его вариантов и рассчитан весовой коэффициент в виде *EQ-5D-индекса*. Чем выше EQ-5D-индекс, тем лучше КЖСЗ. Пациенты без затруднений заполняли опросник за 2–3 мин [7].

Опросник ASQoL состоит из 18 вопросов, каждый из которых представлен в формате «верно/неверно», где ответ «верно» соответствует 1, «неверно» – 0. Число ответов «верно» суммируется в общий счет. Диапазон его возможных значений составляет от 0 до 18, и чем больше баллов, тем хуже КЖСЗ. Для заполнения ASQoL требуется от 2 до 6 мин.

Валидация ASQoL проводилась по международным стандартам [8, 9] и включала несколько этапов:

1. Надежность определялась по воспроизводимости результатов методом тест–ретест анализа и оценке внутреннего постоянства с помощью вычисления коэффициента α Кронбаха.
2. Валидность (способность опросника достоверно измерять характеристики, которые в нем заложены) оценивалась посредством анализа критериальной и конструктивной валидности. Первая определялась с помощью изучения взаимосвязи с «внешними критериями» (ЧБС из 44, ЧПС из 44, MASES, ASDAS, BASDAI, BASMI и BASFI, боль в спине, ночная боль в позвоночнике), а также оценки взаимозаменяемости с опросниками SF-36 и EQ-5D, а вторая – методом «известных групп» и при проведении факторного анализа.
3. Чувствительность анализировалась в динамике (через 3 мес) на фоне использования различных схем терапии АС.

Статистическая обработка данных. Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определяли среднее (М) и стандартное отклонение

(σ), при распределении, отличным от нормального, — медиану и интерквартильный интервал (Ме [25-й и 75-й перцентили]). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов при нормальном распределении переменных использовался t-критерий Стьюдента, при распределении величин, отличным от нормального, — непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона). Сравнение групп по количественным показателям выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Для описания связи между показателями использовали корреляционный анализ. Корреляционная связь рассматривалась как слабая при $r \leq 0,3$; умеренная — при $0,4 < r < 0,7$; сильная — при $r \geq 0,7$. Для оценки структуры опросника использовали факторный анализ по методу главных компонент. С целью группировки признаков в независимые факторы проведено математическое ортогональное вращение факторов по методу варимакс (с нормированием факторных нагрузок). Надежность определяли путем вычисления коэффициента α Кронбаха. Для подсчета одномерной модели Раша применялась программа Ministep Rasch, версия 5.7.2.0. Все тесты были двусторонними, различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ надежности. Надежность — способность метода давать постоянные и точные результаты при неизменности исходных параметров. В исследование надежности опросника ASQoL было включено 39 пациентов, которые заполняли опросник при поступлении в клинику или на амбулаторном приеме в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Повторное тестирование проводилось через 3–4 дня у тех же 39 пациентов, у которых к тому времени состояние здоровья не изменилось (учитывалось только мнение пациента).

Характеристика пациентов с АС, включенных в оценку надежности опросника, представлена в табл. 2. Среди участников преобладали мужчины (58,9%), средний возраст — $38,5 \pm 9,0$ лет, длительность заболевания — $10,0 \pm 4,9$ лет, ASDAS-CPB — $2,10 \pm 0,95$. Как показала оценка воспроизводимости опросника ASQoL с помощью тест-ретест анализа, статистически значимые различия между результатами первоначальной и повторной оценки отсутствовали ($p = 0,61$). Следовательно, все вопросы респондентам были понятны и повторная оценка КЖСЗ через 3 дня была выполнена точно. Итоги тест-ретест анализа доказали хорошую воспроизводимость опросника ASQoL.

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в анализ надежности ASQoL
Table 2. Characteristics of patients included in the ASQoL reliability analysis

Показатель	Первичное тестирование (n=39)	Повторное тестирование через 3–4 дня (n=39)	p
Пол: мужчины/женщины, n (%)	23 (58,9)/16 (41,1)		
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$38,5 \pm 9,0$		
ЧБС из 44	1 [0; 3]	1 [0; 3]	1,0
ЧПС из 44	0 [0; 1]	0 [0; 1]	1,0
MASES	0 [0; 1]	0 [0; 1]	1,0
Экскурсия грудной клетки	4,5 [3; 5]	4,6 [3; 5]	0,9
BASMI	2 [1; 4]	2 [1; 4]	1,0
ASDAS-CPB	2,0 [1,4; 2,8]	2,0 [1,4; 2,8]	1,0
ASQoL общий счет, $M \pm \sigma$	$5,17 \pm 3,9$	$5,66 \pm 4,24$	0,61

Таблица 3. Оценка конструктивной валидности методом «известных групп», счет по шкалам ASQoL, $M \pm \sigma$
Table 3. Assessment of construct validity using the “known groups” method, ASQoL scale score, $M \pm \sigma$

Шкалы	ASDAS $\geq 2,1$ (n=55)	ASDAS $< 2,1$ (n=45)	p
ASQoL общий счет	$8,55 \pm 4,45$	$5,46 \pm 4,97$	0,004
Физическое здоровье	$3,84 \pm 2,13$	$2,41 \pm 2,4$	0,002
Эмоциональное здоровье	$3,15 \pm 1,75$	$2,41 \pm 2,38$	0,04
Боль	$1,52 \pm 1,09$	$1,01 \pm 0,64$	0,002
	BASDAI ≥ 4 (n=49)	BASDAI < 4 (n=51)	p
ASQoL общий счет	$9,48 \pm 4,32$	$4,42 \pm 4,08$	$< 0,0001$
Физическое здоровье	$4,44 \pm 2,11$	$1,99 \pm 1,89$	$< 0,0001$
Эмоциональное здоровье	$3,61 \pm 1,68$	$2,16 \pm 1,89$	0,0007
Боль	$1,62 \pm 1,07$	$0,86 \pm 0,59$	0,0004

Для оценки внутреннего постоянства был рассчитан коэффициент α Кронбаха, который равнялся 0,884. Соответственно, уровень надежности опросника по коэффициенту α Кронбаха можно считать удовлетворительным.

Построение модели Раша. Для определения трудности понимания и заполнения опросника ASQoL была использована модель Раша. Методом χ^2 продемонстрировано, что соответствие 18 пунктов ASQoL было хорошим ($\chi^2 = 33,3065$, $p = 0,0153$). Тем не менее ответы на вопрос 1: «Мое состояние не позволяет мне быть везде, где хотелось бы», вопрос 11: «Я не способен (-на) выполнять работу по дому» и вопрос 15: «Чувствую, что я много лишен (-а)» имели слишком высокие или слишком низкие значения для того, чтобы пациент был удовлетворен своим состоянием. Однако MNSQ (показатель, демонстрирующий насколько хорошо данный

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Анализ критериальной валидности.

Корреляция опросника ASQoL с SF-36, EQ-5D ($p < 0,005$)

Table 4. Criterion validity analysis. Correlation of

ASQoL questionnaire with SF-36, EQ-5D ($p < 0,005$)

Шкалы	ASQoL общий счет	Физическое здоровье	Эмоциональное здоровье	Боль
SF-36:				
ФФ	-0,52	-0,60	-0,40	-0,45
РФФ	-0,55	-0,60	-0,42	-0,54
боль	-0,66	-0,66	-0,56	-0,68
ОСЗ	-0,47	-0,46	-0,51	-0,33
Ж	-0,43	-0,38	-0,48	-0,37
СФ	-0,54	-0,54	-0,46	-0,50
РЭФ	-0,23	-0,27	-0,20	-0,27
эмоциональное здоровье	-0,44	-0,39	-0,39	-0,47
PCS	-0,51	-0,59	-0,38	-0,46
MCS	-0,32	-0,30	-0,32	-0,33
EQ-5D, общий счет	-0,74	-0,67	-0,65	-0,56

Таблица 5. Анализ критериальной валидности. Корреляция опросника ASQoL

с «внешними критериями»

Table 5. Criterion validity analysis. Correlation of ASQoL questionnaire with "external criteria"

Показатель	ASQoL общий счет	Физическое здоровье	Эмоциональное здоровье	Боль
ЧБС из 44	0,32	0,18	0,3	0,17
ЧПС из 44	0,17	0,17	0,20	0,11
MASES	0,30	0,21	0,30	0,31
BASMI	0,35	0,30	0,10	0,30
ASDAS-CPB	0,39	0,40	0,30	0,42
BASDAI	0,55	0,55	0,47	0,56
BASFI	0,55	0,53	0,42	0,44
Боль в спине	0,73	0,68	0,58	0,67
Ночная боль в позвоночнике	0,56	0,49	0,47	0,56
Боль в позвоночнике в течение дня	0,60	0,54	0,48	0,60
Общая оценка состояния здоровья	0,64	0,58	0,50	0,60

вопрос соответствует континууму всех вопросов) не выходил за рамки требуемого диапазона, составляя от 0,5 до 1,5. Таким образом, показатели модели Раша свидетельствуют о том, что вопросы понятны, взаимосвязаны друг с другом и не несут бесполезной информации.

Анализ конструктивной валидности. При оценке конструктивной валидности с помощью факторного анализа было выделено три фактора – боль (вопросы 5, 9, 14), физическое здоровье (вопросы 1, 3, 4, 6, 8, 10, 11, 16) и эмоциональное здоровье (вопросы 2, 7, 12, 13, 15, 17, 18). Методом «известных групп» была выдвинута гипотеза: КЖСЗ у пациентов с ASDAS-CPB $\geq 2,1$ будет гораздо хуже, чем у пациентов с ASDAS-CPB $< 2,1$. Также было предположено, что у пациентов с BASDAI ≥ 4 КЖСЗ будет гораздо хуже, чем у пациентов с BASDAI < 4 . Было установлено, что пациенты с высокой и

очень высокой активностью болезни по ASDAS-CPB имели статистически значимо более высокие показатели по всем шкалам опросника, чем пациенты с низкой активностью заболевания или ее отсутствием (табл. 3). Аналогичные результаты были продемонстрированы при сравнении групп по BASDAI. Таким образом, гипотеза о влиянии активности заболевания на КЖСЗ оказалось верной.

Анализ критериальной валидности. С этой целью проводилось определение взаимосвязей шкал ASQoL со шкалами других опросников (EQ-5D и SF-36), являющихся «золотым стандартом» и имеющих доказанные хорошие психометрические свойства (табл. 4), а также с «внешними критериями» (табл. 5). Тесная корреляция ($r > 0,3$) прослеживалась практически со всеми шкалами опросников, кроме шкалы РЭФ SF-36.

В качестве «внешних критериев» были выбраны: ЧБС из 44, ЧПС из 44, MASES, ASDAS, BASDAI, BASMI и BASFI, боль в позвоночнике, ночная боль в позвоночнике, боль в позвоночнике в течение дня, общая оценка состояния здоровья пациентом. Выявлены прямые корреляции практически со всеми «внешними критериями», кроме ЧБС из 44. Наиболее высокий коэффициент корреляции ($r = 0,68$) имелся между интенсивностью боли в спине и субшкалой «Физическое здоровье».

Анализ чувствительности. Этот параметр оценивали через 3 мес у 79 пациентов. В течение 3 мес 97,4% больных получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 51,9% – синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), 58,3% – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Динамика клинко-лабораторных показателей представлена в табл. 6: на фоне

лечения отмечалось улучшение практически всех параметров, кроме экскурсии грудной клетки. Оценка чувствительности ASQoL проводилась путем сопоставления результатов применения ASQoL у пациентов, которые достигли (67%) и не достигли (33%) низкой активности заболевания в течение 3 мес по индексу ASDAS-CPB (табл. 7). Выявлены статистически значимые различия по всем субшкалам опросника, что подтвердило его хорошую чувствительность. Следует отметить, что у пациентов, которые достигли низкой активности через 3 мес, исходно КЖСЗ было лучше, чем у тех, кто ее не достиг. У последних отмечено улучшение КЖСЗ по общему счету ASQOL и субшкале «Физическое здоровье».

Обсуждение. Долгое время у пациентов с АС использовали только опросники, которые преимущественно фо-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

кусировались на симптомах АС и/или физическом функционировании пациента для оценки наличия/отсутствия заболевания, а также его проявлений [4]. К таким инструментам относятся функциональный индекс BASFI [10, 11], Лидский опросник зависимости от заболевания (Leeds Dependence Questionnaire, LDQ) [12], опросник оценки КЖСЗ АС (Ankylosing Spondylitis Assessment Questionnaire, ASAQ), функциональный индекс Дугадоса (Dougados Functional Index, DFI) [13], модифицированная для СпА версия опросника для оценки функциональной способности (Health Assessment Questionnaire, HAQ) – HAQS [14], и модифицированный для АС опросник для оценки влияния артрита (Arthritis Impact Measurement Scale, AIMS) – AS AIMS [15]. Хотя перечисленные инструменты дают важную информацию о степени функциональных нарушений, они не отражают полного воздействия болезни на КЖСЗ.

Разработанный в 2003 г. опросник ASQoL, учитывающий все аспекты, которые влияют на КЖСЗ у пациентов с АС, стал широко применяться как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике во многих странах. Как показал сравнительный анализ, наиболее высокое КЖСЗ по опроснику ASQoL было в Нидерландах, Канаде, Австралии и Испании [4, 16, 17], а самое низкое – в Великобритании, Тунисе и Франции [18, 19]. КЖСЗ у российских пациентов с АС сопоставимо с таковым у пациентов из Нидерландов – $5,92 \pm 4,98$ и $6,2 \pm 4,8$ соответственно [4]. Валидация опросника на нашей когорте показала его хорошие психометрические свойства. Кроме того, построение одномерной модели Раша продемонстрировало достоверность адаптации русскоязычной версии ASQoL. Полученные результаты оценки надежности опросника совпадали с показателями, зафиксированными во многих странах (0,884), тогда как наиболее низкая надежность отмечена в канадско-французской версии ASQoL (0,44). При проведении факторного анализа, как и в корейской когорте, было выделено три основных фактора – боль, физическое здоровье и эмоциональное здоровье [20]. Ранее оценка конструктивной валидности методом «известных групп» была проведена в иран-

Таблица 6. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в оценку чувствительности опросника ASQoL (n=79)
Table 6. Clinical and laboratory characteristics of patients included in the evaluation of the sensitivity of ASQoL questionnaire (n=79)

Показатель	Значение		
Клинико-лабораторная характеристика			
Мужчины/женщины, n (%)	49 (62)/30 (38)		
Возраст, годы, М±σ	38,4±9,61		
Длительность АС, годы, М±σ	10,2±6,96		
	Исходно	Через 3 мес	p
ЧБС из 44	1 [0; 4]	0 [0; 2]	0,0009
ЧПС из 44	0 [0; 1]	0	0,012
MASES	0 [0; 2]	0	0,036
Экскурсия грудной клетки	4 [3; 5]	5 [2,5; 6]	0,06
BASMI	3 [0; 4]	2 [1; 3]	0,01
СРБ, мг/л	3,7 [1; 8,8]	1,79 [0,95; 4,31]	0,01
СОЭ, мм/ч	10 [4; 21]	7 [4; 16]	0,008
ASDAS-СРБ	2,21 [1,41; 2,75]	1,8 [1,25; 2,5]	0,04
Оценка состояния здоровья по мнению пациента			
BASDAI	3,83 [2,2; 5,8]	2,8 [2; 3,9]	0,0002
BASFI	2,4 [0,9; 4,7]	2 [0,6; 3,1]	0,04
Боль в позвоночнике	3 [2; 6]	2 [1; 4]	0,02
Ночная боль	3 [1; 5]	2 [1; 4]	0,04
в позвоночнике			
Боль в позвоночнике	3,5 [2; 6]	2 [1; 4]	0,005
в течение дня			
Общая оценка состояния	4 [3; 6]	3 [2; 6]	0,01
здоровья			
Терапия на момент визита, n (%)			
НПВП	77 (97,4)		
БПВП	41 (51,9)		
ГИБП	46 (58,3)		

ской когорте, в которой было показано, что при BASDAI ≥ 4 КЖСЗ значительно хуже, чем при BASDAI < 4 (среднее значение ASQoL – $10,16 \pm 4,95$ и $5,19 \pm 4,29$ соответственно; $p < 0,001$), что согласуется с нашими данными. Также в указанной когорте проанализировано влияние BASFI на КЖСЗ. Оказалось, что при BASFI > 5 КЖСЗ хуже, чем при BASFI ≤ 5 (среднее значение ASQoL – $11,90 \pm 4,33$ и $5,32 \pm 4,06$ соответственно; $p < 0,001$), аналогичные результаты получены в турецкой и французской когортах больных АС [21, 22]. При анализе критериальной валидности, который проводился с помощью общих опросников SF-36 и EQ-5D, наиболее сильная корреляция с опросником ASQoL выявлена по шкалам «Боль» и «ФФ» SF-36. Сходные результаты наблюдались при валидации корейской версии этого опросника [20]. Сильная связь также установлена с опросником EQ-5D, однако данные в других когортах при оценке критериальной валидности по EQ-5D не представлены.

Таблица 7. Оценка чувствительности опросника ASQoL, счет по ASQoL, $M \pm \sigma$ (n=79)
Table 7. Evaluation of sensitivity of ASQoL questionnaire, ASQoL score, $M \pm \sigma$ (n=79)

Шкалы	Достигли низкой активности заболевания по ASDAS-СРБ (n=52)			Не достигли низкой активности заболевания по ASDAS-СРБ (n=26)		
	исходно	через 3 мес	p	исходно	через 3 мес	p
ASQoL общий счет	$5,13 \pm 4,38$	$4,3 \pm 3,12$	0,04	$9,07 \pm 4,56$	$6,34 \pm 3,22$	0,01
Физическое здоровье	$2,43 \pm 2,22$	$2,12 \pm 1,8$	0,02	$4,23 \pm 2,32$	$2,84 \pm 2,22$	0,02
Эмоциональное здоровье	$2,06 \pm 2,05$	$1,9 \pm 1,87$	0,042	$3,23 \pm 1,7$	$2,57 \pm 1,07$	0,2
Боль	$0,87 \pm 0,72$	$0,65 \pm 0,34$	0,006	$1,61 \pm 1,2$	$1,0 \pm 0,89$	0,09

Нами проанализирована чувствительность опросника через 3 мес на фоне терапии, которая не менялась в течение исследования. Во французской когорте оценка чувствительности проводилась через 2 нед, улучшение состояния наблюдалось у 23 пациентов, ухудшение — у 25, что было отражено опросником. В исследовании K.L. Haywood и соавт. [23] оценка проводилась через 6 мес, при этом опросник показал хорошую чувствительность к изменению состояния пациентов — как к улучшению, так и к ухудшению. Кроме того, разработчиками ASQoL была предложена градация, согласно которой изменение счета на 0,8 считается высоким, на 0,5 — умеренным, а 0,2 — низким уровнем изменений

КЖСЗ. В нашей же когорте наблюдалась динамика от $\geq 0,8$ до 0,5, что соответствует достаточному уровню чувствительности опросника [4]. В 2018 г. при оценке минимально значимых различий опросника выявлено, что минимально значимым различием с точки зрения улучшения можно считать снижение общего счета на 2, а ухудшением — его повышение на 1 [24].

Заключение. Таким образом, русскоязычная версия опросника ASQoL обладает хорошими психометрическими свойствами и способна отражать изменения в состоянии здоровья пациента с течением времени наряду с активностью заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL, editor. Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2017].
2. Deodhar A, Shiff N, Gong C, et al. Efficacy and Safety of Intravenous Golimumab in Ankylosing Spondylitis Patients With Early and Late Disease Through One Year of the GO-ALIVE Study. *J Clin Rheumatol*. 2022 Aug 1;28(5):270–277. doi: 10.1097/RHU.0000000000001853. Epub 2022 Jun 1.
3. Chamberlain MA. Socio-economic effects of ankylosing spondylitis in females: a comparison of 25 female with 25 male subjects. *Int Rehabil Med*. 1983;5(3):149–53. doi: 10.3109/09638288309166954.
4. Doward L, Spoorenberg A, Cook S, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jan;62(1):20–6. doi: 10.1136/ard.62.1.20.
5. Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):36–48. [Amirdzhanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective. *Nauchno-Practicheskaya Reumatologia*. 2008;46(1):36–48. (In Russ.)].
6. Ware J, Snow K, Kosinski M, et al. Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2000. 150 p.
7. Амирджанова ВН, Эрдес ШФ. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D). Научно-практическая ревматология. 2007;45(3):69–76. [Amirdzhanova VN, Erdes ShF. Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D) Russian version. *Nauchno-Practicheskaya Reumatologia*. 2007;45(3):69–76. (In Russ.)].
8. Wild D, Grove A, Martin A. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for Patient-Reported Outcomes (PRO) measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005 Mar-Apr;8(2):94–104. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x.
9. Новик АА. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: ОЛМА Медиа Групп; 2007. С. 14–20. [Novik AA. Guidelines for the study of quality of life in medicine. Moscow: OLMA Media Group; 2007. P. 14–20].
10. Поддубный ДА, Ребров АП, Морова ОЛ. Валидация шкал оценки активности заболевания и функционального состояния при болезни Бехтерева. Клиническая медицина. 2007;85(4):40–5. [Poddubnyi DA, Rebrov AP, Morova OL. Scale Validation Scale of the Activity of the Disease and Functional Condition in Bechterew's Disease. *Klinicheskaya Meditsina*. 2007;85(4):40–5. (In Russ.)].
11. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2281–5.
12. Abbott C, Helliwell P, Chamberlain M. Functional assessment in ankylosing spondylitis: evaluation of a new self-administered questionnaire and correlation with anthropometric variables. *Br J Rheumatol*. 1994 Nov;33(11):1060–6. doi: 10.1093/rheumatology/33.11.1060.
13. Dougados M, Gueugen A, Nakache J, et al. Evaluation of the functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1988 Feb;15(2):302–7.
14. Daltroy L, Larson M, Liang M. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1990 Jul;17(7):946–50.
15. Guillemin F, Chailier B, Urlacher F, et al. Quality of life in ankylosing spondylitis: validation of the ankylosing spondylitis arthritis impact measurement scales 2, a modified arthritis impact measurement scales questionnaire. *Arthritis Care Res*. 1999 Jun;12(3):157–62. doi: 10.1002/1529-0131(199906)12:3<157::aid-art2>3.0.co;2-r.
16. Gordeev V, Maksymowich W, Evers S, et al. Role of contextual factors in health-related quality of life in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):108–12. doi: 10.1136/ard.2008.100164.
17. Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Lopez-Antequera G, et al. Cross-cultural adaptation and validation of a Spanish version of a specific instrument to measure health-related quality of life in patients with ankylosing spondyloarthritis. *Reumatol Clin*. 2006 Mar;2(2):64–9. doi: 10.1016/S1699-258X(06)73024-8. Epub 2008 Dec 10.
18. Hamdi W, Haouel M, Ghannouchi M, et al. Validation of the ankylosing spondylitis quality of life questionnaire in Tunisian language. *Tunis Med*. 2012 Jul;90(7):564–70.
19. Pham T, van der Heijde D, Pouchot J, et al. Development and validation of the French ASQoL questionnaire. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 May-Jun;28(3):379–85. Epub 2010 Jun 23.
20. Choi M, Goh T, Kim D, et al. Validation of the Korean Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire. *Clin Orthop Surg*. 2023 Dec;15(6):968–974. doi: 10.4055/cios23143. Epub 2023 Oct 12.
21. Fallahi S, Jamshidi A, Mahmoud M, et al. Evaluating the reliability of Persian version of ankylosing spondylitis quality of life (ASQoL) questionnaire and related clinical and demographic parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2014 Jun;34(6):803–9. doi: 10.1007/s00296-013-2888-8. Epub 2013 Oct 30.
22. Duruöz M, Doward L, Turan Y. Translation and validation of the Turkish version of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Rheumatol Int*. 2013 Nov;33(11):2717–22. doi: 10.1007/s00296-013-2796-y. Epub 2013 Jun 14.
23. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, et al. Disease-specific, patient-assessed measures of health outcome in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Nov;41(11):1295–302. doi: 10.1093/rheumatology/41.11.1295.
24. Richard N, Haroon N, Tomlinson G, et al. Establishing the Minimal Clinically Important Difference (MCID) for the Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL). *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(9):992–993.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.06.2024/29.07.2024/31.07.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

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

Воробьева Л.Д. <https://orcid.org/0000-0001-8626-8419>

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

Саблина А.О. <https://orcid.org/0000-0002-0337-453X>

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

Ильиных Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

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

Андрианова И.А. <https://orcid.org/0000-0003-0291-524X>

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

Иванова Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>

Влияние сахарного диабета 2-го типа на клинические проявления остеоартрита

Таскина Е.А.¹, Алексеева Л.И.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Стребкова Е.А.¹,
Шарапова Е.П.¹, Савушкина Н.М.¹, Михайлов К.М.¹, Раскина Т.А.²,
Виноградова И.Б.³, Оттева Э.Н.⁴, Зонова Е.В.⁵, Аношенкова О.Н.⁶, Ли́ла А.М.^{1,7}

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

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово;

³ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ⁴КГБУЗ «Консультативно-диагностический центр» Минздрава Хабаровского края «Вивея», Хабаровск; ⁵ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника №1», Новосибирск; ⁶Центр клинических исследований «Неббиоло», Томск;

⁷кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; ³Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ⁴Россия, 680000, Хабаровск, ул. Запарина, 83; ⁵Россия, 630099, Новосибирск, ул. Серебренниковская, 42; ⁶Россия, 634009, Томск, пер. Островского, 23; ⁷Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель многоцентрового исследования — оценить взаимосвязь сахарного диабета (СД) 2-го типа с клиническими проявлениями остеоартрита (ОА).

Материал и методы. В исследование включено 767 пациентов в возрасте 40–75 лет с достоверным диагнозом ОА коленных суставов (КС) I–III стадии, подписавших информированное согласие. Средний возраст пациентов составил $57,9 \pm 9,6$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $30,8 \pm 6,4$ кг/м², медиана длительности заболевания — 5 [2; 11] лет. На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, включавшая антропометрические показатели, данные анамнеза и клинического осмотра, оценку боли в КС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показатели опросников WOMAC, KOOS, общую оценку состояния здоровья пациентом.

Результаты и обсуждение. СД выявлен в 17,2% случаев. В зависимости от его наличия или отсутствия пациенты были распределены в две группы. При наличии СД выявлены более тяжелые клинические проявления ОА. Однако пациенты с СД были старше, имели более высокие значения ИМТ, большую длительность заболевания, у них чаще диагностировалась III рентгенологическая стадия ОА. После стратификации по возрасту и длительности заболевания у лиц с СД по сравнению с пациентами без СД сохранились худшие значения боли по ВАШ (медиана — 51,5 [41,5; 70] мм против 36 [25; 50] мм, $p=0,049$), суммарного индекса WOMAC (1047,5 [792; 1260] мм против 823 [536; 1145] мм; $p=0,005$) и его составляющих (боли — 200 [160; 254] мм против 155 [108; 230] мм, $p=0,002$; скованности — 90 [50; 115] мм против 60,5 [35; 100] мм, $p=0,03$; функциональной недостаточности — 765 [550; 918] мм против 595 [350; 820] мм, $p=0,009$).

Заключение. СД 2-го типа часто встречается у пациентов с ОА (в 17,2% случаев) и ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями: большей интенсивностью боли по ВАШ и большими значениями WOMAC (суммарного индекса и его составляющих).

Ключевые слова: остеоартрит; сахарный диабет; взаимосвязь; боль.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Стребкова ЕА, Шарапова ЕП, Савушкина НМ, Михайлов КМ, Раскина ТА, Виноградова ИБ, Оттева ЭН, Зонова ЕВ, Аношенкова ОН, Ли́ла АМ. Влияние сахарного диабета 2-го типа на клинические проявления остеоартрита. Современная ревматология. 2024;18(4):51–58. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-51-58

The influence of type 2 diabetes mellitus on clinical manifestations of osteoarthritis

Taskina E.A.¹, Alekseeva L.I.¹, Kashevarova N.G.¹, Strebkova E.A.¹, Sharapova E.P.¹,
Savushkina N.M.¹, Mikhailov K.M.¹, Raskina T.A.², Vinogradova I.B.³, Otteva E.N.⁴,
Zonova E.V.⁵, Anoshenkova O.N.⁶, Lila A.M.^{1,7}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo; ³Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ⁴Consultative and Diagnostic Center of the Khabarovsk Ministry of Health “Viveya”, Khabarovsk; ⁵City Clinical Polyclinic №1, Novosibirsk;

⁶Clinical Research Center “Nebbiolo”, Tomsk; ⁷Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²22A, Voroshilova Street, Kemerovo 650056, Russia; ³7, III Internatzionala Street, Ulyanovsk 432017, Russia; ⁴83, Zaparina Street, Khabarovsk 680000, Russia; ⁵42, Serebrennikovskaya Street, Novosibirsk 630099, Russia; ⁶23, Ostrovskogo Lane, Tomsk 634009, Russia; ⁷2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to investigate in a multicenter study relationship between type 2 diabetes mellitus (DM) and clinical manifestations of osteoarthritis (OA). **Material and methods.** The study involved 767 patients aged 40–75 years with a confirmed diagnosis of stage I–III knee OA who had signed an informed consent form. The mean age of patients was 57.9±9.6 years, body mass index (BMI) was 30.8±6.4 kg/m² and median duration of disease was 5 [2; 11] years. An individual record card was filled out for each patient, it contained anthropometric parameters, medical history and clinical examination data, knee pain assessment using a visual analogue scale (VAS), WOMAC, parameters of KOOS questionnaire and patient's global assessment of health.

Results and discussion. DM was detected in 17.2% of cases. Patients were categorized into two groups according to the presence or absence of DM. In the presence of DM, more severe clinical manifestations of OA were noted. However, patients with DM were older, had higher BMI values, longer disease duration and were more frequently diagnosed with radiological stage III OA. After stratification by age and disease duration, individuals with DM retained worse pain scores according to VAS compared to patients without DM (median 51.5 [41.5; 70] mm versus 36 [25; 50] mm, $p=0.049$), total WOMAC index (1047.5 [792; 1260] mm versus 823 [536; 1145] mm; $p=0.005$) and its components (pain – 200 [160; 254] mm versus 155 [108; 230] mm, $p=0.002$; stiffness – 90 [50; 115] mm versus 60.5 [35; 100] mm, $p=0.03$; functional impairment – 765 [550; 918] mm versus 595 [350; 820] mm, $p=0.009$).

Conclusion. Type 2 DM is common in patients with OA (in 17.2% of cases) and is associated with more severe clinical manifestations: greater pain intensity according to VAS and higher WOMAC scores (total index and its components).

Keywords: osteoarthritis; diabetes mellitus; relationship; pain.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Strebkova EA, Sharapova EP, Savushkina NM, Mikhailov KM, Raskina TA, Vinogradova IB, Otteva EN, Zonova EV, Anoshenkova ON, Lila AM. The influence of type 2 diabetes mellitus on clinical manifestations of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):51–58. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-51-58

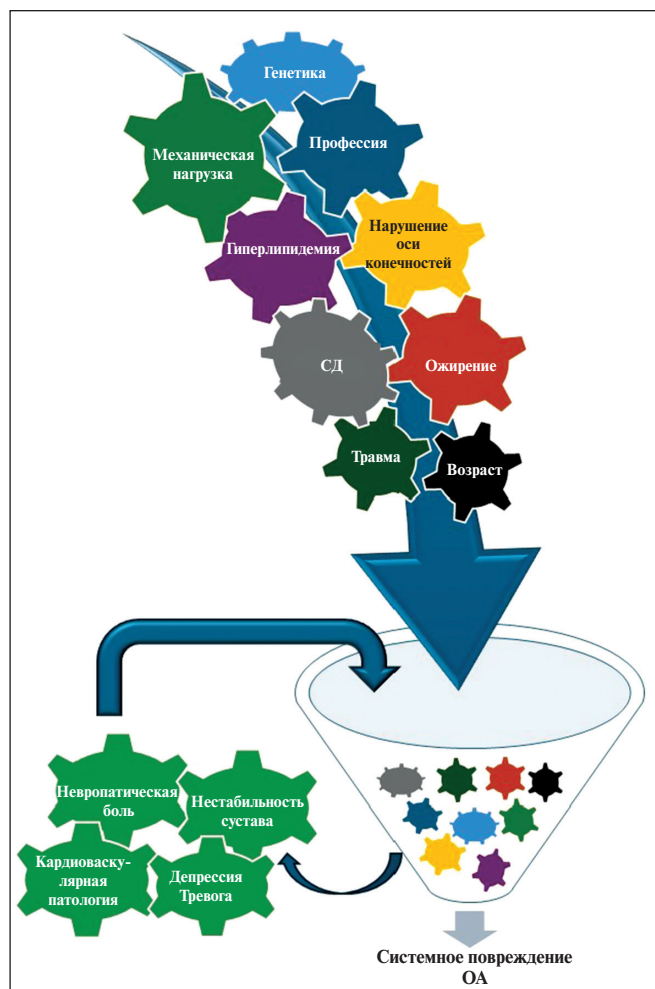
Остеоартрит (ОА) – системное заболевание с высоким риском развития многих сопутствующих состояний (см. рисунок) [1, 2], которые могут способствовать утяжелению его клинических и структурных проявлений [3–5].

По современным данным, для ОА характерно сочетание множественных метаболических и воспалительных детерминированных состояний, которые ассоциируются и усугубляются с возрастом [6]. Среди сопутствующих заболеваний при ОА важное значение имеет сахарный диабет (СД) 2-го типа. Многие исследователи отмечают, что две эти болезни взаимосвязаны: их объединяет общность факторов риска развития и прогрессирования, таких как демографические параметры (возраст, пол и раса), ожирение, инсулинорезистентность, гиперлептинемия, дислипидемия, метаболический синдром (МС) и др. [7]. В недавно опубликованной работе X. Xing и соавт. [8] использована менделевская рандомизация и показана генетическая предрасположенность к развитию СД 2-го типа у пациентов с ОА коленного сустава – КС (отношение шансов, ОШ 1,18; 95% доверительный интервал, ДИ 1,09–1,27; $p<0,001$). В сочетании эти два заболевания оказывают взаимное отрицательное влияние. Однако до сих пор остается открытым вопрос, является ли эта связь прямой или опосредованной за счет повышенной массы тела или других компонентов МС. Имеющиеся систематические обзоры и метаанализы продемонстрировали противоречивые результаты [9–14].

Обширный анализ 49 исследований, выполненный К. Louati и соавт. [10], подтвердил взаимосвязь этих заболеваний: наличие одной патологии увеличивало риск развития другой. Так, у пациентов с СД ($n=5788$) вероятность ОА была значительно выше (на $29,5\pm1,2\%$; ОШ 1,46; 95% ДИ 1,08–1,96; $p=0,01$), чем у лиц без СД. В свою очередь, СД чаще диагностировался (на $14,4\pm0,1\%$; ОШ 1,41; 95%

ДИ 1,21–1,65; $p<0,00001$) у больных с ОА ($n=645\ 089$) по сравнению с теми, кто не страдал ОА. Причем в 12 из 49 анализируемых работ была сделана поправка на индекс массы тела (ИМТ), в 5 случаях связь между заболеваниями перестала быть значимой, в то время как в 7 СД являлся независимым фактором риска развития ОА. M.F. Williams и соавт. [11] в систематическом обзоре и метаанализе ($n=16\ 472$) показали, что СД 2-го типа повышает вероятность развития рентгенологического и симптоматического ОА (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,02–1,41), в том числе при учете массы тела. Недавний анализ трех независимых исследований также выявил, что СД играет значительную роль в развитии ОА (коэффициент риска, КР 4,88; 95% ДИ 4,55–5,22; $p=0,001$) [12]. В масштабном обзоре подтвержден рост частоты СД при ОА в 16 ($n=108\ 258$) из 31 ($n=295\ 100$) публикации (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,28–1,89) [13]. Однако эти выводы основываются преимущественно на методе «поперечного среза», и только в 11 (68,8%) из этих 16 работ была проведена корректировка по массе тела. В исследованиях по принципу «случай-контроль» и проспективных когортных работах не удалось подтвердить независимой связи между изучаемыми показателями. Таким образом, до сих пор нет окончательного ответа на вопрос о причинно-следственной связи между этими социально значимыми заболеваниями.

В двух известных когортах пациентов Multicenter Osteoarthritis Study (MOST, $n=3021$) и Osteoarthritis Initiative (OAI, $n=4339$) не установлено ассоциаций между СД и ОА как при одномоментном исследовании, так и при проспективном наблюдении [15]. В недавно опубликованной работе оценивался риск развития ОА у лиц с гипергликемией и без таковой [16]. В проспективный анализ было включено 10 730 пациентов, не страдавших ОА КС, медиана длительности наблюдения составила 5 лет. За это время ОА развился



ОА как системное заболевание (адаптировано из [5])
OA as a systemic disease (adapted from [5])

у 1089 участников. Было продемонстрировано, что наличие СД (КР 1,29; 95% ДИ 1,02–1,78), его длительность 5 лет (КР 1,49; 95% ДИ 1,02–2,17) и плохой мониторинг гипергликемии (КР 1,41; 95% ДИ 1,05–2,09) независимо от возраста и ИМТ увеличивают риск возникновения симптоматического ОА. Исследование Т. Kendzerska и соавт. [17] (средний период наблюдения – 13,5 года, n=16 362), наоборот, показало, что ОА КС или тазобедренных суставов (ТБС) повышал вероятность развития СД (соответственно КР 1,16; 95% ДИ 1,04–1,29 и КР 1,25; 95% ДИ 1,08–1,44). Важно отметить, что авторы учли влияние таких факторов, как возраст, пол и ИМТ, что позволяет говорить о том, что связь между ОА и СД является независимой от этих переменных. Таким образом, появляется все больше доказательств того, что ОА служит фактором риска развития СД и в то же время сам по себе СД является предиктором возникновения ОА.

Однако, несмотря на огромное число зарубежных публикаций, в Российской Федерации не проводилось крупномасштабных проспективных исследований взаимосвязи этих заболеваний, влияния СД на клинические и структурные параметры, оцениваемые при ОА. Поэтому мы предприняли попытку более детально изучить сложные связи между ОА и СД 2-го типа. Первым этапом настоящей

работы было определение частоты СД при ОА и характеристика клинической картины ОА с СД и без него. Далее планируется изучить ассоциации СД со структурными изменениями, выявляемыми при инструментальном обследовании. Заключительным этапом будет проспективное наблюдение, которое поможет понять, является ли связь между этими заболеваниями прямой или опосредованной.

Цель данного этапа работы – в многоцентровом исследовании оценить связь между СД 2-го типа и клиническими проявлениями ОА.

Материал и методы. Многоцентровое исследование выполнено в рамках проспективной научной программы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)» и основано на изучении популяции больных первичным ОА различных локализаций с обязательным вовлечением КС. В программе принимали участие шесть исследовательских центров: ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (координирующий центр), ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», КГБУЗ «Консультативно-диагностический центр» Минздрава Хабаровского края «Вивея», ГАУЗ Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника № 1», Центр клинических исследований «Неббиоло».

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины 40–75 лет; первичный тибеофemorальный ОА КС, соответствующий критериям ACR (American College of Rheumatology) 1986 г.; I–III рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence; боль при ходьбе в КС любой интенсивности; наличие подписанного информированного согласия.

Критерии не включения: вторичный ОА КС; IV рентгенологическая стадия ОА КС по Kellgren–Lawrence; другие ревматические заболевания.

На каждого больного заполнялась унифицированная индивидуальная карта, включавшая антропометрические данные: рост, массу тела, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), ИМТ; анамнез заболевания; данные клинического обследования, в том числе оценку боли в КС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); показатели опросников WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – индекс, оценивающий состояние больных ОА), KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score – шкала оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни), DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions – диагностический опросник невропатической боли), общую оценку состояния здоровья пациентом (ОСЗП), а также сведения о сопутствующих заболеваниях.

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Использованы методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест

Стьюдента) и непараметрические (U-критерий Манна–Уитни, χ^2) критерии. Для выявления взаимной зависимости переменных использовался корреляционный анализ, взаимосвязь признаков оценивалась методом ранговой корреляции по Спирмену. Дополнительно рассчитывали ОШ и 95% ДИ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Предварительные данные получены для 767 пациентов (94,5% женщин и 5,5% мужчин) из шести исследовательских центров Москвы (n=450), Новосибирска (n=121), Хабаровска (n=104), Кемерово (n=61), Ульяновска (n=25) и Томска (n=6). Возраст пациентов составлял от 40 до 75 лет, длительность заболевания — от 2 мес до 36 лет. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. При оценке значимой сопутствующей патологии МС диагностирован в 52,3% случаев, артериальная гипертензия (АГ) — в 66%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в 12,2%, нарушения ритма сердца (НРС) — в 10,7%, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе — в 0,3%, острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе — в 2,2%, гиперурикемия (ГУ) — в 24,9%, стеатоз печени — в 11,1%, менопауза — в 84,3%.

Результаты. СД 2-го типа зарегистрирован в 17,2% (n=132) случаев. В зависимости от наличия или отсутствия этого заболевания пациенты были распределены в две группы (табл. 2).

У лиц с СД отмечались более высокие значения боли по ВАШ, суммарного индекса WOMAC и всех его составляющих (боль, скованность и ФН), ОСЗП, хуже были показатели KOOS ($p < 0,05$, для всех показателей). У них чаще регистрировались более продвинутые рентгенологические стадии (ОШ 2,84; 95% ДИ 1,6–5,0; $p = 0,0005$), синовит, выявляемый клинически (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,1–3,0; $p = 0,02$), генерализованная форма заболевания (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,25–3,1; $p = 0,02$), ОА ТБС (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,64–4,49; $p = 0,0001$) и суставов кистей (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,05–2,9; $p = 0,04$), варусная деформация КС (ОШ 2,77; 95% ДИ 1,64–4,65; $p = 0,0002$) и гипотрофия четырехглавых мышц бедра (ОШ 3,08; 95% ДИ 1,84–5,14; $p < 0,0001$). Однако пациенты значимо различались по возрасту, ИМТ, ОТ, ОБ и длительности болезни.

При анализе сопутствующих заболеваний/состояний у пациентов с СД чаще имелись МС (ОШ 21,01; 95% ДИ 4,99–88,4; $p < 0,0001$), ожирение (ОШ 5,4; 95% ДИ 3,2–9,15; $p < 0,0001$), АГ (ОШ 6,68; 95% ДИ 3,5–12,68; $p < 0,0001$), ИБС (ОШ 7,94; 95% ДИ 3,88–16,26; $p < 0,0001$), ГУ (ОШ 4,34; 95% ДИ 1,98–9,5; $p = 0,0005$) и менопауза (ОШ 4,68; 95% ДИ 1,44–15,18; $p = 0,004$). Оценка физической активности показала, что лица с нарушенным углеводным обменом значимо реже занимались спортом (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,19–0,87; $p = 0,02$; табл. 3).

Таблица 1. Характеристика больных ОА, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of OA patients included in the study

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm SD$	57,9 $\pm$ 9,6
Длительность ОА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 11]
Генерализованная форма ОА, %	38,9
ОА ТБС, %	45,8
ОА суставов кистей, %	51,1
ОТ, см, $M \pm SD$	90,8 $\pm$ 14,1
ИМТ, кг/м ² , $M \pm SD$	30,8 $\pm$ 6,4
Рентгенологическая стадия ОА, %:	
I	27,3
II	56,6
III	16,1
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30 [10; 50]
Боль по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	140 [70; 220]
Скованность по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58,5 [25; 100]
ФН по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	500 [175; 770]
Суммарный индекс WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	700 [300; 1090]
Суммарный счет по KOOS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	57 [45; 73]
DN4, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [0; 3]
DN4 ≥ 4 , %	17
ОСЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	45 [30; 55]
Синовит, выявляемый клинически, %	43,1

Примечание. ФН — функциональная недостаточность.

В корреляционном анализе по Спирмену подтверждены ассоциации между СД и всеми обозначенными выше факторами, по которым были получены статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,01$ для всех значений), однако для многих взаимосвязей коэффициент корреляции (r) имел значение $< 0,2$. $R \geq 0,2$ выявлен для корреляции СД с возрастом ($r = 0,23$, $p < 0,0001$), ОТ ($r = 0,24$, $p = 0,0001$), ИМТ ($r = 0,3$, $p < 0,0001$), длительностью заболевания ($r = 0,2$, $p < 0,0001$), болью по ВАШ ($r = 0,3$, $p = 0,002$), суммарным индексом WOMAC ($r = 0,2$, $p < 0,0001$) и его составляющими: боль ($r = 0,2$, $p < 0,0001$) и ФН ($r = 0,2$, $p < 0,0001$), ОСЗП ($r = 0,2$, $p = 0,0003$), рентгенологической стадией ($r = 0,2$, $p < 0,0001$), МС ($r = 0,32$, $p < 0,0001$), АГ ($r = 0,24$, $p < 0,0001$), ИБС ($r = 0,3$, $p < 0,0001$) и ожирением ($r = 0,26$, $p < 0,0001$).

Таким образом, впервые в многоцентровой программе показаны более тяжелые клинические проявления ОА у лиц с СД. При этом пациенты с СД были старше, имели более высокий ИМТ, большую длительность заболевания и чаще III рентгенологическую стадию, что не исключает влияния этих переменных на полученные результаты. В связи с этим на первом этапе исследования мы провели статистические расчеты с поправкой на возраст и продолжительность болезни. Для этого из общей выборки были отобраны больные, сопоставимые по возрасту и длительности ОА (табл. 4;

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с ОА в зависимости от наличия или отсутствия СД
Table 2. Comparative characteristics of OA patients depending on the presence or absence of diabetes mellitus

Показатель	Пациенты с СД (n=132)	Пациенты без СД (n=635)	p
Возраст, годы, M±SD	63,9±6,7	57,2±9,6	<0,0001
Длительность ОА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [6; 15]	5 [2; 10]	<0,0001
ОТ, см, M±SD	99,1±11,1	89,8±14,1	0,0001
ОБ, см, M±SD	112,5±8,4	108±12,2	0,009
ИМТ, кг/м ² , M±SD	34,7±5,6	29,9±6,3	<0,0001
Рентгенологическая стадия ОА, %:			
I	9,1	29,6	0,0008
II	59,1	56,3	>0,05
III	31,8	14,1	0,0005
Генерализованная форма ОА, %	52,8	37,2	0,02
ОА ТБС, %	67,6	43,1	0,0001
ОА суставов кистей, %	63,4	49,7	0,04
Боль по ВАШ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	51,5 [41,5; 70]	30 [10; 50]	0,002
Боль по WOMAC, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	200 [160; 254]	140 [60; 210]	<0,0001
Скованность по WOMAC, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	90 [50; 115]	50 [20; 95,5]	0,0005
ФН по WOMAC, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	765 [550; 918]	460 [160; 740]	0,0007
Суммарный индекс WOMAC, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	1047,5 [792; 1260]	665 [270; 1048]	<0,0001
Суммарный счет по KOOS, Me [25-й; 75-й перцентили]	48 [35; 60]	57 [46; 75]	0,003
DN4, Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [1; 2]	2 [0; 3]	>0,05
ОСЗП, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	51 [45; 65]	42 [27; 52]	0,0003
Синовит, выявляемый клинически, %	56,3	41,6	0,02
Варусная деформация КС, %	37	17,5	0,0002
Гипотрофия четырехглавых мышц бедра, %	39,7	17,6	<0,0001

расчеты с коррекцией по другим параметрам будут представлены в последующих публикациях). При сопоставлении этих групп многие первоначальные межгрупповые различия сохраняли свою актуальность, позволяя судить о том, что у пациентов с СД отмечаются более тяжелые клинические проявления ОА. Утратили свою значимость различия по шкале KOOS, ОСЗП, синовиту, выявляемому клинически, а частота ОА других локализаций, в том числе генерализованной формы, стала сопоставимой. Анализ сопутствующих заболеваний также подтвердил, что при наличии СД чаще, чем при его отсутствии, встречались не только МС и ожирение (95% против 60,5%; ОШ 29,1; 95% ДИ 6,77–125,3; p<0,0001 и 85,4% против 62,2%; ОШ 9,61; 95% ДИ 5,51–16,8; p<0,0001), но и сердечно-сосудистые

заболевания, в частности АГ (91,2% против 76,7%; ОШ 3,15; 95% ДИ 1,6–6,18; p=0,0009) и ИБС (40,4% против 14,8%; ОШ 3,9; 95% ДИ 1,84–8,27; p=0,0005).

Таблица 3. Сопутствующие заболевания и состояния в зависимости от наличия или отсутствия СД, %
Table 3. Concomitant diseases and conditions depending on the presence or absence of diabetes mellitus, in %

Показатель	Пациенты с СД (n=132)	Пациенты без СД (n=635)	p
Ожирение	85,4	51,9	<0,0001
АГ	91,2	60,8	<0,0001
МС	95	47,5	<0,0001
ИБС	40,4	7,9	<0,0001
НРС	17,7	10	>0,05
Гиперхолестеринемия	42,4	49,8	>0,05
Гипертриглицеридемия	25	18	>0,05

Показатель	Пациенты с СД (n=132)	Пациенты без СД (n=635)	p
ГУ	32,4	23,9	0,0005
Менопауза	95,8	82,9	0,004
Занятия спортом	11	23,3	0,02

подтвердили высокую частоту СД (17,2%) у лиц с ОА. Безусловно, столь значительная встречаемость этой патологии при ОА (у каждого 5–6-го пациента) требует внедрения периодического мониторинга уровня гликемии у этих лиц, особенно при наличии метаболического фенотипа болезни.

Обсуждение. В Российской Федерации, как и во многих других странах, продолжается неуклонный рост числа лиц с СД, преимущественно за счет популяции больных СД 2-го типа. С 2000 г. численность пациентов с этим заболеванием увеличилась более чем в 2 раза [18]. Так, согласно действующим клиническим рекомендациям [19], истинная распространенность СД в нашей стране составляет около 7% (приблизительно 10 млн человек). Наряду с ростом заболеваемости СД во всем мире наблюдается пандемическое распространение ОА: с 1990 г. количество таких больных выросло на 132,2% [20]. Увеличение продолжительности жизни населения и числа лиц с ожирением привело к росту доли пациентов, имеющих несколько сопутствующих хронических заболеваний, среди которых часто отмечается сочетание ОА и СД. Результаты нашего многоцентрового исследования также

совпадают с имеющейся обширной доказательной базой (табл. 5), свидетельствующей о более тяжелых клинических проявлениях ОА с СД. Так, при сопоставимом возрасте и длительности заболевания пациентов в обеих группах при наличии СД выявлялись большие значения боли по ВАШ, индекса WOMAC (суммарного и его составляющих), чаще встречались варусная деформация КС и гипотрофия четырехглавых мышц бедра. Эти результаты подтверждены не только при сравнительном, но и при корреляционном анализе ($p < 0,05$). Вместе с тем до сих пор однозначно не установлена причина такой связи. В частности, в нашей работе пациенты с СД имели большую массу тела, у них чаще отмечались продвинутые рентгенологические стадии заболевания, что требует проведения статистических расчетов с поправкой на данные переменные. Кроме того, вопрос о причинно-след-

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов с ОА, имевших и не имевших СД, сопоставимых по возрасту и длительности заболевания
Table 4. Comparative characteristics of OA patients with and without diabetes mellitus, matched by age and disease duration

Показатель	Пациенты с СД (n=132)	Пациенты без СД (n=306)	p
Возраст, годы, $M \pm SD$	63,9 $\pm$ 6,7	63,7 $\pm$ 5,6	>0,05
Длительность ОА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [6; 15]	10 [6; 15]	>0,05
ОТ, см, $M \pm SD$	99,1 $\pm$ 11,1	94,9 $\pm$ 12,7	0,04
ИМТ, кг/м ² , $M \pm SD$	34,7 $\pm$ 5,6	31,3 $\pm$ 5,7	<0,0001
Рентгенологическая стадия ОА, %:			
I	9,1	10,8	>0,05
II	59,1	68,4	>0,05
III	31,8	20,8	0,01
Генерализованная форма ОА, %	52,8	50,9	>0,05
ОА ТБС, %	67,6	58,7	>0,05
ОА суставов кистей, %	63,4	66,1	>0,05
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	51,5 [41,5; 70]	36 [25; 50]	0,049
Боль по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	200 [160; 254]	155 [108; 230]	0,002
Скованность по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	90 [50; 115]	60,5 [35; 100]	0,03
ФН по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	765 [550; 918]	595 [350; 820]	0,009
Суммарный индекс WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1047,5 [792; 1260]	823 [536; 1145]	0,005
Суммарный счет по KOOS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48 [35; 60]	49 [38; 58]	0,67
ОСЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	51 [45; 65]	47 [38; 58]	0,06
Синовит, выявляемый клинически, %	56,3	49,8	>0,05
Варусная деформация КС, %	37	22	0,01
Гипотрофия четырехглавых мышц бедра, %	39,7	27,1	0,04

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 5. Результаты основных исследований, посвященных влиянию СД на клинические параметры ОА
Table 5. Results of the main studies on the impact of diabetes mellitus on clinical parameters of OA

Источник	Страна, (число больных)	Основные результаты
K.G. Reeuwijk и соавт., 2010 [21]	Нидерланды (288)	СД ассоциируется с болью при ОА после поправки на возраст и пол (β 1,2; 95% ДИ 0,2–2,2; $p<0,05$)
Л.Г. Стронгин и соавт., 2011 [22]	Россия (90)	СД связан с болью по ВАШ, тяжестью ОА по индексу Лекена
G. Schett и соавт., 2013 [23]	Германия (347)	СД ассоциируется с суммарным индексом WOMAC и его составляющими (боль и ФН), а также с болью по KOOS после поправки на многие факторы
L.L. Zullig и соавт., 2015 [24]	США (300)	Не выявлено взаимосвязи СД с болью после поправки на многие факторы
F. Eymard и соавт., 2015 [25]	Франция (559)	Не обнаружено взаимосвязи СД с суммарным индексом WOMAC и его составляющими
E.F. Abougazzak и соавт., 2015 [26]	Марокко (130)	СД ассоциируется с болью, по данным многофакторного регрессионного анализа (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,5–5,9; $p=0,009$)
Е.П. Трифонова и соавт., 2017 [27]	Россия (128)	СД коррелирует с болью по ВАШ, суммарным индексом WOMAC, его составляющими и KOOS. Не проводилась поправка на ИМТ
A.E.M.A. Afifi и соавт., 2018 [28]	Египет (60)	СД ассоциируется с WOMAC, по данным линейного регрессионного анализа (β 0,3; $p=0,003$)
J.T.H. Nielen и соавт., 2018 [29]	Нидерланды (3541)	Не выявлено взаимосвязи СД с болью после поправки на ИМТ
A.M. Alenazi и соавт., 2020 [30]	США (819)	СД ассоциируется с болью при ОА после поправки на многие факторы (β 1,07; 95% ДИ 0,25–1,88; $p=0,014$)
A. Eitner и соавт., 2021 [31]	США (2481)	СД коррелирует с болью по KOOS (β -4,72; 95% ДИ от -7,22 до -2,23) и ЧРШ (β 0,42; 95% ДИ 0,04–0,80) после поправки на многие факторы

Примечание. ЧРШ — числовая рейтинговая шкала.

ственной связи не может быть решен в одномоментных исследованиях, поэтому мы продолжим более детальное его изучение в проспективном многоцентровом наблюдении.

Вполне вероятно, что ОА приводит к повышению риска развития СД (вследствие гиподинамии, низкоинтенсивного воспаления, лежащего в основе этого заболевания), но и СД, возможно, способствует утяжелению течения ОА за счет гипергликемии, гиперинсулинемии, метавоспаления, дисбаланса в системе половых гормонов и др. Кроме того, нельзя исключить, что данная взаимосвязь еще более усугубляется другими состояниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и МС [32]. Действительно, в нашей работе пациенты с СД значимо чаще имели ожирение, МС, АГ и ИБС, что также необходимо учитывать при проведении дальнейших исследований и статистической обработки.

Заключение. Исследование двух патологий показало, что СД 2-го типа часто встречается у пациентов с ОА (в 17,2% случаев) и ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями: большими значениями боли по ВАШ и WOMAC (суммарного индекса и его составляющих). При этом, несмотря на многолетнее изучение патогенеза этих заболеваний, молекулярные механизмы их взаимосвязи в сложной многоуровневой системе в значительной степени неясны. Гетерогенность как ОА, так и СД затрудняет проведение работ, которые смогли бы однозначно ответить на вопрос о причинах их связи. Расшифровка же данных механизмов поможет понять, насколько целесообразно внедрение в практику обследования пациентов с ОА скрининга на СД, и будет иметь существенное значение для разработки новых методов профилактики и лечения этих заболеваний.

Л И Т Е Р А Т У Р А / REFERENCES

1. Kamps A, Runhaar J, Ridder MAJ, et al. Comorbidity in incident osteoarthritis cases and matched controls using electronic health record data. *Arthritis Res Ther.* 2023 Jul 4;25(1):114. doi: 10.1186/s13075-023-03086-8.
2. Mocanu V, Timofte DV, Zara-Danceanu CM, Labusca L. Obesity, Metabolic Syndrome, and Osteoarthritis Require Integrative Understanding and Management. *Biomedicines.* 2024 Jun 6;12(6):1262. doi: 10.3390/biomedicines12061262.
3. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеярова НГ и др. Мультиморбидность при остеоартрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(3):306-313.
4. Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. Multimorbidity in osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2022;60(3):306-313. (In Russ.).
4. Yang Z, Li Y, Zhang J, et al. Exploration beyond osteoarthritis: the association and mechanism of its related comorbidities. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Apr 19;15:1352671. doi: 10.3389/fendo.2024.1352671. eCollection 2024.
5. Herrero-Beaumont G, Castro-Dominguez F, Migliore A, et al. Systemic osteoarthritis: the difficulty of categorically naming a continuous condition. *Aging Clin Exp Res.* 2024 Feb 20;36(1):45. doi: 10.1007/s40520-024-02714-w.
6. Wei G, Lu K, Umar M, et al. Risk of metabolic abnormalities in osteoarthritis: A new perspective to understand its pathological mechanisms. *Bone Res.* 2023 Dec 6;11(1):63. doi: 10.1038/s41413-023-00301-9.
7. Rios-Arce ND, Hum NR, Loots GG. Interactions Between Diabetes Mellitus and Osteoarthritis: From Animal Studies to Clinical Data. *JBM R Plus.* 2022 Apr 23;6(5):e10626. doi: 10.1002/jbm4.10626. eCollection 2022 May.
8. Xing X, Wang Y, Pan F, Cai G. Osteoarthritis and risk of type 2 diabetes: A two-sample Mendelian randomization analysis. *J Diabetes.* 2023 Nov;15(11):987-993. doi: 10.1111/1753-0407.13451. Epub 2023 Jul 31.

9. Ikram MA, Brusselle GGO, Murad SD, et al. The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. *Eur J Epidemiol*. 2017 Sep;32(9): 807-850. doi: 10.1007/s10654-017-0321-4. Epub 2017 Oct 24.
10. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: Systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015 Jun 2;1(1):e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077. eCollection 2015.
11. Williams MF, London DA, Husni EM, et al. Type 2 diabetes and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2016 Jul;30(5):944-50. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.016. Epub 2016 Mar 2.
12. Azami M, Moradkhani A, Afraie M, et al. The association between diabetes mellitus and musculoskeletal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 3;15:1320468. doi: 10.3389/fendo.2024.1320468. eCollection 2024.
13. Khor A, Ma CA, Hong C, et al. Diabetes mellitus is not a risk factor for osteoarthritis. *RMD Open*. 2020 Feb;6(1):e001030. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001030.
14. Dawson LP, Fairley J, Papandony M, et al. Is abnormal glucose tolerance or diabetes a risk factor for knee, hip, or hand osteoarthritis? A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Oct;48(2): 176-189. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.008. Epub 2018 Feb 21.
15. Kuusalo L, Felson DT, Wang N, et al. Metabolic osteoarthritis — relation of diabetes and cardiovascular disease with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Feb;29(2):230-234. doi: 10.1016/j.joca.2020.09.010. Epub 2020 Nov 27.
16. Zheng J, Huang X, Huang J, et al. Association of Diabetes Mellitus Status and Hyperglycemia With Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Mar;75(3):509-518. doi: 10.1002/acr.24872. Epub 2022 Oct 17.
17. Kendzerska T, King LK, Lipscombe L, et al. The impact of hip and knee osteoarthritis on the subsequent risk of incident diabetes: A population-based cohort study. *Diabetologia*. 2018 Nov;61(11):2290-2299. doi: 10.1007/s00125-018-4703-2.
18. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным федерального регистра сахарного диабета за период 2010—2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023; 26(2):104-123.
19. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010—2022. *Sakharnyi diabet*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)].
20. 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. eCollection 2023 Sep.
21. Reeuwijk KG, De Rooij M, Van Dijk GM, et al. Osteoarthritis of the hip or knee: Which coexisting disorders are disabling? *Clin Rheumatol*. 2010 Jul; 29(7):739-47. doi: 10.1007/s10067-010-1392-8. Epub 2010 Feb 23.
22. Стронгин ЛГ, Климова КД, Грунина ЕА и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа на выраженность суставного синдрома у больных гоноартрозом. *Проблемы Эндокринологии*. 2011;57(4):17-20.
23. [Strongin LG, Klimova KD, Grunina EA, et al. Clinical and metabolic aspects of the influence of type 2 diabetes mellitus on the manifestation of articular syndrome in patients with gonarthrosis. *Problemy Endokrinologii*. 2011;57(4):17-20. (In Russ.)].
24. Schett G, Kleyer A, Perricone C, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: Results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2013 Feb;36(2):403-9. doi: 10.2337/dc12-0924. Epub 2012 Sep 21.
25. Zullig LL, Bosworth HB, Jeffreys AS, et al. The association of comorbid conditions with patient-reported outcomes in Veterans with hip and knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Aug;34(8):1435-41. doi: 10.1007/s10067-014-2707-y. Epub 2014 Jun 12.
26. Eymard F, Parsons C, Edwards M, et al. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jun;23(6):851-9. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.013. Epub 2015 Feb 3.
27. Abourazzak EF, Talbi S, Lazrak F, et al. Does metabolic syndrome or its individual components affect pain and function in knee osteoarthritis women? *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(1):8-14. doi: 10.2174/1573397111666150522093337.
28. Трифонова ЕП, Зонина ЕВ, Сазонова ОВ. Клинико-иммунологические особенности больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. *Сибирский медицинский журнал*. 2017;(1);5-11.
29. [Trifonova EP, Zonova EV, Sazonova OV. Clinical and immunological features of patients with osteoarthritis in combination with obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2017;(1);5-11. (In Russ.)].
30. Afifi AEMA, Shaat RM, Gharbia OM et al. Osteoarthritis of knee joint in metabolic syndrome. *Clin. Rheumatol*. 2018;37:2855-2861. doi: 10.1007/s10067-018-4201-4.
31. Nielen JTH, Emans PJ, van den Beemt B, et al. Association of type 2 diabetes mellitus with self-reported knee pain and clinical knee osteoarthritis: The Maastricht Study. *Diabetes Metab*. 2018 Jun; 44(3):296-299. doi: 10.1016/j.diabet.2018.01.013. Epub 2018 Feb 3.
32. Alenazi AM, Obaidat SM, Alshehri MM, et al. Type 2 Diabetes Affects Joint Pain Severity in People with Localized Osteoarthritis: A Retrospective Study. *Pain Med*. 2020 May 1;21(5):1025-1031. doi: 10.1093/pm/pnz299.
33. Eitner A, Culvenor AG, Wirth W. Impact of diabetes mellitus on knee osteoarthritis pain and physical and mental status: Data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Apr; 73(4):540-548. doi: 10.1002/acr.24173. Epub 2021 Mar 17.
34. Shukla R, Singh S, Kamath S, et al. Interplay Between Diabetes Mellitus and the Occurrence of Osteoarthritis and Associated Conditions in Women of Menopausal Age. *Cureus*. 2024 Apr 17;16(4): e58502. doi: 10.7759/cureus.58502. eCollection 2024 Apr.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.05.2024/12.07.2024/18.07.2024

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 as part of the research work, government contract №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.

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>
 Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
 Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>
 Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>
 Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>
 Савушкина Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-8562-6077>
 Михайлов К.М. <https://orcid.org/0009-0000-1481-7749>

Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>
 Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
 Оттева Э.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2365-5734>
 Зонина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>
 Аношенкова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>
 Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Оценка эффективности гиалуроновой кислоты высокой молекулярной массы с хондроитина сульфатом при посттравматическом остеоартрите коленного сустава

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

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

Цель исследования — оценить эффективность одно- или двукратного введения препарата гиалуроновой кислоты (ГЛК) высокой молекулярной массы с хондроитина сульфатом (ХС) при посттравматическом остеоартрите (ОА) коленного сустава (КС).

Материал и методы. В исследование включен 91 пациент с посттравматическим ОА КС III стадии. Всем больным проводилось внутрисуставное (в/с) введение ГЛК высокой молекулярной массы с ХС, 36 пациентов препарат получили однократно (1-я группа) и 55 — дважды (2-я группа) со средним интервалом в 7 ± 2 дня. До начала лечения, через 2 нед, 1, 3, 6 и 12 мес после курса в/с инъекций ГЛК оценивали интенсивность боли в покое и при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), функцию по опроснику KOOS.

Результаты и обсуждение. В целом у пациентов, получивших одно- и двукратные в/с инъекции ГЛК, исходно, через 2 нед, 1, 3, 6 и 12 мес боль при движении составила $6,7 \pm 1,1$; $4,0 \pm 0,7$; $4,3 \pm 0,8$; $4,6 \pm 1,0$; $4,5 \pm 1,1$ и $5,3 \pm 0,4$ см; боль в покое — $2,7 \pm 0,6$; $1,5 \pm 0,2$; $1,8 \pm 0,2$; $2,1 \pm 0,5$; $2,2 \pm 0,3$ и $2,6 \pm 0,2$ см, а счет по KOOS — $35,9 \pm 13,6$; $43,5 \pm 13,6$; $49,2 \pm 17,6$; $57,0 \pm 12,5$; $51,5 \pm 11,7$ и $40,3 \pm 10,2$ соответственно. В 1-й группе боль при движении в те же сроки достигала $6,7 \pm 1,2$; $4,0 \pm 0,7$; $4,3 \pm 1,1$; $4,6 \pm 0,8$; $4,5 \pm 0,6$ и $5,3 \pm 1,3$ см; боль в покое — $2,7 \pm 0,5$; $1,5 \pm 0,3$; $1,8 \pm 0,4$; $2,1 \pm 0,4$; $2,2 \pm 0,6$ и $2,6 \pm 0,6$ см; счет по KOOS — $37,2 \pm 8,7$; $39,1 \pm 10,1$; $43,0 \pm 12,3$; $47,0 \pm 13,6$; $49,5 \pm 14,7$ и $35,7 \pm 12,4$ соответственно. Во 2-й группе боль при движении составила $6,1 \pm 1,5$; $3,3 \pm 0,7$; $3,6 \pm 0,6$; $3,4 \pm 0,5$; $3,7 \pm 0,4$ и $4,4 \pm 0,3$ см; боль в покое — $2,6 \pm 0,3$; $1,9 \pm 0,2$; $1,1 \pm 0,2$; $0,9 \pm 0,1$; $0,7 \pm 0,1$ и $1,7 \pm 0,3$ см; счет по KOOS — $34,7 \pm 9,4$; $47,1 \pm 11,1$; $59,3 \pm 11,5$; $61,4 \pm 12,7$; $57,2 \pm 14,3$ и $45,7 \pm 12,4$ соответственно.

Заключение. У больных с III стадией ОА КС более эффективными оказались двукратные инъекции ГЛК с ХС. Максимальное уменьшение боли и улучшение функции отмечено в первые 3 мес после проведения локальной инъекционной терапии.

Ключевые слова: остеоартрит; гиалуроновая кислота; хроническая боль.

Контакты: Валерий Евгеньевич Бялик; DoctorBjalik@yandex.ru

Для ссылки: Бялик ЕИ, Макаров МА, Нестеренко ВА, Бялик ВЕ, Каратеев АЕ, Бялик АА, Стадник ВИ. Оценка эффективности гиалуроновой кислоты высокой молекулярной массы с хондроитина сульфатом при посттравматическом остеоартрите коленного сустава. Современная ревматология. 2024;18(4):59–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-59-65

Evaluation of the efficacy of high molecular weight hyaluronic acid with chondroitin sulfate in post-traumatic knee osteoarthritis

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

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

Objective: to evaluate the efficacy of a single or double administration of a preparation of high molecular weight hyaluronic acid (HLA) with chondroitin sulfate (CS) in post-traumatic knee osteoarthritis (OA).

Material and methods. The study included 91 patients with stage III post-traumatic knee OA. All patients received intra-articular (i/a) injection of high molecular weight HLA with CS; 36 patients received the drug once (group 1) and 55 twice (group 2) with an average interval of 7 ± 2 days. Before the start of treatment and 2 weeks, 1, 3, 6 and 12 months after i/a injection of HLA, pain intensity at rest and during movement was assessed using a visual analogue scale (VAS) and function was assessed using KOOS questionnaire (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score).

Results and discussion. In general, patients receiving single and double i/a injections of HLA, pain during movement at baseline, and after 2 weeks, 1, 3, 6 and 12 months was 6.7 ± 1.1 ; 4.0 ± 0.7 ; 4.3 ± 0.8 ; 4.6 ± 1.0 ; 4.5 ± 1.1 and 5.3 ± 0.4 cm; pain at rest — 2.7 ± 0.6 ; 1.5 ± 0.2 ; 1.8 ± 0.2 ; 2.1 ± 0.5 ; 2.2 ± 0.3 and 2.6 ± 0.2 cm, and KOOS score was 35.9 ± 13.6 ; 43.5 ± 13.6 ; 49.2 ± 17.6 ; 57.0 ± 12.5 ; 51.5 ± 11.7 and 40.3 ± 10.2 , respectively. In group 1, pain during movement at the same time line reached 6.7 ± 1.2 ; 4.0 ± 0.7 ; 4.3 ± 1.1 ; 4.6 ± 0.8 ; 4.5 ± 0.6 and 5.3 ± 1.3 cm; pain at rest — 2.7 ± 0.5 ; 1.5 ± 0.3 ; 1.8 ± 0.4 ; 2.1 ± 0.4 ; 2.2 ± 0.6 and 2.6 ± 0.6 cm; KOOS score — 37.2 ± 8.7 ; 39.1 ± 10.1 ; 43.0 ± 12.3 ; 47.0 ± 13.6 ; 49.5 ± 14.7 and

35.7±12.4, respectively. In the 2nd group, pain during movement was 6.1±1.5; 3.3±0.7; 3.6±0.6; 3.4±0.5; 3.7±0.4 and 4.4±0.3 cm; pain at rest was 2.6±0.3; 1.9±0.2; 1.1±0.2; 0.9±0.1; 0.7±0.1 and 1.7±0.3 cm; KOOS score was 34.7±9.4; 47.1±11.1; 59.3±11.5; 61.4±12.7; 57.2±14.3 and 45.7±12.4, respectively.

Conclusion. In patients with stage III knee OA, double injections of HLA with HS were more effective. The maximum pain reduction and functional improvement were observed in the first 3 months after local injection therapy.

Keywords: osteoarthritis; hyaluronic acid; chronic pain.

Contact: Valery Evgenievich Bialik; DoctorBjalik@yandex.ru

For reference: Bialik EI, Makarov MA, Nesterenko VA, Bialik VE, Karateev AE, Bialik AA, Stadnik VI. Evaluation of the efficacy of high molecular weight hyaluronic acid with chondroitin sulfate in post-traumatic knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):59–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-59-65

Остеоартрит (ОА) представляет собой серьезное социальное и экономическое бремя. По статистике, в мире ОА страдает около 7% населения, или примерно 500 млн человек [1]. Распространенность ОА постоянно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни и числа лиц с ожирением, а также с последствиями травм [2]. Среди всех локализаций ОА поражение коленного сустава (КС) занимает одну из лидирующих позиций. Это во многом связано с ростом частоты травмирующих факторов, которая варьируется в зависимости от пола, возраста и провоцирующего события [3]. Травмы КС встречаются в 720–1800 случаях на 100 тыс. ежегодно [4, 5].

Для терапии ОА КС в настоящее время применяется широкий спектр фармакологических и нефармакологических методов, включая локальную инъекционную терапию (ЛИТ). В современных рекомендациях по лечению ОА основное внимание уделено фармакологическим методам, включая симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики и антидепрессанты [6]. Не секрет, что использование НПВП сопровождается развитием неблагоприятных реакций (НР), поэтому их назначают с учетом факторов риска [7]. В комплексном лечении ОА КС для снижения потребности в НПВП широко применяется ЛИТ препаратами гиалуроновой кислоты (ГлК). Сегодня существует большое число таких лекарственных средств, они различаются концентрацией, молекулярной массой, длиной молекулы и наполнением. К примеру, при ОА III стадии наибольшую эффективность демонстрируют препараты ГлК с высокой молекулярной массой [8]. Особое место среди них занимают комбинированные составы. Один из них содержит ГлК в сочетании с хондроитина сульфатом (ХС). Как и другие средства данной группы, он обладает способностью облегчать скольжение суставных поверхностей, снижая трение между ними, стимулирует синтез протеогликанов, а также обеспечивает более выраженное уменьшение концентрации провоспалительных медиаторов за счет наличия молекул ХС [9–13]. Преимуществом препаратов ГлК с высокой молекулярной массой по сравнению с аналогами, имеющими низкую и среднюю молекулярную массу, является удобство применения, так как на курс лечения рекомендуется всего одно введение препарата.

Многочисленные научные исследования, систематические обзоры и метаанализы демонстрируют различные результаты применения препаратов ГлК при ОА. Так, на

ранних стадиях ОА КС практически все препараты ГлК эффективны, но данные об их действии на поздних стадиях весьма противоречивы и нет единого мнения о целесообразности такой терапии [14–20]. Самым эффективным способом лечения на поздних стадиях является тотальное эндопротезирование КС. Однако часть из этих больных имеет коморбидную патологию и даже абсолютные противопоказания к хирургическому лечению, другие психологически не готовы к операции из-за опасения различных послеоперационных осложнений.

Цель исследования — оценка эффективности однократного и двукратного внутрисуставного (в/с) введения препарата ГлК высокой молекулярной массы в комбинации с ХС (Гиалуром CS)¹ у пациентов с посттравматическим ОА КС III стадии, и показаниями к эндопротезированию КС. Эффективность терапии оценивалась по выраженности уменьшения боли и улучшения функции сустава.

Материал и методы. В исследование включены пациенты с посттравматическим ОА КС III стадии, которым проводилось амбулаторное лечение в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с мая 2022 г. по октябрь 2023 г. Решение о проведении ЛИТ принималось лечащими врачами в соответствии с особенностями клинического случая. Исследуемую группу составил 91 пациент (64 женщины и 27 мужчин, средний возраст — 64,7±12,9 года). Из них 36 пациентам (1-я группа) выполнено однократное, а 55 (2-я группа) — двукратное введение ГлК высокой молекулярной массы (3%, 3 мл, 3000 кДа) с ХС (Гиалуром CS) со средним интервалом 7±2 дня.

Динамику боли в покое и при движении оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см), где 0 — отсутствие боли, а 10 — максимально выраженная боль. Функциональные показатели КС определяли с помощью опросника для оценки повреждения КС и исхода ОА (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS), позволяющего регистрировать боль, функцию КС в повседневной деятельности, во время отдыха, занятий спортом и изменение качества жизни. Данные о результатах лечения были получены при осмотре пациентов и заполнении опросников в клинике НИИР им. В.А. Насоновой через 2 нед, 1, 3, 6 и 12 мес после курса ЛИТ.

Критериями включения в исследование являлись: интенсивность боли в КС по ВАШ >4 см на фоне базисной терапии ОА (SYSADOA, НПВП); диагноз посттравматического ОА КС, рентгенологические признаки ОА КС III стадии по классификации Kellgren–Lawrence.

¹«Ромфарм Компании» (Румыния).

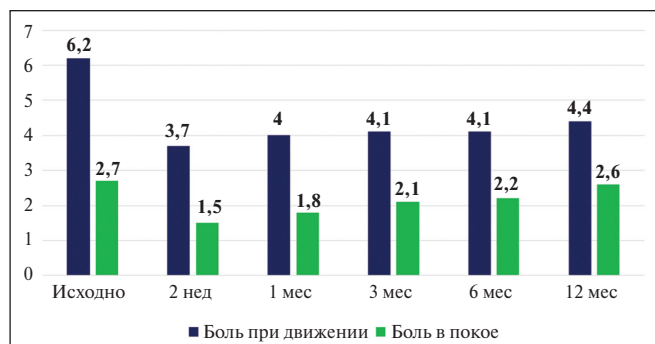


Рис. 1. Динамика боли при движении и в покое по ВАШ у пациентов с посттравматическим ОА КС, см

Fig. 1. Dynamics of pain during movement and at rest according to VAS in patients with post-traumatic knee OA, cm

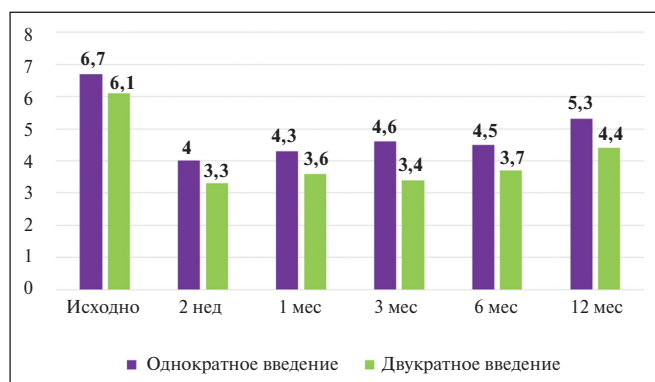


Рис. 3. Динамика боли при движении по ВАШ после однократного и двукратного введения высокомолекулярной ГлК с ХС у пациентов с посттравматическим ОА КС, см

Fig. 3. Dynamics of pain during movement according to VAS after a single or double injection of high molecular weight HLA with CS in patients with post-traumatic knee OA, cm

Критерии исключения: клинические симптомы синовита КС; предшествующее введение в КС глюкокортикоидов и других препаратов менее чем за 6 мес до настоящего исследования; кожное заболевание в области предполагаемой инъекции; вторичный ОА на фоне инфекционного артрита, системных заболеваний соединительной ткани, генетических и метаболических заболеваний; боль в КС, вызванная другими причинами (синдром Зудека, внутрисуставная опухоль, виллонодулярный синовит).

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 12 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Исследование выполнено в рамках научной темы «Факторы, определяющие развитие хронической боли и ранней стадии посттравматического ОА после повреждения КС». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им В.А. Насоновой (протокол заседания №23 от 23.11.2022). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. В целом у всех пациентов после ЛИТ высокомолекулярной ГлК с ХС отмечено существенное и быстрое снижение боли при движении уже через 2 нед. Наиболее

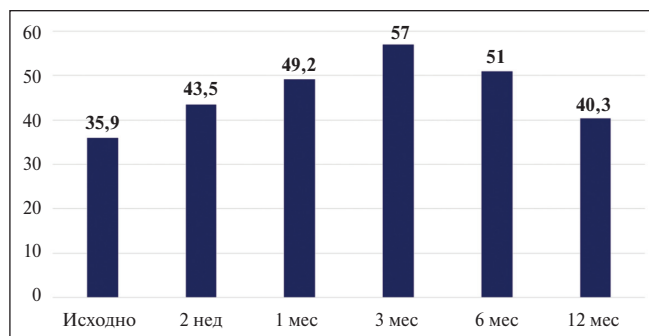


Рис. 2. Динамика счета по KOOS у пациентов с посттравматическим ОА КС

Fig. 2. Dynamics of KOOS score in patients with post-traumatic knee OA

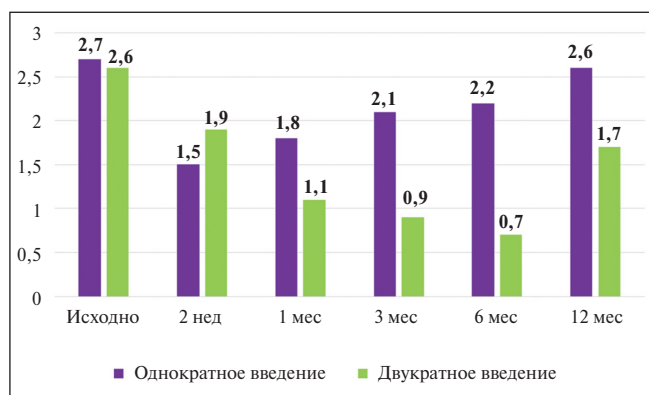


Рис. 4. Динамика боли в покое по ВАШ после однократного и двукратного введения высокомолекулярной ГлК с ХС у пациентов с посттравматическим ОА КС, см

Fig. 4. Dynamics of pain at rest according to VAS after single or double injection of high molecular weight HLA with CS in patients with post-traumatic knee OA, cm

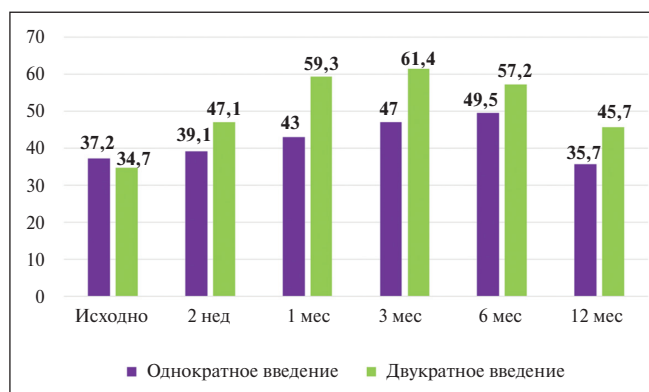


Рис. 5. Динамика счета по KOOS после однократного и двукратного введения высокомолекулярной ГлК с ХС у пациентов с посттравматическим ОА КС

Fig. 5. Dynamics of KOOS score after single or double injection of high molecular weight HLA with CS in patients with post-traumatic knee OA

выраженное уменьшение боли при движении и в покое наблюдалось через 2 нед и через 1 мес после проведения курса

ЛИТ ГлК с ХС (рис. 1). Однако через 6 и 12 мес интенсивность боли увеличивалась. Функциональное состояние КС по KOOS начинало улучшаться также со 2-й недели наблюдения, и к 3 мес терапии выявлена максимальная положительная динамика (рис. 2). Через 6 мес функция КС постепенно ухудшалась, но оставалась приемлемой, а через 1 год она практически достигала исходного уровня.

Соответствующие показатели в разных группах несколько различались. Максимальное снижение интенсивности боли при движении отмечалось у больных обеих групп уже через 2 нед после курса ЛИТ. Так в 1-й группе в эти сроки боль при движении снизилась на 40,3%, а во 2-й — на 46%. В 1-й группе боль при движении начинала увеличиваться уже через 1 мес и через 12 мес была лишь на 20,9% меньше исходной. Во 2-й группе после максимального снижения боли при движении через 2 нед стойкий эффект наблюдался в течение 3 мес. Незначительное усиление боли отмечено через 6 мес, и через 1 год уровень боли был на 27,9% ниже исходного (рис. 3). При оценке боли в покое в 1-й группе максимальное ее снижение зарегистрировано через 2 нед после курса ЛИТ. Этот эффект сохранялся в течение 1 мес, а затем интенсивность боли постепенно нарастала и через 12 мес практически возвращалась к исходному уровню (в среднем $2,6 \pm 0,6$ см через 12 мес по сравнению $2,7 \pm 0,5$ см исходно). Во 2-й группе отмечалось стойкое снижение интенсивности боли в покое в течение 6 мес с незначительным ее усилением к 12-му месяцу наблюдения (рис. 4). При оценке функционального статуса КС в 1-й группе исходно счет по KOOS составлял $37,2 \pm 8,7$, а во 2-й — $34,7 \pm 10,4$. Максимальное улучшение функции КС в 1-й группе с увеличением счета по KOOS в среднем до $49,5 \pm 14,7$ (на 33%) наблюдалось через 6 мес после ЛИТ, однако через 12 мес функциональный статус оказался несколько хуже исходного (уменьшение на 4,1%). Во 2-й группе максимальный счет по KOOS зарегистрирован уже через 3 мес после ЛИТ ($61,4 \pm 12,7$), что соответствовало увеличению на 43,5% по сравнению с исходным значением. Хороший функциональный статус также зафиксирован через 6 мес после ЛИТ. Через 12 мес счет по KOOS был выше на 24,1% по отношению к исходному (рис. 5).

Положительный ответ на ЛИТ отмечался в обеих группах, однако во 2-й группе он был значительно более стойким.

Никто из пациентов не сообщал о серьезных НР после проведения ЛИТ высокомолекулярной ГлК с ХС. В 1-й группе в первые полгода после окончания исследования тотальное эндопротезирование КС выполнено 16 (44,4%) пациентам, во 2-й группе — 6 (10,9%).

Клиническое наблюдение

Больной Н., 54 лет, в 2001 г. обратился к травматологу после перенесенной спортивной травмы с жалобами на боль 3–4 см по ВАШ и скованность в обоих КС. После выполнения рентгенографии диагностирован двусторонний ОА КС I стадии. Назначена терапия SYSADOA, содержащими глюкозамин и ХС, в суммарной дозе 1000 мг/сут в течение 4 мес. Курс лечения обеспечил практически полное купирование боли и скованности в обоих КС. До 2011 г. пациент самостоятельно периодически

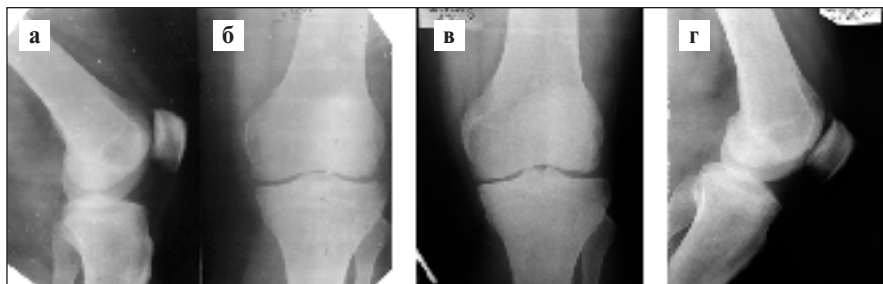


Рис. 6. Рентгенограммы левого (а, б) и правого (в, г) КС (2011 г.)
Fig. 6. X-ray images of the left (a) and right (b, c) knees (year 2011)



Рис. 7. Рентгенограммы правого (а, б) и левого (в, г) КС (2016 г.)
Fig. 7. X-ray images of the right (a, b) and left (c, d) knees (year 2016)

(1 раз в 2 года) использовал указанные препараты при возникновении боли и скованности в КС. Важно отметить, что в 2011 г. индекс массы тела (ИМТ) у пациента составлял $42,37 \text{ кг/м}^2$ при росте 185 см и массе тела 145 кг. В 2011 г. он повторно обратился к травматологу в связи с прогрессированием боли и скованности в обоих КС до 4–5 см по ВАШ. При рентгенографии КС выявлена II стадия ОА (рис. 6, а–г). Помимо препаратов, содержащих глюкозамин и ХС, пациенту была рекомендована ЛИТ с препаратами ГлК однократно в оба КС. После ЛИТ (однократная инъекция 1 раз в год) и перорального приема SYSADOA анальгетический эффект сохранялся до начала 2016 г., когда возникло обострение с увеличением интенсивности боли до 6–7 см по ВАШ, усилением скованности в КС. Проведена контрольная рентгенография КС (рис. 7, а–г). По данным динамического наблюдения отмечено прогрессирование ОА КС. При профилактическом обследовании, которое пациент проходил в этот период, выявлены повышение уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина, а также артериальная гипертензия. Рекомендованы гипогликемические, гипотензивные препараты,



Рис. 8. Рентгенограммы правого (а, б) и левого (в, г) КС (2023 г.)
Fig. 8. X-rays of the right (a, b) and left (c, d) knees (year 2023)



Рис. 9. Рентгенограммы левого КС (а, б; февраль 2024 г.)
Fig. 9. X-ray images of the left knee (a, b; February 2024)

снижение веса, прием НПВП курсом и при боли, двукратное введение в оба КС ГлК высокой молекулярной массы с ХС (Гиалуром CS) с интервалом в 7 дней 1 раз в год.

После ЛИТ обоих КС пациент отмечал высокий терапевтический эффект со снижением боли по ВАШ до 1 см, при этом он продолжал придерживаться назначенного лечения.

К концу 2016 г. ИМТ составлял уже 29,51 кг/м² (потеря веса — 44 кг). Учитывая высокую эффективность ЛИТ, курсовое введение препарата ГлК с ХС проводили 1 раз в год. В периоды обострения, когда интенсивность боли по ВАШ достигала 4—5 см, больному назначали курсовой прием НПВП с хорошим результатом (уменьшение боли до 1—2 см).

С конца 2016 г. и по 2023 г. на фоне ЛИТ и поддерживающей терапии пациент имел возможность вести активный образ жизни. Однако в начале 2023 г. боль усилилась, периодически возникало заклинивание в правом и левом КС, прием НПВП снижал интенсивность боли лишь на 1—2 см по ВАШ по сравнению с исходным ее значением в 7—8 см. Проведенный курс ЛИТ с использованием ГлК высокой молекулярной массы с ХС не позволил уменьшить интенсивность боли до уровня 2022 г. (1—2 см по ВАШ). Была выполнена рентгенография обоих КС (рис. 8, а—г). Учитывая наличие боли высокой интенсивности, не купирующейся консервативной терапией, наличие сгибательно-разгибательной контрактуры правого и левого КС, рентгенологическую картину ОА КС III стадии с варусной деформацией, больному было предложено хирургическое лечение — тотальное эндопротезирование КС. В период ожидания операции и предоперационной подготовки был назначен курсовой прием НПВП и SYSADOA.

На момент госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой в феврале 2024 г. пациент отмечал низкую эффективность НПВП и SYSADOA. В стационаре сохранялась боль в КС на уровне 8 см по ВАШ в левом и 6 см в правом КС. Выполнено тотальное эндопротезирование левого КС (рис. 9, а, б). В период пребывания в стационаре в контралатеральный сустав введен препарат ГлК с ХС дважды с интервалом в 5 дней для профилактики прогрессирования боли. В раннем послеоперационном периоде проводилась антикоагулянтная, антибактериальная и анальгетическая терапия, реабилитационное лечение. После купирования острой послеоперационной боли и прекращения анальгетической терапии интенсивность боли в неоперированном правом КС составляла 2—3 см по ВАШ (исходно 6—7 см). Операция на правом КС планируется после прохождения курса реабилитации для оперированного левого КС при неэффективности консервативной терапии.

Данный клинический пример демонстрирует высокий потенциал комплексного консервативного лечения и ЛИТ, которые позволяли компенсировать негативные проявления ОА КС на протяжении 23 лет после начала заболевания.

Обсуждение. Полученные нами данные демонстрируют эффективное снижение боли в КС при движении и в покое, а также уменьшение функциональной недостаточности КС, причем на длительный срок, на фоне ЛИТ ГлК с ХС. Хотя максимальный эффект отмечается в первые 2 нед после ЛИТ, у большинства пациентов достигнутое улучшение сохранялось через 1 и 3 мес. Во 2-й группе оцениваемые показатели после достижения минимальных значений наблюдались на протяжении 3—6 мес. В нашем исследовании большое значение имела кратность введения ГлК с ХС (Гиалуром CS). Двукратное введение давало более значимый и пролонгированный положительный результат. Эффективность ГлК при различной кратности ее введения изучали также Т. Blaine и соавт. [21]. В этом исследовании 660 пациентов получили по 5 еженедельных инъекций ГлК (1-я группа), 3 инъекции ГлК и 2 плацебо (ПЛ; 2-я группа), 5 инъекций ПЛ (3-я группа). Изучаемая группа была неоднородна и включала больных с

ОА плечевого сустава, адгезивным капсулитом и синдромом сдавления ротатора плеча (ССРП). Согласно полученным данным, 3 и 5 инъекций ГЛК показали заметное (хотя и небольшое) отличие от ПЛ по уменьшению интенсивности боли после 6 мес наблюдения: она снизилась на 30,9; 27,8 и 23,6 мм ($p < 0,05$) соответственно. Однако отличие оказалось статистически значимым лишь у пациентов с ОА, а у лиц с патологией мягких тканей (ССРП и адгезивный капсулит) динамика этого показателя была незначимой. Интересные данные при сравнении ГЛК различной молекулярной массы и кратности введения были получены нами ранее в крупном исследовании, посвященном оценке эффективности ГЛК с ХС при ОА КС [22]. В этой работе наблюдались 160 пациентов с посттравматическим ОА КС I–III стадии. Все пациенты были разделены на четыре группы: в 1-й группе дважды вводилась низкомолекулярная ГЛК ($n=80$), во 2-й – трижды среднемолекулярная ГЛК ($n=20$), в 3-й – дважды высокомолекулярная ГЛК ($n=30$) и в 4-й – дважды ГЛК с ХС ($n=30$). Эффективность разных препаратов ГЛК у пациентов с I стадией ОА КС была сопоставима. При II стадии улучшение через 1 мес после курса ЛИТ ГЛК отмечено в 53,9% случаев. В группах низкомолекулярной, среднемолекулярной ГЛК и ГЛК с ХС эффект лечения сохранялся в течение 3 мес, а в группе высокомолекулярной ГЛК после 1 мес эффект существенно снижался. Через 3 мес после окончания курса ЛИТ лучшие показатели эффективности зарегистрированы после введения ГЛК с ХС ($p < 0,05$).

Высокий терапевтический потенциал ГЛК подтверждает работа Е.А. Таскиной и соавт. [23], в которой оценивалась

эффективности ГЛК с ХС у 79 пациентов с достоверным диагнозом ОА КС II–III стадии по Kellgren–Lawrence. Средний возраст больных составил $60,3 \pm 8,7$ года. Препарат ГЛК с ХС (Гиалуром CS) вводился в полость сустава однократно. Статистически значимое снижение интенсивности боли и улучшение функции по WOMAC отмечалось уже через 1 нед после введения, эффект сохранялся в течение 6 мес наблюдения. Ни у кого из больных этой группы не отмечалось НР.

Однако далеко не все работы демонстрируют высокую эффективность препаратов ГЛК при ОА КС [14, 20, 24, 25]. Это диктует необходимость проведения широкомасштабных исследований для определения роли ГЛК в лечении ОА КС.

Заключение

- ЛИТ препаратом ГЛК с ХС (Гиалуром CS) является эффективным и безопасным средством в комплексной терапии больных с посттравматическим ОА КС III стадии.
- Двукратное введение ГЛК с ХС с интервалом в 7 дней имеет более высокую эффективность по сравнению с однократным введением и обеспечивает достаточное уменьшение боли и улучшение функции КС на срок до 6 мес при поздних стадиях ОА КС.
- Больным ОА КС III стадии в составе комплексного консервативного лечения показана ЛИТ (2 курса в год с двукратным введением ГЛК с ХС).
- При выраженном снижении эффективности комплексного консервативного лечения необходимо хирургическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Загородний НВ и др. Разработка верифицированной шкалы риска остеоартрита на основе кросс-секционного исследования клинико-анамнестических параметров и фармакологического анамнеза пациентов. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023;16(1):70–79. [Torshin IYu, Lila AM, Zagorodniy NV, et al. Development of a verified osteoarthritis risk scale based on a cross-sectional study of clinical and anamnestic parameters and pharmacological anamnesis of patients. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2023;16(1):70–79. (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 240 с. [Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 240 p.].
3. Whittaker JL, Culvenor AG, Juhl CB, et al. OPTIKNEE 2022: consensus recommendations to optimise knee health after traumatic knee injury to prevent osteoarthritis. *Br J Sports Med*. 2022 Dec;56(24):1393–1405. doi: 10.1136/bjsports-2022-106299. Epub 2022 Nov 15.
4. Peat G, Bergknut C, Frobell R, et al. Population-wide incidence estimates for soft tissue knee injuries presenting to healthcare in southern Sweden: data from the Skene Healthcare Register. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jul 31;16(4):R162. doi: 10.1186/ar4678.
5. Alexandrescu R, O'Brien SJ, Lecky FE. A review of injury epidemiology in the UK and Europe: some methodological considerations in constructing rates. *BMC Public Health*. 2009 Jul 10;9:226. doi: 10.1186/1471-2458-9-226.
6. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):701–12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012. Epub 2013 Dec 4.
7. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines “Rational use of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
8. Wu YZ, Huang HT, Ho CJ, et al. Molecular Weight of Hyaluronic Acid Has Major Influence on Its Efficacy and Safety for Viscosupplementation in Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cartilage*. 2021 Dec;13(1_suppl):169S–184S. doi: 10.1177/19476035211021903. Epub 2021 Jun 10.
9. Knudson W, Loeser RF. CD44 and integrin matrix receptors participate in cartilage homeostasis. *Cell Mol Life Sci*. 2002 Jan;59(1):36–44. doi: 10.1007/s00018-002-8403-0.
10. Smith MM, Cake MA, Ghosh P, et al. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Aug;47(8):1172–8. doi: 10.1093/rheumatology/ken219. Epub 2008 Jun 19.
11. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):946–50.
12. Хабаров ВН, Бойков ПЯ, Колосов ВА, Иванов ПЛ. Гиалуронат в артрологии. Комплексы гиалуроновой кислоты с низкомолекулярными биорегуляторами – новая страница в лечении суставных патологий. Москва: Адвансед солюшнз; 2014. 208 с.

- [Khabarov VN, Boikov PYa, Kolosov VA, Ivanov PL. Hyaluronan in arthrology. Hyaluronic acid complexes with low molecular weight bioregulators — a new page in the treatment of articular pathologies. Moscow: Advansed so-lyushnz; 2014. 208 p.].
13. Waller KA, Zhang LX, Fleming BC, Jay GD. Preventing friction-induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F 20. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1473-80. doi: 10.3899/jrheum.111427. Epub 2012 Jun 1.
14. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.
15. Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs*. 2012 Aug 1;26(4):257-68. doi: 10.2165/11632580-000000000-00000.
16. Bruyere O, Burlet N, Delmas PD, et al. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Dec 16;9:165. doi: 10.1186/1471-2474-9-165.
17. Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Feb;455:113-22. doi: 10.1097/BLO.0b013e31802f5421.
18. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intraarticular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis — meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Jun;19(6):611-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014. Epub 2011 Apr 9.
19. 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.
20. Pai SK, Allgar V, Giannoudis PV. Are intra-articular injections of Hylan G-F 20 efficacious in painful osteoarthritis of the knee? A systematic review & meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014 Aug;68(8):1041-7. doi: 10.1111/ijcp.12430. Epub 2014 May 5.
21. Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 May;90(5):970-9. doi: 10.2106/JBJS.F.01116.
22. Бялик ВЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии остеоартрита коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):560-569.
- [Bialik VE, Makarov MA, Bialik EI, et al. Comparison of the Effectiveness of Hyaluronic Acid Preparations with Different Molecular Weights and in Combination with Chondroitin Sulfate Depending on the Stage of Osteoarthritis of the Knee Joint. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(5):560-569. (In Russ.)].
23. Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Шаропова ЕП и др. Оценка эффективности и безопасности гиалурома CS у пациентов с остеоартритом коленных суставов (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2018;56(приложение 2):77.
- [Taskina EA, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Evaluation of efficacy and safety of hyaluroime CS in patients with knee osteoarthritis (preliminary data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(S2):77. (In Russ.)].
24. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intraarticular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis — meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Jun;19(6):611-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014. Epub 2011 Apr 9.
25. Vannabouathong C, Bhandari M, Bedi A, et al. Nonoperative Treatments for Knee Osteoarthritis. *JBJS Rev*. 2018 Jul;6(7):e5. doi: 10.2106/JBJS.RVW.17.00167.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.05.2024/10.07.2024/17.07.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-0009 (государственное задание №1021062512064-0).

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 budget funds for the implementation of the state task, topic FURS-2022-0009 (state task №1021062512064-0).

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.

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

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

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

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

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

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

Стадник В.И. <https://orcid.org/0000-0003-4406-0841>

Сывороточный кальпротектин при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

Воркель Е.Н.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}, Нурбаева К.С.^{1,2}, Черкасова М.В.¹,
Тарасова Г.М.¹, Егорова О.Н.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

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

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

Ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системные васкулиты (АНЦА-СВ) — группа редких и потенциально тяжелых системных заболеваний. Поиск надежных методов оценки активности АНЦА-СВ остается актуальным. Среди показателей активации нейтрофильного звена, появившихся в клинической практике, выделяют уровень сывороточного кальпротектина (КЛП), который может быть маркером для мониторинга активности васкулита и выявления пациентов с риском рецидива заболевания.

Цель исследования — оценить уровень сывороточного КЛП у пациентов с АНЦА-СВ.

Материал и методы. В исследуемую группу включено 64 пациента (37 — с гранулематозом с полиангиитом, 11 — с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом и 16 — с микроскопическим полиангиитом) в возрасте 18 лет и старше с достоверным диагнозом АНЦА-СВ. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц. Для определения активности АНЦА-СВ использовали индекс BVAS; высокая активность соответствовала значению BVAS >3. Повреждение оценивали с помощью индекса VDI. В зависимости от активности АНЦА-СВ больные были разделены на две группы: с высокой (1-я группа, n=33) и низкой (2-я группа, n=31) активностью. Кроме общепринятых показателей, у всех пациентов с АНЦА-СВ и здоровых доноров исследовали уровень сывороточного КЛП.

Результаты и обсуждение. Были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) концентрации КЛП у пациентов с АНЦА-СВ в 1-й и 2-й группах. Отмечена значимая корреляция уровня КЛП с количеством лейкоцитов, нейтрофилов, отношением нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), системным индексом воспаления (SII). Содержание КЛП в крови при АНЦА-СВ было связано с уровнем креатинина и не ассоциировалось со скоростью клубочковой фильтрации и мочевым осадком. Хотя уровень КЛП зависел от активности заболевания, он не коррелировал с острофазовыми показателями, включая СОЭ и концентрацию СРБ.

Заключение. Уровень сывороточного КЛП значимо выше у пациентов с активным АНЦА-СВ и связан с индексами воспаления NLR и SII, что позволяет рассматривать возможность использования данного показателя для оценки активности заболевания.

Ключевые слова: васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; активность; кальпротектин; маркеры воспаления; нейтрофилы.

Контакты: Татьяна Магомедовна Решетняк; reshetnyak.tatjana@yandex.ru

Для ссылки: Воркель ЕН, Решетняк ТМ, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Тарасова ГМ, Егорова ОН, Ли́ла АМ. Сывороточный кальпротектин при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Современная ревматология. 2024;18(4):66–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-66-73

Serum calprotectin in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies Vorkel E.N.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Nurbaeva K.S.^{1,2}, Cherkasova M.V.¹, Tarasova G.M.¹, Egorova O.N.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis (ANCA-SV) is a group of rare and potentially severe systemic diseases. The search for reliable methods to assess ANCA-SV activity remains relevant. Among the indicators of neutrophil activation that have emerged in clinical practice, the level of serum calprotectin (CLP) stands out, which can be a marker for monitoring vasculitis activity and identifying patients at risk of disease relapse.

Objective: to determine serum CLP levels in patients with ANCA-SV.

Material and methods. The study group comprised 64 patients (37 with granulomatosis with polyangiitis, 11 with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and 16 with microscopic polyangiitis) aged 18 years and older with a confirmed diagnosis of ANCA-SV. The control group consisted of 30 healthy individuals. ANCA-SV activity was determined using the BVAS index; high activity corresponded to a BVAS value of >3.

Damage was assessed using the VDI index. Depending on ANCA-SV activity, patients were divided into two groups: high activity group (group 1, $n=33$) and low activity group (group 2, $n=31$). In addition to the generally accepted indicators, serum CLP levels were assessed in all patients with ANCA-SV and healthy donors.

Results and discussion. Statistically significant differences ($p<0.001$) were found in CLP levels in patients with ANCA-SV in groups 1 and 2. A significant correlation was found between CLP concentration and leukocyte count, neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and systemic inflammatory index (SII). Blood CLP levels in ANCA-SV were associated with creatinine levels and not with glomerular filtration rate and urinary sediment. Although CLP concentration depended on disease activity, it did not correlate with acute phase indicators, including ESR and CRP concentration.

Conclusion. Serum CLP concentration is significantly higher in patients with active ANCA-SV and is related to NLR and SII inflammatory indices, so we consider the possibility of using this indicator to assess disease activity.

Keywords: vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies; activity; calprotectin; inflammatory markers; neutrophils.

Contact: Tatyana Magomedalieva Reshetnyak; reshetnyak.tatjana@yandex.ru

For reference: Vorkel EN, Reshetnyak TM, Nurbayeva KS, Cherkasova MV, Tarasova GM, Egorova ON, Lila AM. Serum calprotectin in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):66–73.

DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-66-73

Ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системные васкулиты (АНЦА-СВ) — группа редких и потенциально тяжелых системных заболеваний, характеризующихся некротизирующим васкулитом мелких сосудов с аутоантителами, направленными против компонентов цитоплазмы нейтрофилов — протеиназы 3 (PR3) и миелопероксидазы (МПО) [1, 2]. К АНЦА-СВ относятся гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [3], при которых наблюдаются полиорганное поражение и фатальный прогноз в отсутствие своевременного адекватного лечения.

Оценка активности, а также прогнозирование рецидивов и осложнений у пациентов с АНЦА-СВ остается сложной задачей. Ценность АНЦА как диагностических маркеров не вызывает сомнений, однако их роль как маркера активности и рецидива заболевания остается спорной [4]. АНЦА обнаруживаются в крови даже в период полной клинической ремиссии и необязательно выявляются при рецидиве АНЦА-СВ, несмотря на высокую активность васкулита [5]. Маркеры воспаления, такие как СРБ и СОЭ, широко используемые в клинической практике, обладают низкой чувствительностью для мониторинга активности заболевания [4]. Таким образом, в связи с ключевым значением ранней диагностики и своевременного начала адекватного лечения важной задачей является поиск надежных методов оценки активности АНЦА-СВ до развития необратимых повреждений органов.

Считается, что основная роль в патогенезе АНЦА-СВ принадлежит гиперактивации нейтрофилов [1, 6]. Эти заболевания можно рассматривать как модель болезни, связанной с дисфункцией нейтрофилов. Со времен И.И. Мечникова нейтрофильная реакция считается универсальным признаком воспаления. В середине прошлого столетия появилось большое число методов для измерения параметров, характеризующих функцию нейтрофильных гранулоцитов [7]. Среди показателей активации нейтрофильного звена, применяемых в клинической практике, можно выделить уровень сывороточного кальпротектина (КЛП). Он принадлежит к семейству белков S100 (S100A8/A9 и S100A12), высвобождаемых активированными нейтрофилами и моноцитами во время воспаления, играет ключевую роль во врожденном иммунитете [8]. КЛП является хорошим системным индикатором локального вос-

паления при хронических воспалительных процессах, связанных с нейтрофилами [9, 10]. При АНЦА-СВ фагоциты высвобождают этот белок после их взаимодействия с активированным воспаленным эндотелием [11]. КЛП усиливает воспаление за счет активации Toll-подобного рецептора 4 и рецептора конечных продуктов гликирования белков (Receptor for Advanced Glycation End Products, RAGE) [12]. Показаны повышение уровня циркулирующего КЛП и его экспрессия на поверхности нейтрофилов и моноцитов у пациентов с АНЦА-СВ, имеющих высокую активность заболевания [13–17]. Кроме того, уровень КЛП не нормализуется и во время ремиссии [12, 16, 18], что может свидетельствовать о сохранении субклинического воспаления. В одном из исследований в биоптате почки наблюдалась инфильтрация клубочков КЛП-положительными лейкоцитами у пациентов с активным АНЦА-СВ [13]. Степень воспаления клубочков была тесно связана с выраженностью экспрессии КЛП, что подтверждает его роль в качестве медиатора воспаления при этом заболевании. Результаты некоторых исследований позволяют предположить, что сывороточный КЛП является прогностическим биомаркером последующего ухудшения функции почек и рецидивов у пациентов с ремиссией или низкой активностью АНЦА-СВ [15, 16]. Эти характеристики делают КЛП потенциально важным медиатором сосудистого воспаления и повреждения тканей при АНЦА-СВ. Сывороточный КЛП представляет интерес для мониторинга активности васкулита и выявления пациентов с риском рецидива заболевания во время поддерживающего лечения.

Цель исследования — оценить уровень сывороточного КЛП у пациентов с АНЦА-СВ.

Материал и методы

Характеристика пациентов. В проспективное одномоментное исследование включено 64 пациента (37 — с ГПА, 11 — с ЭГПА, 16 — с МПА) с достоверным диагнозом АНЦА-СВ, среди которых преобладали женщины ($n=44$, 69%). В качестве здорового контроля обследовано 30 доноров (22 женщины и 8 мужчин). Медиана возраста больных составила 53 [39, 5; 63] года, лиц контрольной группы — 30 [25; 37] лет. Ни у одного из пациентов на момент включения в исследование не было активных инфекционных болезней,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов с АНЦА-СВ
Table 1. Characteristics of patients with ANCA-SV

Показатель	ГПА (n=37)	ЭГПА (n=11)	МПА (n=16)	Всего (n=64)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	52 [36; 60]	53 [42; 66]	57 [43; 65,5]	53 [39,5; 63]	0,3
Пол, мужчины/женщины, n	13/24	5/6	2/14	20/44	>0,05
Возраст дебюта заболевания, годы, [25-й; 75-й перцентили]	49 [33,5; 56]	51 [37; 65]	51 [37,5; 64]	51 [35; 59]	0,6
Длительность заболевания, мес, [25-й; 75-й перцентили]	23,5 [15; 55,5]	22 [15; 50]	43,5 [18,5; 64]	29 [16; 53]	0,45

злокачественных новообразований и других аутоиммунных заболеваний, которые также могли повышать уровень КЛП.

Письменное информированное добровольное согласие получено от всех участников до включения в исследование. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой; протокол №11 от 26.09.2023).

Диагноз АНЦА-СВ соответствовал критериям ACR (American College of Rheumatology) и/или классификации, принятой на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [3], классификационным критериям ГПА и ЭГПА, предложенным ACR в 1990 г. [19, 20], а также критериям ACR/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. [21–23]. Диагноз был подтвержден при морфологическом исследовании более чем у трети больных (37,5%). Для определения активности АНЦА-СВ использовали общепринятый международный Бирмингемский индекс активности заболевания (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS, версия 3) [24]. Высокая активность АНЦА-СВ соответствовала значению BVAS >3 баллов. Повреждение оценивали с помощью индекса VDI (Vasculitis Damage Index) [25]. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с АНЦА-СВ на момент включения в исследование представлена в табл. 1 и на рис. 1. Во всех группах АНЦА-СВ преобладали женщины (см. табл. 1). Больные не различались по возрасту дебюта и длительности заболевания. Поражение кожи и нервной системы при ЭГПА отмечалось значительно чаще, чем при ГПА. Вовлечение почек при МПА выявлялось значительно чаще (в 100% случаев), чем при ГПА (46%) и ЭГПА (36%). ГПА было свойственно повреждение органа зрения, которое наблюдалось почти у половины больных. Вовлечение верхних дыхательных путей имело у подавляющего большинства больных ГПА (97%) и ЭГПА (82%) и у значительно меньшей части пациентов с МПА (44%; см. рис. 1).

АНЦА к PR3 значимо чаще обнаруживали при ГПА.

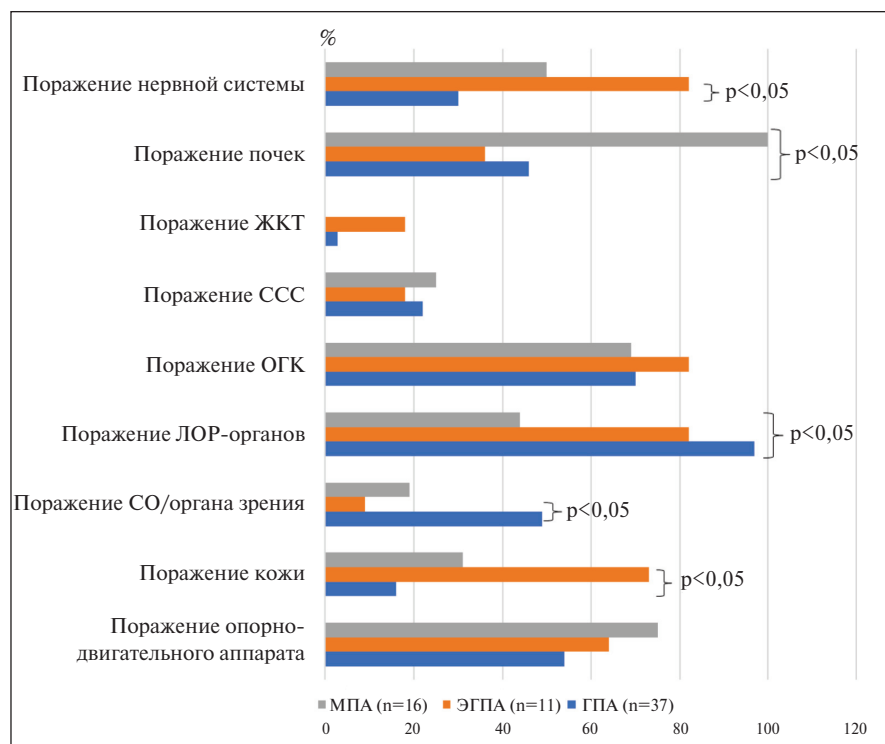


Рис. 1. Клиническая характеристика пациентов с АНЦА-СВ. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; CCC – сердечно-сосудистая система; ОГК – органы грудной клетки; СО – слизистая оболочка

Fig. 1. Clinical characteristics of patients with ANCA-SV. ЖКТ – gastrointestinal tract; CCC – cardiovascular system; ОГК – chest organs; СО – mucosa

Антитела к МПО были более специфичны для МПА и ЭГПА. Значения BVAS и VDI в этих группах пациентов существенно не различались (табл. 2).

В терапии АНЦА-СВ также не выявлено значимых различий (табл. 3).

Лабораторные методы. Обследование проводили на базе НИИР им. В.А. Насоновой. Использовали общепринятые методы, согласно стандартам, кроме того, у пациентов и здоровых доноров в общем анализе крови определяли нейтрофильную реактивность (neutrophil reactivity, NEUT-RI), нейтрофильную гранулярность (neutrophil granularity, NEUT-GI), уровень незрелых гранулоцитов (immature granulocytes, IG) с помощью автоматического гематологического анализатора XN 1000 (Sysmex, Япония). СОЭ оценивали по Вестергрену (норма ≤20 мм/ч). Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) рассчитывали по

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Лабораторные показатели у пациентов с АНЦА-SV
Table 2. Laboratory parameters in patients with ANCA-SV

Показатель	ГПА (n=37), 1	ЭГПА (n=11), 2	МПА (n=16), 3	Всего (n=64)	p
АНЦА-ПРЗ, n, %	25 (68)	1 (9)	4 (25)	30 (47)	p ₁₋₂ =0,002 p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,59
АНЦА-МПО, n, %	4 (11)	7 (64)	11 (69)	22 (34,4)	p ₁₋₂ =0,0011 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,89
АНЦА-позитивные (без определенной специфичности), n, %	2 (5)	0	1 (6)	3 (4,6)	p ₁₋₂ =0,94 p ₁₋₃ =0,6 p ₂₋₃ =0,85
АНЦА-негативные, n, %	6 (16)	3 (27)	0	9 (14)	p ₁₋₂ =0,7 p ₁₋₃ =0,22 p ₂₋₃ =0,11
BVAS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [0; 7]	3 [0; 9]	3 [0; 8,5]	4 [0; 7,5]	p>0,05
VDI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 3]	1 [0; 3]	1,5 [0; 3,5]	2 [0; 3]	p>0,05

Таблица 3. Лекарственная терапия у пациентов с АНЦА-SV на момент включения в исследование, n (%)
Table 3. Drug therapy in patients with ANCA-SV at enrolment in the study, n (%)

Показатель	ГПА (n=37), 1	ЭГПА (n=11), 2	МПА (n=16), 3	Всего (n=64)	p
ГК	35 (94,6)	9 (82)	15 (94)	59 (92)	p ₁₋₂ =0,47 p ₁₋₃ =0,6 p ₂₋₃ =0,73
ЦФ	1 (2,7)	0	2 (12,5)	3 (4,7)	p ₁₋₂ =0,51 p ₁₋₃ =0,44 p ₂₋₃ =0,64
ММФ	9 (24,3)	1 (9)	4 (25)	14 (22)	p ₁₋₂ =0,5 p ₁₋₃ =0,77 p ₂₋₃ =0,59
МТ	3 (8)	2 (18)	0	5 (7,8)	p ₁₋₂ =0,69 p ₁₋₃ =0,6 p ₂₋₃ =0,37
АЗА	3 (8)	3 (27)	2 (12,5)	8 (12,5)	p ₁₋₂ =0,24 p ₁₋₃ =0,99 p ₂₋₃ =0,64
РТМ	17 (46)	6 (54,5)	10 (62,5)	33 (52)	p ₁₋₂ =0,87 p ₁₋₃ =0,42 p ₂₋₃ =0,99
Без терапии	1 (2,7)	1 (9)	1 (6,25)	3 (4,7)	p ₁₋₂ =0,94 p ₁₋₃ =0,87 p ₂₋₃ =0,64

Примечание. Здесь и в табл. 5: ГК — глюкокортикоиды; ЦФ — циклофосфамид; ММФ — микофенолата мофетил; МТ — метотрексат; АЗА — азатиоприн; РТМ — ритуксимаб.

формуле: абсолютное число нейтрофилов/абсолютное число лимфоцитов. Системный иммуновоспалительный индекс (systemic immune-inflammation index, SII) вычисляли по формуле: абсолютное число нейтрофилов × абсолютное число тромбоцитов/абсолютное число лимфоцитов.

Для определения КЛП у больных АНЦА-SV и здоровых доноров использовали набор реагентов Bulhamann Laboratoris AG (Швейцария). У пациентов с АНЦА-SV исследовали уровень СРБ в сыворотке крови (норма ≤5 мг/л) с помощью высокочувствительного иммунофелометрического метода на автоматическом анализаторе Siemens (Германия). Специ-

фичность АНЦА (наличие антител к ПРЗ или МПО) изучали с помощью иммуноферментного анализа. Всем пациентам проводилось стандартное исследование биохимических показателей крови.

Статистические методы. Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Числовые данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$; минимальное-максимальное значение) или как медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й пер-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

центили]) при ненормальном распределении. Категориальные значения выражены в процентах. При оценке независимых групп использовался тест Шапиро–Уилка, который позволяет установить, является ли распределение переменных нормальным. Сравнение количественных данных двух групп проводили с помощью Т-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни. Для сравнения двух и более групп применяли тест Краскела–Уоллиса для параметров, распределение которых отличалось от нормального. Корреляционный анализ выполняли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критерий χ^2 с поправкой Йейтса использовался для

Таблица 4. Параметры воспаления в исследуемых группах, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 4. Inflammatory parameters in the study groups, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	АНЦА-СВ (n=64)	Контрольная группа (n=30)	p
КЛП, мкг/мл	3,66 [2,67; 7,6]	2,9 [2,18; 3,93]	0,078
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	9,05 [6,9; 11,8]	5,65 [4,8; 7]	<0,001
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	5,56 [3,5; 7,6]	3,06 [2,7; 3,89]	<0,001
NLR	2,3 [1,5; 3,6]	1,74 [1,41; 2]	0,0078
SII	714,7 [440,4; 1051]	414,97 [293,9; 503,8]	<0,001
NEUT-RI, FI	44,1 [42,3; 45,4]	42,5 [41,3; 44,6]	0,069
NEUT-GI, SI	153,5 [151,8; 156,4]	149,8 [149,1; 152]	<0,001
IG, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,05 [0,03; 0,11]	0,01 [0,01; 0,02]	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 6: FI – интенсивность флюоресценции; SI – интенсивность рассеивания.

Таблица 5. Характеристика пациентов и лекарственная терапия в зависимости от активности АНЦА-СВ
Table 5. Characteristics of patients and drug therapy depending on ANCA-SV activity

Показатель	Активная форма АНЦА-СВ (n=33)	Неактивная форма АНЦА-СВ (n=31)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54 [36; 63]	52 [41; 63]	0,95
Пол, мужчины/женщины, n	14/19	6/25	0,085
Возраст дебюта заболевания, годы, [25-й; 75-й перцентили]	51,5 [34,5; 61,5]	50 [36; 57]	0,83
Длительность заболевания, мес, [25-й; 75-й перцентили]	18 [5,5; 50,5]	42 [10; 63]	0,012
АНЦА-ПР3, n (%)	18 (55)	12 (39)	0,3
АНЦА-МПО, n (%)	11 (33)	11 (35)	0,9
АНЦА-позитивность (без определенной специфичности), n (%)	2 (6)	1 (3)	0,96
АНЦА-негативные, n (%)	2 (6)	7 (23)	0,12
BVAS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [6; 12]	0 [0; 1]	<0,001
VDI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 3]	3 [1; 4]	0,0036
Терапия на момент включения, n (%):			
ГК	29 (88)	30 (97)	0,39
ЦФ	3 (9)	0	0,26
ММФ	4 (12)	10 (32)	0,1
МТ	3 (9)	2 (6,5)	0,94
АЗА	4 (12)	4 (13)	0,9
РТМ	7 (21)	26 (84)	<0,001
не проводилась	2 (6)	1 (3)	0,96

оценки категориальных данных. 95-й перцентиль контрольной группы (здоровые лица) применялся для определения порогового значения для высоких уровней КЛП. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Уровень КЛП в крови у пациентов с АНЦА-СВ. Уровень КЛП по 95-му перцентилю у 30 здоровых доноров составил 7,17 мкг/мл, более высокая концентрация считалась повышенной. В зависимости от полученного значения больные с АНЦА-СВ были разделены на две группы. В 1-ю группу включено 19 пациентов с уровнем КЛП $> 7,17$ мкг/мл; во 2-ю группу – 45 пациентов с уровнем КЛП

$< 7,17$ мкг/мл. При ГПА уровень КЛП $> 7,17$ мкг/мл выявлен у 12 (32%) больных, при ЭГПА – у 2 (18%), при МПА – у 5 (31%). При сравнении фенотипов АНЦА-СВ не обнаружено статистически значимых различий в содержании КЛП. Это позволяет предположить, что активация нейтрофилов происходит при сходных уровнях. Лабораторные показатели и клинические проявления у больные с нормальным и повышенным уровнем КЛП были практически идентичными.

Уровень КЛП в крови у больных АНЦА-СВ и здоровых доноров значимо не различался ($p = 0,078$) и не зависел от пола и возраста ($p = 0,4$, $r = 0,107$), длительности заболевания ($p = 0,8$, $r = 0,03$) и специфичности АНЦА ($p = 0,63$). При АНЦА-

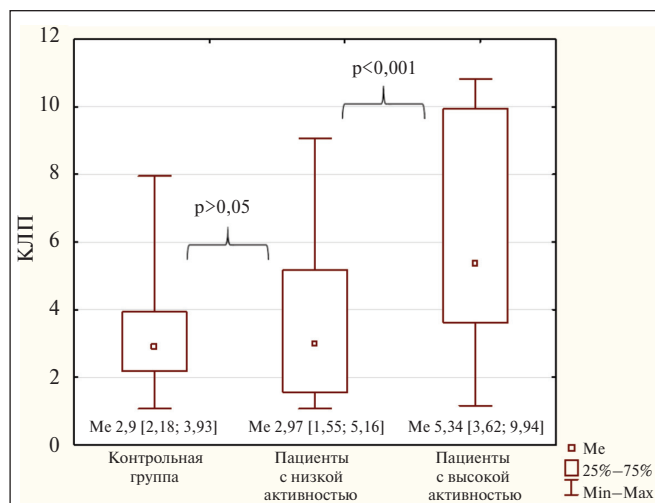


Рис. 2. Уровень КЛП у пациентов с АНЦА-СВ и в контрольной группе. Высокая активность АНЦА-СВ – BVAS >3, низкая активность – BVAS ≤3

Fig. 2. CLP levels in patients with ANCA-SV and in the control group. High activity of ANCA-SV – BVAS >3, low activity – BVAS ≤3

СВ наблюдались статистически значимо более высокие уровни лейкоцитов, нейтрофилов, IG, NLR, SII, NEUT-GI по сравнению с таковыми в контрольной группе (табл. 4).

Наблюдалась корреляция между уровнем КЛП в крови и общим количеством лейкоцитов ($r=0,34$; $p=0,006$), нейтрофилов ($p=0,004$, $r=0,36$), NLR ($p=0,004$, $r=0,35$), SII ($p=0,007$, $r=0,33$). Уровень КЛП в крови при АНЦА-СВ коррелировал также с концентрацией креатинина ($p=0,026$, $r=0,28$), но связи со скоростью клубочковой фильтрации –

СКФ ($p=0,51$, $r=-0,085$), мочевым осадком и острофазовыми показателями, включая СОЭ и СРБ ($p=0,17$, $r=0,17$ и $p=0,056$, $r=0,254$ соответственно), не выявлено.

Уровень КЛП в крови, активность и индекс повреждения.

Индексы активности и повреждения в группах пациентов с АНЦА-СВ представлены в табл. 2. Активная форма АНЦА-СВ (BVAS >3) зарегистрирована у 33 (52%) пациентов (табл. 5). Пациенты с высокой и низкой активностью АНЦА-СВ были сопоставимы по возрасту и полу. Больные с активным течением имели значимо меньшую продолжительность заболевания. Клинические проявления на всем протяжении болезни были сопоставимы в двух группах. Индекс повреждения (VDI) был значимо выше в группе с низкой активностью заболевания. Пациенты с «неактивной» формой АНЦА-СВ значимо чаще получали РТМ (см. табл. 5).

Концентрация КЛП при активном течении АНЦА-СВ была значимо выше, чем при низкой активности ($p<0,001$; рис. 2). При этом 40% пациентов с высокой активностью васкулита имели высокий уровень КЛП ($>7,17$ мкг/мл). Концентрация КЛП у больных с низкой активностью АНЦА-СВ и здоровых доноров была сопоставимой (см. рис. 2).

У больных с активной формой АНЦА-СВ выявлены статистически значимо более высокие уровни IG, СОЭ и СРБ, чем у пациентов с низкой активностью (табл. 6).

Обсуждение. Нейтрофилы играют ключевую роль в повреждении эндотелия сосудов при АНЦА-СВ [6]. АНЦА направлены против аутоантигенов нейтрофилов, вызывая дегрануляцию и высвобождение цитокинов и молекул, повреждающих эндотелий [16, 26]. КЛП, высвобождающийся из нейтрофилов, показал многообещающий результат в качестве биомаркера при некоторых аутоиммунных заболеваниях [9, 10], в том числе и при АНЦА-СВ [13–17, 27]. Неспособность подавить активность сывороточного КЛП была предиктором

Таблица 6. Лабораторные показатели в зависимости от активности АНЦА-СВ

Table 6. Laboratory parameters in relation to ANCA-SV activity

Показатель	Активная форма АНЦА-СВ (n=33)	Неактивная форма АНЦА-СВ (n=31)	p
КЛП, мкг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,34 [3,62; 9,94]	2,97 [1,55; 5,16]	<0,001
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,2 [6,9; 12,1]	8,5 [7,1; 9,9]	0,12
Нейтрофилы, $\cdot 10^9$ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [3,98; 7,72]	5,08 [3,42; 6,9]	0,22
Лимфоциты, $\cdot 10^9$ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,06 [1,45; 2,63]	2,4 [1,9; 3,01]	0,18
NLR, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,6 [1,8; 3,6]	1,8 [1,5; 3,3]	0,18
SII, Ме [25-й; 75-й перцентили]	852,8 [548,1; 1144,3]	625,3 [399,6; 934,3]	0,97
NEUT-RI, FI, $M \pm \sigma$	45,04 $\pm$ 3,2	43,1 $\pm$ 2,2	0,1
NEUT-GI, SI, $M \pm \sigma$	154,9 $\pm$ 3,5	153 $\pm$ 4,7	0,28
IG, $\cdot 10^9$ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,11 [0,025; 0,195]	0,04 [0,03; 0,05]	0,0445
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,1 [1,6; 29,4]	1,85 [1,0; 5,1]	0,025
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30 [16; 48]	16 [6; 20]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	85 [71; 113]	81,4 [74; 99]	0,46
СКФ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	78 [53; 95]	70,5 [60,5; 99,5]	0,95

Примечание. СКФ определена по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м².

рецидива заболевания в когорте пациентов с острым АНЦА-СВ, позитивных по антителам к PR3, получавших РТМ [27]. Целью нашего исследования была оценка уровня сывороточного КЛП при АНЦА-СВ и его связи с нейтрофильными параметрами и маркерами воспаления. Результаты анализа подтвердили целесообразность определения нейтрофильных показателей воспаления при АНЦА-СВ, при которых наблюдались значимо более высокие уровни лейкоцитов, нейтрофилов, IG, NLR, SII, NEUT-GI по сравнению с таковыми в контрольной группе, что согласуется с данными литературы [28, 29]. Это подчеркивает ключевую роль нейтрофильного звена в патогенезе АНЦА-СВ.

В настоящем исследовании впервые изучена связь КЛП с показателями нейтрофильных гранулоцитов. Выявлена значительная корреляция с параметрами воспаления — количеством лейкоцитов, нейтрофилов, NLR, SII. Действительно, результаты ранее проведенного исследования [30] показывают, что при васкулите, ассоциированном с АНЦА-МПО, КЛП в области повреждения тканей привлекает больше АНЦА-активированных нейтрофилов, тем самым усиливая воспалительную реакцию. КЛП может повышать хемотаксис и миграцию нейтрофилов, что также увеличивает тяжесть заболевания. Вместе с тем, поскольку АНЦА являются активаторами нейтрофилов, можно предположить, что АНЦА-активированные нейтрофилы служат важными источниками КЛП и могут обуславливать повышение его содержания в сыворотке крови при АНЦА-СВ. В экспериментах *in vitro* было продемонстрировано, что IgG, содержащий АНЦА-МПО, способен опосредовать дозозависимую стимуляцию высвобождения КЛП нейтрофилами [30].

В нескольких исследованиях оценивался сывороточный уровень КЛП как перспективный биомаркер активности при АНЦА-СВ и выявлено его повышение в острой фазе заболевания [13–17, 30]. Выраженная экспрессия этого белка нейтрофилами и макрофагами отмечалась в областях некротизирующего экстракапиллярного повреждения [13]. Напротив, при хроническом воспалительном поражении (т. е. в склеротических клубочках), а также в нормальных клубочках почек экспрессии КЛП не наблюдалось [13]. В настоящей работе уровень КЛП при высокой активности заболевания также был выше, чем при низкой ($p < 0,001$). Повышение уровня КЛП отмечалось у 40% пациентов с высокой активностью васкулита. В некоторых исследованиях показано, что у больных в стадии клинической ремиссии уровень КЛП оставался повышенным [13, 16, 18], что может быть обусловлено сохранением субклинической активности заболевания

и скрытым (низкоинтенсивным) воспалением сосудов при системных васкулитах. Мы не выявили подобной взаимосвязи, в отличие от X. Bai и соавт. [30]. Возможно, это объясняется тем, что нашим пациентам проводилась иммуносупрессивная терапия, которая могла повлиять на результат определения КЛП. Полагаем, что дальнейший мониторинг этого показателя в динамике может оказаться перспективным.

В противоположность СРБ, классическому острофазовому белку, вырабатываемому печенью, КЛП высвобождается локально в очаге воспаления, поэтому является хорошим системным индикатором локального воспаления при хронических воспалительных процессах, связанных с нейтрофилами [9, 10]. Наши данные согласуются с результатами L. Martinez Valenzuela и соавт [16], которые показали связь данного маркера с активностью заболевания, но не с уровнем СРБ и СОЭ. Отсутствие корреляции с маркерами воспаления, может быть обусловлено неспецифичностью этих параметров.

Кроме того, КЛП представляет интерес в качестве биомаркера органоспецифического поражения у пациентов с АНЦА-СВ. В некоторых работах сывороточный КЛП рассматривался как потенциальный биомаркер почечного прогноза при АНЦА-СВ [15, 16]. Важно отметить, что в нашем исследовании уровень КЛП при АНЦА-СВ коррелировал с концентрацией креатинина, но не был связан с СКФ и мочевым осадком, что отмечали и другие авторы [16, 18]. Это позволяет использовать данный биомаркер у больных АНЦА-СВ с нарушением функции почек. Повышение уровня КЛП в крови пациентов с АНЦА-СВ в течение первых 6 мес после начала поддерживающей терапии сопряжено с высоким риском снижения функции почек [15].

Кроме того, было показано, что изменение уровня КЛП после установления диагноза является прогностическим фактором рецидива [27]. Повышение содержания КЛП в сыворотке крови через 2 или 6 мес по сравнению с исходным уровнем у пациентов с активным PR3-АНЦА, получающих индукционную терапию ЦФ или РТМ, ассоциировалось с более высоким риском рецидива в течение 18 мес наблюдения, тогда как исходные значения КЛП не указывали на возможность последующего рецидива [27].

Заключение. Результаты исследования сывороточного КЛП при АНЦА-СВ свидетельствуют о том, что его концентрация была значимо выше у пациентов с активным АНЦА-СВ и коррелировала с индексами воспаления NLR и SII, что указывает на возможность использования КЛП для оценки активности заболевания. Поэтому представляется актуальным дальнейшее изучение динамики уровня КЛП в крови и моче у больных АНЦА-СВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Aug;6(1):71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y.
2. Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):13–21. [Beketova TV. Diagnostic algorithm for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Tерапевтический архив*. 2018;90(5):13–21. (In Russ.).]
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1–11. doi: 10.1002/art.37715.
4. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis — a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan;51(1):100–9. doi: 10.1093/rheumatology/ker280.
5. Wiik A. Clinical and pathophysiological significance of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in vasculitis syndromes. *Mod Rheumatol*. 2009;19(6):590–9. doi: 10.1007/s10165-009-0219-4.
6. Walulik A, Lysak K, B aszkiewicz M, et al. The Role of Neutrophils in ANCA-Associated Vasculitis: The Pathogenic Role and Diagnostic Utility of Autoantibodies. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 7;24(24):17217. doi: 10.3390/ijms242417217.
7. Базарный ВВ. Возможности автоматизированного анализа крови в оценке нейтрофильных гранулоцитов (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагно-*

- стика. 2023;68(11):686-693.
[Bazarnyi VV. Possibilities of automated cell blood count procedures in the evaluation of neutrophil granulocytes (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023;68(11):686-693. (In Russ.)].
8. Nacken W, Roth J, Sorg C, Kerkhoff C. S100A9/S100A8: Myeloid representatives of the S100 protein family as prominent players in innate immunity. *Microsc Res Tech*. 2003 Apr 15;60(6):569-80. doi: 10.1002/jemt.10299.
9. Romand X, Bernady C, Nguyen MVC, et al. Systemic calprotectin and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2019 Nov;86(6):691-698. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.003.
10. Manfredi M, van Hoovels L, Benucci M, et al. Circulating Calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2023 May;22(5):103295. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103295.
11. Frosch M, Strey A, Vogl T, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Mar;43(3):628-37. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<628::AID-ANR20>3.0.CO;2-X.
12. Viemann D, Barczyk K, Vogl T, et al. MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and -independent cell death program. *Blood*. 2007 Mar 15;109(6):2453-60. doi: 10.1182/blood-2006-08-040444.
13. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, et al. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2013 Jun;83(6):1150-8. doi: 10.1038/ki.2013.2.
14. Anton-Pampols P, Martinez Valenzuela L, et al. Combining neutrophil and macrophage biomarkers to detect active disease in ANCA vasculitis: a combinatory model of calprotectin and urine CD163. *Clin Kidney J*. 2022 Dec 7;16(4):693-700. doi: 10.1093/ckj/sfac257.
15. Romand X, Paclet MH, Chuong MV, et al. Serum calprotectin and renal function decline in ANCA-associated vasculitides: a post hoc analysis of MAINRITSAN trial. *RMD Open*. 2023 Oct;9(4):e003477. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003477.
16. Martinez Valenzuela L, Draibe J, Quero Ramos M, et al. Calprotectin as a smoldering activity detection tool and renal prognosis biomarker in ANCA associated vasculitis. *PLoS One*. 2018 Oct 22;13(10):e0205982. doi: 10.1371/journal.pone.0205982.
17. Van Hoovels L, Bossuyt X. Serum calprotectin as promising diagnostic aid in predicting relapse in proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *J Lab Precis Med*. 2017;2:10. doi: 10.21037/jlpm.2017.03.04.
18. Michailidou D, Duvvuri B, Kuley R, et al. Neutrophil activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis and large-vessel vasculitis. *Arthritis Res Ther*. 2022 Jun 29;24(1):160. doi: 10.1186/s13075-022-02849-z.
19. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1101-7. doi: 10.1002/art.1780330807.
20. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1094-100. doi: 10.1002/art.1780330806.
21. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for Rheumatology classification criteria for Rheumatology classification criteria for polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):315-320. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795.
22. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):309-314. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794.
23. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):321-326. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221796.
24. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1827-32. doi: 10.1136/ard.2008.101279.
25. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997 Feb;40(2):371-80. doi: 10.1002/art.1780400222.
26. Thieblemont N, Wright HL, Edwards SW, Witko-Sarsat V. Human neutrophils in autoimmunity. *Semin Immunol*. 2016 Apr;28(2):159-73. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.004.
27. Pepper RJ, Draibe JB, Caplin B, et al. Association of Serum Calprotectin (S100A8/A9) Level with Disease Relapse in Proteinase 3-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):185-193. doi: 10.1002/art.39814.
28. Liu C. Detection of serum interleukin-18 level and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and its clinical significance. *Open Life Sci*. 2024 Feb 5;19(1):20220823. doi: 10.1515/biol-2022-0823.
29. Lee LE, Pyo JY, Ahn SS, et al. Systemic inflammation response index predicts all-cause mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Int Urol Nephrol*. 2021 Aug;53(8):1631-1638. doi: 10.1007/s11255-020-02777-4.
30. Bai X, Xu PC, Chen T, et al. The potential pathogenic roles of S100A8/A9 and S100A12 in patients with MPO-ANCA-positive vasculitis. *BMC Immunol*. 2022 Sep 10;23(1):42. doi: 10.1186/s12865-022-00513-4.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
04.04.2024/14.06.2024/17.06.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

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

Воркель Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>
Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>
Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>
Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>
Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Многофункциональный белок нуклеобиндин 1 как маркер поражения сосудов при системной красной волчанке

Михайлина А.О.¹, Костарева О.С.¹, Асеева Е.А.², Глухова С.И.², Ли́ла А.М.^{2,3}, Тищенко С.В.¹

¹ФГБУН «Институт белка» Российской академии наук, Пущино; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 142290 Московская область, Пущино, ул. Институтская, 4; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Поиск новых биомаркеров для ранней диагностики системной красной волчанки (СКВ) является актуальной задачей.

Цель исследования — сравнительное изучение концентрации консервативного белка нуклеобиндина 1 (NUCB1) в сыворотке крови пациентов с СКВ и здоровых доноров и оценка корреляции уровня NUCB1 с клиническими и серологическими проявлениями заболевания.

Материал и методы. В исследование включены 21 пациент с СКВ, соответствовавший критериям SLICC, и 23 здоровых донора. Для оценки активности СКВ использовался индекс SLEDAI-2K. Оценку повреждения органов проводили по индексу повреждения SLICC. У всех пациентов исследовали стандартные лабораторные маркеры СКВ. Концентрацию NUCB1 определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. В группе СКВ было 20 женщин и 1 мужчина (медиана возраста — 33 [27; 40] года, длительности болезни — 5 [3; 10] лет), преимущественно с высокой активностью заболевания (медиана SLEDAI-2K — 8,5 [6,0; 14,0]). Поражение почек выявлено в 52% случаев (нефрит), суставов — в 67% (артрит), сосудов — в 33%, кожи — в 67%, перикардит — в 29%, гематологические нарушения — в 71%, антинуклеарный фактор — в 76% и антитела к двуспиральной ДНК — в 71%.

В сыворотке крови пациентов с СКВ определялось увеличение среднего уровня NUCB1 до 3881 нг/мл по сравнению таковым в группе контроля (2766 нг/мл; $p=0,048$). Выявлены корреляции концентрации NUCB1 с поражением сосудов ($r=0,653$; $p<0,05$) и перикардитом ($r=-0,490$; $p<0,05$).

Заключение. Повышенный уровень NUCB1 в сыворотке крови пациентов с СКВ может свидетельствовать об участии этого белка в аутоиммунных и апоптотических процессах. Выявленная корреляция уровня NUCB1 с поражением сосудов и перикардитом является основой для дальнейших исследований участия этого белка в развитии различных заболеваний, в том числе СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; NUCB1; апоптоз эндотелиальных клеток; поражение сосудов; перикардит.

Контакты: Ольга Сергеевна Костарева; kostareva@vega.protres.ru

Для ссылки: Михайлина АО, Костарева ОС, Асеева ЕА, Глухова СИ, Ли́ла АМ, Тищенко СВ. Многофункциональный белок нуклеобиндин 1 как маркер поражения сосудов при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2024;18(4):74–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-74-79

Multifunctional protein nucleobindin 1 as a marker of vascular damage in systemic lupus erythematosus

Mikhailina A.O.¹, Kostareva O.S.¹, Aseeva E.A.², Glukhova S.I.², Lila A.M.^{2,3}, Tishchenko S.V.¹

¹Institute of Protein Research of the Russian Academy of Science, Pushchino; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹4, Institutskaya Street, Pushchino 142290, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The search for new biomarkers for the early diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) is a crucial task.

Objective: a comparative study of concentrations of conservative protein nucleobindin 1 (NUCB1) in the blood serum of patients with SLE and healthy donors and assessment of correlation of NUCB1 level with clinical and serological manifestations of the disease.

Material and methods. The study included 21 patients with SLE who fulfilled SLICC criteria and 23 healthy donors. SLEDAI-2K index was used to assess SLE activity. Organ damage was assessed using SLICC damage index. Standard laboratory markers of SLE were analyzed in all patients. Concentration of NUCB1 in blood serum was determined using the enzyme immunoassay method.

Results and discussion. The group of SLE patients included 20 women and 1 man (median age 33 [27; 40] years, disease duration 5 [3; 10] years), mainly with high disease activity (median SLEDAI-2K 8.5 [6.0; 14.0]). Kidney involvement was found in 52% of cases (nephritis), involvement of joints — in 67% (arthritis), vessels — in 33%, skin — in 67%, pericarditis — in 29%, hematological abnormalities — in 71%, anti-nuclear factor — in 76% and antibodies against double-stranded DNA — in 71%.

An increase in the mean NUCB1 level to 3881 ng/ml was found in the blood serum of SLE patients compared to the control group (2766 ng/ml; $p=0.048$). Correlations of NUCB1 levels with vascular damage ($r=0.653$; $p<0.05$) and pericarditis ($r=-0.490$; $p<0.05$) were found.

Conclusion. Elevated NUCB1 levels in the blood serum of SLE patients may indicate involvement of this protein in autoimmune and apoptotic processes. The observed correlation of NUCB1 levels with vascular affection and pericarditis is the basis for further studies on the involvement of this protein in the development of various diseases, including SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; NUCB1; endothelial cell apoptosis; vascular damage; pericarditis

Contact: Olga Sergeevna Kostareva; kostareva@vega.protres.ru

For reference: Mikhailina AO, Kostareva OS, Aseeva EA, Glukhova SI, Lila AM, Tishchenko SV. Multifunctional protein nucleobindin 1 as a marker of vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4): 74–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-74-79

Системная красная волчанка (СКВ) — системное ауто-иммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Этиология СКВ до сих пор неясна, и лечение направлено на снижение активности заболевания. В настоящее время достигнут значительный прогресс в увеличении выживаемости пациентов с СКВ [2]. Тем не менее существует потребность в более эффективной ранней диагностике СКВ и ведется активный поиск ее новых биомаркеров [3, 4].

Нуклеобиндин 1 (NUCB1) — консервативный Ca^{2+} -связывающий эукариотический белок, вовлеченный во множество процессов в организме, таких как ответ на стресс, иммунный ответ, гомеостаз кальция [5, 6]. NUCB1 образует функциональный димер и состоит из нескольких доменов: сигнального пептида, ДНК-связывающего домена, Са-связывающего домена и «лейциновой застежки» [7]. Этот белок был впервые обнаружен как фактор роста и дифференцировки В-клеток в культуре клеток KLM1-7 (клетки селезенки мышей линии MRL/l, у которых развивается СКВ-подобное заболевание). Было показано, что NUCB1 способен взаимодействовать с общей ДНК, выделенной из этой культуры клеток [8]. Систематические инъекции NUCB1 приводят к развитию у модельных линий мышей (MRL/lpr и MRL/n) СКВ-подобного заболевания (появление аутоантител к одно- и двцепочечной ДНК) [9]. Мутантная форма NUCB1, лишенная предположительных участков взаимодействия с ДНК (ДНК-связывающий домен, или «лейциновая застежка»), не стимулирует появления антител к ДНК [10]. Также показано, что уровень NUCB1 в сыворотке крови мышей линии MRL/lpr, используемой в качестве модели для изучения СКВ, гораздо выше, чем в сыворотке крови нормальных мышей (MRL/n) [11]. Эти данные позволяют предположить, что ДНК-связывающая активность NUCB1 играет роль индуктора аутоиммунных реакций. Кроме того, известно, что белок является фактором транскрипции и участвует в эпителиально-мезенхимальном переходе [12].

Недавно нами установлено, что данный белок проявляет РНК-связывающую и РНК-плавящую активность [13]. По-

скольку NUCB1 обладает высоким сродством к микроРНК (это — малые некодирующие молекулы РНК длиной 18–25 нуклеотидов, в среднем — 22, участвующие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов путем РНК-интерференции), которые ассоциированы с развитием СКВ, можно предположить его участие в сети регуляторных процессов, приводящих к развитию этого тяжелого аутоиммунного заболевания.

Работ, посвященных изучению уровня NUCB1 при разных заболеваниях, крайне мало. В основном проводилось сравнение изменения уровня антител к этому белку при различных опухолевых образованиях и в неизмененных клетках и тканях [5, 14–16]. Изменения уровня NUCB1 при аутоиммунных заболеваниях человека не изучались.

Цель исследования — сравнительный анализ концентрации NUCB1 в сыворотке крови пациентов с СКВ и здоровых доноров и оценка корреляции уровня NUCB1 с клиническими и серологическими проявлениями заболевания.

Материал и методы. В исследование включен 21 пациент с СКВ, соответствовавший критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [17]: 20 женщин и 1 мужчина, медиана возраста — 33 [27; 40] года, длительности болезни — 5 [3; 10] лет, с высокой активностью болезни (медиана Systemic Lupus Erythromatosus Disease Activity Index в модификации 2K — SLEDAI-2K — 8,5 [6,0; 14,0]). Больные наблюдались в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

У всех пациентов оценивали активность заболевания по индексу SLEDAI-2K [18], необратимые повреждения органов с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC/ACR (American College of Rheumatology) [19]. До включения в исследование и в процессе наблюдения оценивали сопутствующую терапию, выполняли стандартные лабораторные исследования, в том числе общий анализ крови и мочи, определение иммунологических маркеров СКВ: антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), антинуклеарного фактора на клетках Hep2 (АНФ-Hep2), С3- и С4-компонентов комплемента, антител к Sm (анти-Sm) — к U1-, U2-, U4-рибонуклеопротеинам.

Уровень NUCB1 изучали с помощью метода вестерн-блоттинга с использованием поликлональных антител, специфичных к NUCB1 человека, которые очищали и наносили на смолу Protein A Sepharose. Полученную смолу инкубировали с сывороткой крови. Связавшийся с носителем (антителами) образец смывали и разделяли с помощью электрофореза в денатурирующих условиях (полиакриламидный гель с добавлением додецилсульфата натрия). Далее белки переносили на мембрану PVDF (PolyVinylidene DiFluoride) и определяли присутствие NUCB1 с помощью специфичных антител к NUCB1 и вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой.

За отсутствие активности СКВ принимали значение SLEDAI-2K, равное 0, за низкую степень активности — 1–5, среднюю — 6–10, высокую — 11–19 и очень высокую — >20 [18].

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно, с достоверным диагнозом СКВ.

Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей патологии (инфекции, злокачественные новообразования) или беременности, участие в других клинических исследованиях.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой и проводилось на основании договора о сотрудничестве между ФГБУН «Институт белка» Российской академии наук и НИИР им. В.А. Насоновой от 26.01.2018.

Характеристика пациентов представлена в таблице.

Контрольная группа была представлена 23 здоровыми добровольцами, сопоставимыми по возрасту и полу (медиана возраста — 32 [26; 39] года, 96,0% женщин; $p > 0,05$ в обоих случаях), не имевшими ревматических, онкологических и инфекционных заболеваний.

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Переменные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Значимость различий между двумя несвязанными группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Взаимосвязь признаков определяли с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [20].

Результаты. Концентрация NUCB1 у пациентов с СКВ была выше, чем в группе контроля ($p = 0,048$): медиана уровня NUCB1 — 3881 [2182; 6218] и 2766 [1074; 3973] нг/мл соответственно. Значение, соответствующее 25-му перцентилю, в группе пациентов с СКВ (2182 нг/мл) оказалось чуть ниже, чем медиана уровня NUCB1 в контрольной группе (2766 нг/мл). Медиана уровня NUCB1 в группе пациентов с СКВ

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=21) Clinical characteristics of patients included in the study (n=21)

Показатель	Значение
Пол, мужчины/женщины, n	20/1
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	33 [27; 40]
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 10]
Степень активности СКВ, n (%):	
I — средняя (SLEDAI 2K 6–10)	3 (14)
II — высокая (SLEDAI 2K 11–19)	11 (53)
III — очень высокая (SLEDAI 2K >20)	7 (33)
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [6,0; 14,0]
Проявления СКВ, n (%):	
нефрит	11 (52)
артрит	14 (67)
перикардит	6 (29)
поражение кожи	14 (67)
поражение сосудов	7 (33)
гематологические нарушения	15 (71)
Иммунологические нарушения, n (%):	
АНФ+	16 (76)
анти-дсДНК+	15 (71)
анти-Sm+	5 (24)
гипокомплементия	15 (71)
Терапия на момент включения, n (%):	
ГК	19 (90)
ГКХ	13 (62)
цитотоксические препараты,	9 (43)
<i>в том числе:</i>	
азатиоприн	1
циклофосфан	1
микофенолата мофетил	7 (33)
ГИБП (ритуксимаб)	12 (57)

Примечание. АНФ — антинуклеарный фактор; ГК — глюкокортикоиды; ГКХ — гидроксихлорохин; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

(3881 нг/мл) практически соответствовала 75-му перцентилю в контрольной группе (3973 нг/мл; рис. 1).

За верхнюю границу нормы сывороточной концентрации NUCB1 принимали значение, соответствовавшее 95-му перцентилю концентрации NUCB1 в контрольной группе, — 4879 нг/мл. Повышенный уровень NUCB1 (>4879 нг/мл) выявлен у 38% пациентов с СКВ и у 4,3% здоровых доноров.

У пациентов с СКВ обнаружена положительная корреляция концентрации NUCB1 с поражением сосудов ($r = 0,653$; $p < 0,05$) и отрицательная корреляция с перикардитом ($r = -0,490$; $p < 0,05$). С учетом выявленной связи уровня NUCB1 с поражением сосудов и перикардитом проведено сравнение концентрации NUCB1 у пациентов, имевших и не имевших эти нарушения. В группе больных СКВ уровень NUCB1 оказался выше при поражении сосудов (медиана — 6218 [4225; 13048] нг/мл; $n = 7$), чем при отсутствии сосудистой патологии (2188 [1597; 3881] нг/мл; $n = 14$), $p = 0,020$ (рис. 2).

У пациентов с СКВ при наличии перикардита ($n = 6$) уровень NUCB1 был ниже, чем при его отсутствии ($n = 15$), и его медиана составила соответственно 2182 [1703; 2188] и 4795 [3048; 8994] нг/мл ($p = 0,049$; рис. 3).

Обсуждение. Исходя из результатов анализа ранее полученных данных о взаимодействии NUCB1 с ДНК [10], а также способности NUCB1 вызывать появление аутоантител к ДНК [8, 9], мы полагали, что повышенный уровень NUCB1

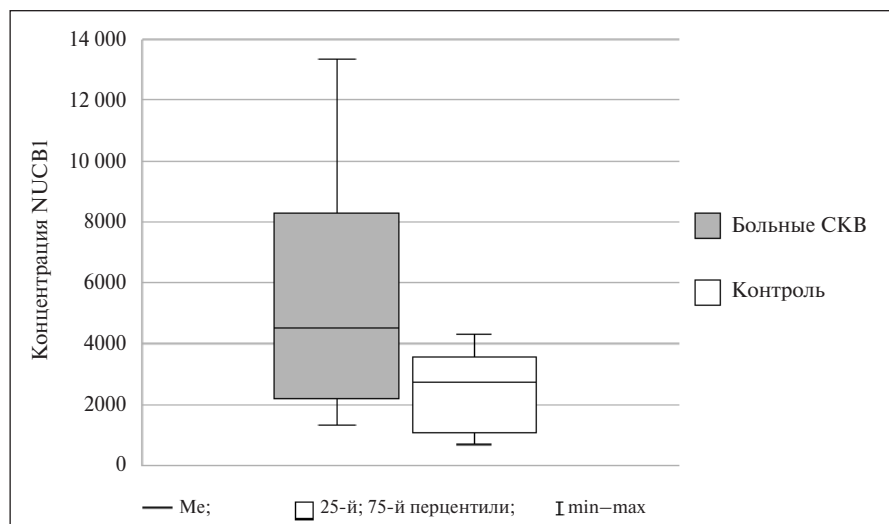


Рис. 1. Концентрация NUCB1 в сыворотке крови больных СКВ ($n=21$) и здоровых доноров ($n=23$), нг/мл

Fig. 1. NUCB1 concentrations in the blood serum of SLE patients ($n=21$) and healthy donors ($n=23$), ng/ml

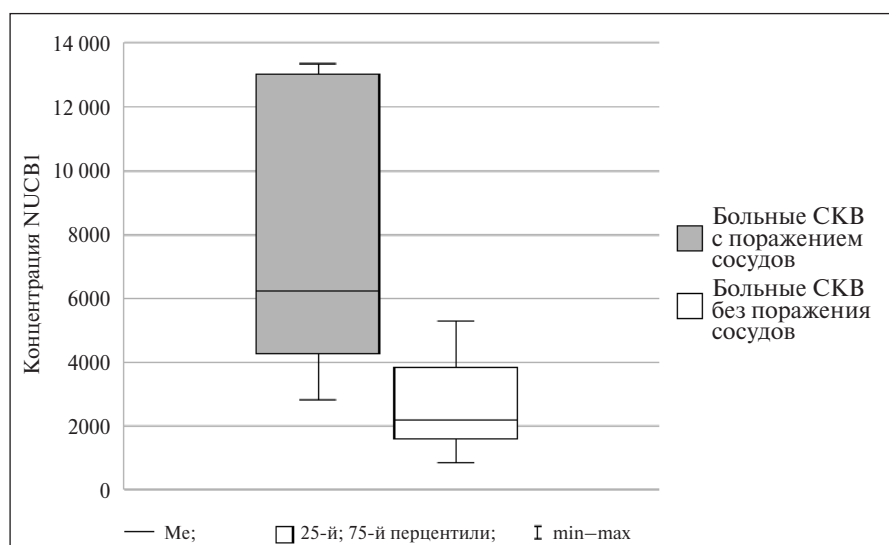


Рис. 2. Концентрация NUCB1 в сыворотке крови больных СКВ с поражением ($n=7$) и без поражения ($n=14$) сосудов, нг/мл

Fig. 2. NUCB1 concentrations in the blood serum of SLE patients with vascular involvement ($n=7$) and without vascular involvement ($n=14$), ng/ml

в сыворотке крови пациентов с СКВ будет ассоциирован с активностью заболевания или уровнем анти-дсДНК. Однако корреляции концентрации NUCB1 с этими параметрами не обнаружено.

Сопоставив наши результаты с данными литературы о процессах, в которых участвует NUCB1, мы предположили, что повышение его уровня у пациентов с СКВ связано с участием этого белка в апоптозе.

Согласно базе данных Human Protein Atlas, в тканях, обладающих пониженной способностью к пролиферации (мышцы, глаза) и, соответственно, к апоптозу, уровень NUCB1 невысок. Эпителий кожи, слизистых оболочек дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, гемопоэтическая ткань характеризуются макси-

мальной регенерационной способностью. Таким образом, NUCB1 определяется главным образом в печени, почках, пищеварительной и респираторной системах (Human Protein Atlas). Стоит отметить, что в базе данных Human Protein Atlas имеются сведения о распределении белка в тканях здоровых людей, но не в тканях пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

У наших пациентов с СКВ повышенный уровень NUCB1 был ассоциирован в основном с поражением эндотелия сосудов (*синдром Рейно*, васкулит, интерстициальное поражение легких), а пониженный — с перикардитом.

Эндотелий сосудов — наиболее метаболически активная ткань, имеющая высокую способность к апоптозу и пролиферации клеток в нефизиологических условиях [21–23]. Согласно данным RNA-Seq (Human Protein Atlas), уровень матричной РНК (мРНК) NUCB1 в тканях сосудов и легких довольно высок (в клетках сосудов уровень NUCB1 — 1.143.849 nTNP/10 тыс. клеток, в клетках легких — 1.974.975 nTNP/10 тыс. клеток). Перикард относится к тканям со слабой способностью к сопряженным процессам пролиферации и апоптоза. В тканях сердца, в том числе в перикарде, наблюдается очень низкий уровень мРНК NUCB1 по сравнению с клетками сосудов и легких — 200.918 nTNP/10 тыс. клеток (Human Protein Atlas).

Мы предполагаем, что именно участие NUCB1 в процессе апоптоза объясняет положительную корреляцию уровня данного белка с поражением сосудов и отрицательную его корреляцию с перикардитом.

На разных модельных линиях клеток показано, что NUCB1 участвует в процессах апоптоза, пролиферации, миграции и эпителиально-мезинхимального перехода [8, 10, 12, 24]. Известно также, что при стрессе эндоплазматического ретикулаума, вызванном накоплением неправильно свернутых или поврежденных белков, синтез NUCB1 активируется. В результате NUCB1 может взаимодействовать с трансмембранным белком ATF6 [25] и негативно влиять на путь отклика неправильно свернутых белков. Сигнальные пути могут переключаться на апоптоз, который, в свою очередь, является важным фактором в патогенезе СКВ. Апоптоз в норме — «иммунологически тихий» процесс, так как не сопровождается нарушением целостности клеточной мембраны и выходом внутриклеточных антигенов в окружающие ткани. Известно, что нарушение регуляции процессов апоптоза — одно из ключевых звеньев патогенеза СКВ [26]. Дефекты апоптоза (как подавление, так и неадекватное усиление) вызывают образование иммунных комплексов и вы-

работку медиаторов воспаления.

Детальное исследование роли NUCB1 в процессе апоптоза не проводилось. Однако, предположительно, регуляция может осуществляться несколькими путями. *Во-первых*, при взаимодействии NUCB1 с находящимися в просветах эндоплазматического ретикулама циклооксигеназами 1 и 2 [27]. В результате возможна взаимная регуляция этих белков и влияние не только на процессы воспаления, но и на апоптоз [28]. *Во-вторых*, посредством взаимодействия NUCB1 с микроРНК, регулируемыми синтез мРНК белков, участвующих в апоптозе и в развитии аутоиммунных заболеваний [29, 30]. Мы показали, что NUCB1 *in vitro* взаимодействует с высоким сродством с ассоциированными с СКВ микроРНК и обладает РНК-шаперонной активностью, что может способствовать взаимодействию микроРНК с целевыми мРНК [13]. *В-третьих*, в ходе участия NUCB1 в процессе апоптоза. Известно, что в апоптотических клетках происходит переориентация фосфолипидов фосфатидилсерина, и он локализуется на поверхности клеточной мембраны (eat-сигнал) начиная с ранней стадии апоптоза и до полной деградации клетки. Факторы eat-ме узнаются фагоцитами, в результате чего и запускается процесс поглощения клетки фагоцитами. Недавно показано, что NUCB1 связывается с фосфатидилсерином на поверхности раковых клеток [24]. Мы предполагаем, что NUCB1, взаимодействуя с фосфатидилсерином, может либо экранировать эту «черную метку» на мембране апоптотических клеток (подобно структурно схожему с ним белку аннексину 5 [31–33]) и препятствовать апоптозу, либо, наоборот, способствовать узнаванию клеток фагоцитами и усиливать апоптоз.

Если допустить, что участие NUCB1 в развитии аутоиммунных и онкологических заболеваний связано с апоптозом клеток, то можно объяснить разный уровень экспрессии этого белка в разных тканях. В дальнейшем требуется де-

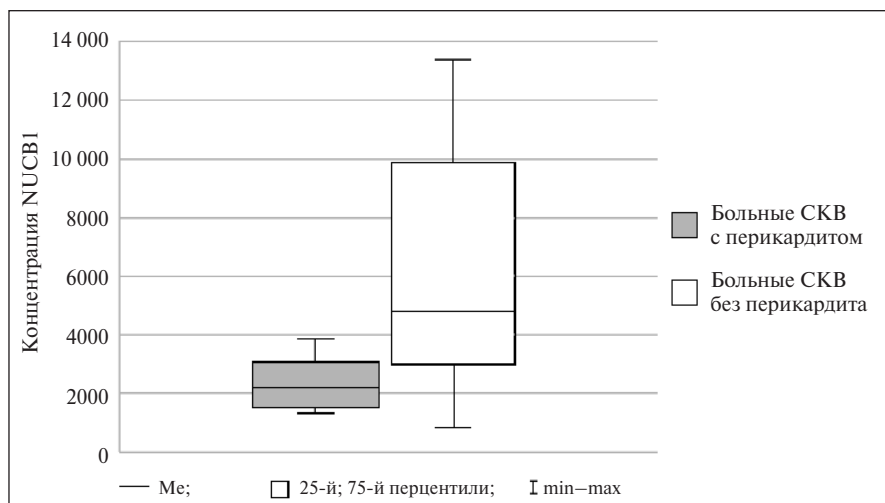


Рис. 3. Концентрация NUCB1 в сыворотке крови больных СКВ с перикардитом (n=6) и без перикардита (n=15), нг/мл

Fig. 3. NUCB1 concentrations in the blood serum of SLE patients with pericarditis (n=6) and without pericarditis (n=15), ng/ml

тальный анализ роли NUCB1 в процессе апоптоза клеток при аутоиммунных заболеваниях. Полученные данные могут привести к разработке нового параметра диагностики СКВ, который в сочетании с существующими методами повысит точность диагностики.

Заключение. Повышенный уровень NUCB1 в сыворотке крови у пациентов с СКВ по сравнению с его содержанием у здоровых доноров может свидетельствовать о неизвестном ранее участии этого белка в аутоиммунных процессах. Положительную корреляцию уровня NUCB1 с симптомами поражения сосудов у пациентов с СКВ мы объясняем его активным участием в процессе апоптоза клеток эндотелиальной ткани.

Данное пилотное исследование представляет собой основу для дальнейшего полноценного изучения корреляции уровня NUCB1 при поражении сосудов и серозных оболочек у пациентов с СКВ и оценки возможности использования этого белка в качестве биомаркера для ранней диагностики СКВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):397-412. (In Russ.).]
2. 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.
3. Ferreira TAR, Andrade HM, Padua PM, et al. Identification of potential biomarkers of systemic lupus erythematosus diagnostic using two-dimensional differential gel electrophoresis (2D-DIGE) and mass spectrometry. *Autoimmunity*. 2017 Jun;50(4):247-256. doi: 10.1080/08916934.2017.1344975.
4. Perl A, Agmon-Levin N, Crispin JC, Jorgensen TN. Editorial: new biomarkers for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2022 Oct 12;13:1009038. doi: 10.3389/fimmu.2022.1009038.
5. Aradhyam GK, Balivada LM, Kanuru M, et al. Calnuc: emerging roles in calcium signaling and human diseases. *IUBMB Life*. 2010 Jun;62(6):436-46. doi: 10.1002/iub.341.
6. Pacheco-Fernandez N, Pakdel M, Blank B, et al. Nucleobindin-1 regulates ECM degradation by promoting intra-Golgi trafficking of MMPs. *J Cell Biol*. 2020 Aug 3;219(8):e201907058. doi: 10.1083/jcb.201907058.
7. Barnikol-Watanabe S, Gross NA, Gotz H, et al. Human protein NEFA, a novel DNA-binding/EF-hand/leucine zipper protein. Molecular cloning and sequence analysis of the cDNA, isolation and characterization of the protein. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1994 Aug;375(8):497-512. doi: 10.1515/bchm3.1994.375.8.497.
8. Kanai Y, Katagiri T, Mori S, Kubota T. An established MRL/Mp-lpr/lpr cell line with null cell properties produces a B cell differentiation factor(s) that promotes anti-single-stranded DNA antibody production in MRL spleen cell culture. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1986;81(1):92-4. doi: 10.1159/000234114.
9. Kanai Y, Kyuwa S, Miura K, Kurosawa Y. Induction and natural occurrence of serum nucleo-

- somal DNA in autoimmune MRL/lpr/lpr mice: its relation to apoptosis in the thymus. *Immunol Lett.* 1995 May;46(1-2):207-14. doi: 10.1016/0165-2478(95)00042-4.
10. Miura K, Titani K, Kurosawa, Y, Kanai Y. Molecular cloning of nucleobindin, a novel DNA-binding protein that contains both a signal peptide and a leucine zipper structure. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992 Aug 31;187(1):375-80. doi: 10.1016/s0006-291x(95)81503-7.
11. Kanai Y, Miura K, Uehara T, et al. Natural occurrence of Nuc in the sera of autoimmune-prone MRL/lpr mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993 Oct 29;196(2):729-36. doi: 10.1006/bbrc.1993.2310.
12. Sinha S, Pattanaik S, Aradhyam KM. Molecular evolution guided functional analyses reveals Nucleobindin-1 as a canonical E-box binding protein promoting Epithelial-to-Mesenchymal transition (EMT). *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2019 Sep;1867(9):765-775. doi: 10.1016/j.bbapap.2019.05.009.
13. Mikhaylina A, Svoeglazova A, Stolboushina E, et al. The RNA-binding and RNA-melting activities of the multifunctional protein nucleobindin 1. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 24;24(7):6193. doi: 10.3390/ijms24076193.
14. Chen Y, Lin P, Qiu S, et al. Autoantibodies to Ca²⁺ binding protein Calnuc is a potential marker in colon cancer detection. *Int J Oncol.* 2007 May;30(5):1137-44. doi:10.3892/ijo.30.5.1137
15. Zhang Y, Zhang G, Zhong J, et al. Expression and correlation of COX-2 and NUCB1 in colorectal adenocarcinoma. *Peer J.* 2023 Jul 31;11:e15774. doi: 10.7717/peerj.15774.
16. Kubota T, Miyauchi M, Miura K, et al. Up-regulation of nucleobindin expression in human-activated lymphocytes and non-Hodgkin's lymphoma. *Pathol Int.* 1998 Jan;48(1):22-8. doi: 10.1111/j.1440-1827.1998.tb03823.x.
17. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
18. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288-91.
19. 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
20. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с.
- [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. The application package STATISTICA applications. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p.]
21. Малышев ИЮ, Монастырская ЕА. Апоптоз и его особенности в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Витебск: ВГМУ; 2000. С. 4-11.
- [Malishev IYu, Monastirskaya EA. Apoptosis and its features in vascular endothelial and smooth muscle cells. Endothelial dysfunction: experimental and clinical studies. Vitebsk: VGMU; 2000. P. 4-11].
22. Задюченко ВС, Холодкова НБ, Нестеренко ОИ, и др. Дисфункция эндотелия и процессы апоптоза у больных хроническим легочным сердцем. Российский кардиологический журнал. 2007;(1):84-88.
- [Zadionchenko VS., Kholodkova NV, Nesterenko OI., et al. Endothelial dysfunction and apoptosis in patients with chronic cor pulmonale. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2007;(1):84-88. (In Russ.)].
23. Bergkamp SC, Wahadat MJ, Salah A, et al. Dysregulated endothelial cell markers in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Inflamm (Lond).* 2023 May 16;20(1):18. doi: 10.1186/s12950-023-00342-1.
24. Vignesh R, Aradhyam GK. Calnuc-derived nesfatin-1-like peptide is an activator of tumor cell proliferation and migration. *FEBS Lett.* 2023 Sep;597(18):2288-2300. doi: 10.1002/1873-3468.14712
25. Tsukumo Y, Tomida A, Kitahara O, et al. Nucleobindin 1 Controls the Unfolded Protein Response by Inhibiting ATF6 Activation. *J Bio Chem.* 2007 Oct 5;282(40):29264-72. doi: 10.1074/jbc.M705038200.
26. Pieterse E, Vlag J. Breaking immunological tolerance in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2014 Apr 9;5:164. doi: 10.3389/fimmu.2014.00164.
27. Ballif BA, Mincek NV, Barratt JT, et al. Interaction of cyclooxygenases with an apoptosis- and autoimmunity-associated protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 May 28;93(11):5544-9. doi: 10.1073/pnas.93.11.5544.
28. Ding L, Gu H, Lan Z, et al. Downregulation of cyclooxygenase 1 stimulates mitochondrial apoptosis through the NF-κB signaling pathway in colorectal cancer cells. *Oncol Rep.* 2019 Jan;41(1):559-569. doi: 10.3892/or.2018.6785.
29. Недосекова ЮВ, Уразова ОИ, Кравец ЕБ, Чайковский АВ. Роль апоптоза в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Бюллетень сибирской медицины. 2009;(1):64-71.
- [Nedosekova YuV, Urazova OI, Kravets EB, Chaikovskii AV. Role of apoptosis in development of autoimmune diseases of cytothyroid gland. *Byulleten' sibirskoi meditsiny.* 2009;(1):64-71. (In Russ.)].
30. Su Z, Yang Z, Xu Y, et al. MicroRNAs in apoptosis, autophagy and necroptosis. *Oncotarget.* 2015 Apr 20;6(11):8474-90. doi: 10.18632/oncotarget.3523.
31. Vignesh R, Sjolander A, Venkatraman G, et al. Aberrant environment and PS-binding to calnuc C-terminal tail drives exosomal packaging and its metastatic ability. *Biochem J.* 2021 Jun 25;478(12):2265-2283. doi: 10.1042/BCJ20210016.
32. Woodward A, Faria GNF, Harrison RG. Annexin A5 as a targeting agent for cancer treatment. *Cancer Lett.* 2022 Oct 28;547:215857. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215857.
33. Kanuru M, Samuel JJ, Balivada LM, Aradhyam GK. Ion-binding properties of Calnuc, Ca²⁺ versus Mg²⁺ — Calnuc adopts additional and unusual Ca²⁺-binding sites upon interaction with G-protein. *FEBS J.* 2009 May;276(9):2529-46. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.06977.x.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.04.2024/10.06.2024/15.06.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт белка» Российской академии наук «Структурные и функциональные исследования белков и макромолекулярных комплексов» (FFRN-2024-0009).

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 government task for "Institute of Protein Research" of the Russian Academy of Sciences "Structural and functional studies of proteins and macromolecular complexes" (FFRN-2024-0009).

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.

Михайлина А.О. <https://orcid.org/0000-0003-0896-1052>

Костарева О.С. <https://orcid.org/0000-0002-9937-8841>

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

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

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

Тищенко С.В. <https://orcid.org/0000-0003-4056-310X>

Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутон в России: применение у пациентов с остеоартритом коленных суставов (сообщение 4)

Таскина Е.А.¹, Алексеева Л.И.^{1,2}, Кашеварова Н.Г.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

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

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

Цель исследования — оценка эффективности терапии препаратом Алфлутон у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов (КС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Материал и методы. В крупномасштабное многоцентровое проспективное открытое наблюдательное неинтервенционное исследование ИСКРА (Исследование: назначение лекарственного препарата Алфлутон, раствор для инъекций, при ОА в условиях реальной клинической практики) было включено 22 525 пациентов, 10 616 из которых имели ОА КС. Возраст больных ОА КС составил в среднем $60,1 \pm 11,7$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $28 \pm 4,6$ кг/м², медиана длительности заболевания — 60 [24; 120] мес. У всех пациентов отмечалась значимая сопутствующая патология: в 90% случаев — артериальная гипертензия и у каждого 3-го — ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и ожирение. Алфлутон назначался по 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно, №20 или по 2 мл в/м через день, №10. Длительность исследования — от 20 до 31 дня.

Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), общей оценки состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ и качества жизни по EQ-5D, а также потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП).

Результаты и обсуждение. На фоне одного курса лечения медиана интенсивности боли снизилась с 60 [40; 70] до 20 [10; 40] мм, улучшились качество жизни — медиана EQ-5D увеличилась с 0,59 [0,36; 0,69] до 0,85 [0,73; 1] и ОСЗП — с 50 [37; 70] до 80 [60; 90] мм, уменьшилась потребность в НПВП. Женский пол, пожилой возраст, высокий ИМТ, интенсивная боль, III и IV рентгенологические стадии, худшее качество жизни, наличие сопутствующих заболеваний и более низкая комплаентность ассоциировались с менее значимым ответом на терапию.

Заключение. Результаты применения Алфлутона при ОА КС свидетельствуют о целесообразности его широкого использования в реальной клинической практике. Возможно, включение в стратегию лечения ОА дополнительных целей терапии, выявление и коррекция факторов, ассоциирующихся с менее выраженным анальгетическим действием препарата, позволят повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; лечение; мультиморбидность; Алфлутон.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Ли́ла АМ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутон в России: применение у пациентов с остеоартритом коленных суставов (сообщение 4). Современная ревматология. 2024;18(4):80–88. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-80-88

Long-term multicenter observational study of the drug Alflutop in Russia: use in patients with knee osteoarthritis (report 4)

Taskina E.A.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Kashevarova N.G.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

Objective: to investigate the efficacy of Alflutop therapy in patients with knee osteoarthritis (OA) with or without concomitant diseases.

Material and methods. The large-scale, multicenter prospective, open-label, observational, non-interventional ISKRA study (Study: Prescribing the drug Alflutop, solution for injection, for OA in real world clinical practice) included 22,525 patients, 10,616 of whom had knee OA. The mean age of patients with knee OA was 60.1 ± 11.7 years, body mass index (BMI) was 28 ± 4.6 kg/m², and median disease duration was 60 [24; 120] months. All patients had significant comorbidities: arterial hypertension in 90% of cases, and ischemic heart disease, diabetes mellitus and obesity in one in three cases. Alflutop was administered daily 1 ml intramuscularly (IM), No. 20, or every second day 2 ml IM, No. 10. The efficacy of the treatment was assessed by the dynamics of pain intensity using a visual analogue scale (VAS), patient's general health assessment (PHA) using

VAS and quality of life using EQ-5D, and the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Results and discussion. After one course of treatment, median pain intensity decreased from 60 [40; 70] to 20 [10; 40] mm, quality of life improved – median EQ-5D increased from 0.59 [0.36; 0.69] to 0.85 [0.73; 1] and PHA from 50 [37; 70] to 80 [60; 90] mm, and the need for NSAIDs decreased. Female gender, older age, high BMI, severe pain, radiological stages III and IV, poorer quality of life, presence of concomitant diseases and lower adherence to treatment were associated with a less significant response to therapy.

Conclusion. The results of the use of Alflutop in knee OA suggest that widespread use in real-life clinical practice is possible. The inclusion of additional therapeutic targets in the OA treatment strategy, as well as the identification and correction of factors associated with a less pronounced analgesic effect of the drug, will potentially improve treatment efficacy.

Keywords: knee osteoarthritis; treatment; multimorbidity; Alflutop.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Lila AM. Long-term multicenter observational study of the drug Alflutop in Russia: use in patients with knee osteoarthritis (report 4). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4): 80–88.

DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-80-88

Среди хронических неинфекционных заболеваний особое место занимает остеоартрит (ОА), являющийся глобальной медико-социальной и эпидемиологической угрозой как для здоровья больного, так и для общества в целом. По оценкам исследования глобального бремени болезней за 2020 г., ОА страдают 595 млн человек, и за последние три десятилетия численность пациентов с этим заболеванием увеличилась на 132,2%. Еще более тревожным является наличие множества случаев недиагностированного ОА. Не зря ОА сравнивают с айсбергом: над водой видна лишь небольшая его часть – это больные с установленным диагнозом. По неутихшим прогнозам, к 2050 г. ОА будет зарегистрирован почти у 1 млрд человек [1].

Существенный прогресс в понимании патогенетических механизмов ОА привел к разработке стратегий выявления его на ранних стадиях, а также междисциплинарного и мультимодального лечения [2]. Длительное время терапия при ОА была направлена исключительно на уменьшение боли, улучшение качества жизни и функционального состояния суставов, предотвращение/ограничение прогрессирования заболевания. В последние годы подходы к лечению ОА существенно расширились: большое внимание уделяется коррекции воспалительных, биомеханических и метаболических изменений, устранению социальной изоляции, депрессии и тревоги. Сегодня для эффективного контроля боли при ОА необходимо учитывать не только ее вид (ноцицептивная, невропатическая и/или ноципластическая), но и психоло-

гические (настроение, депрессия, катастрофизация, негативные поведенческие реакции и др.) и демографические (возраст, пол и др.) особенности пациента, факторы окружающей среды и социальные условия, образ жизни, физическое благополучие, биологические и медицинские аспекты, убеждения и ценности больного (рис. 1). Признавая важность комплексного, пациент-ориентированного подхода в лечении ОА, врачи могут разрабатывать более персонализированные и эффективные планы лечения, учитывающие индивидуальные потребности пациента. При этом принципиальную позицию в терапии ОА занимают болезнь-модифицирующие препараты при ОА (Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs, DMOADs). Ранее медикаменты, входящие в эту группу, называли симптоматическими средствами замедленного действия (SYSADOA), или «хондропротекторами». В настоящее время их относят к средствам базисной терапии данного заболевания, и в соответствии с международными и национальными алгоритмами лечения ОА они должны назначаться сразу после установления диагноза.

В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях и рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) доказано симптоматическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие биоактивного концентрата мелких морских рыб (БКММР, Алфлутоп) при ОА различных локализаций [3–16]. Однако для повышения валидности этих результатов необходимо изучение эффектив-

ности и безопасности БКММР в реальной клинической практике, что позволяет получить более репрезентативную информацию об условиях проведения исследования и популяциях пациентов, чем та, которая содержится в публикациях о стандартных РКИ. В частности, в РКИ при ОА часто не оценивается эффективность препарата в когорте пациентов молодого или, напротив, пожилого возраста, при различных рентгенологических стадиях, сопутствующих заболеваниях и т. д. Помимо этого, комплаентность в РКИ может быть выше, чем в условиях повседневной клинической практики. Поэтому данные, полученные в реальной клинической практике, представляют собой другой тип информации.

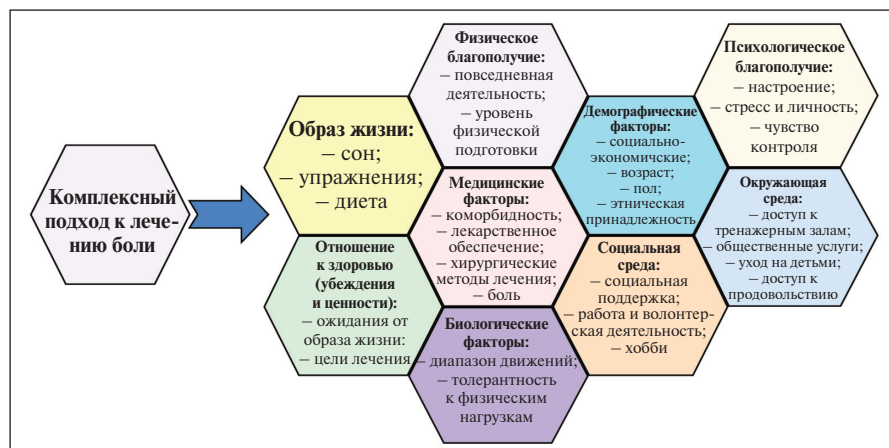


Рис. 1. Биопсихосоциальная модель в терапии боли при ОА (адаптировано из [2])

Fig. 1. Biopsychosocial model in the treatment of pain in OA (adapted from [2])

С ноября 2021 г. по декабрь 2022 г. было проведено крупномасштабное многоцентровое проспективное открытое наблюдательное неинтервенционное исследование ИСКРА (Исследование: назначение лекарственного препарата Алфлутоп, раствор для инъекций, при ОА в условиях реальной клинической практики), в котором участвовало 163 клинических центра, расположенных в 58 городах (практически во всех федеральных округах Российской Федерации). Основной задачей этой работы было изучение эффективности терапии препаратом Алфлутоп у пациентов с ОА различной локализации и/или болью в нижней части спины (БНЧС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности препарата Алфлутоп у пациентов с ОА коленных суставов (КС) при наличии или отсутствии коморбидных заболеваний.

Материал и методы. Дизайн и цели исследования подробно рассмотрены в наших трех предыдущих публикациях [17–19]. В сообщении 1 были представлены данные об эффективности терапии этим препаратом в общей популяции пациентов с ОА. В сообщении 2 сделан акцент на эффективность лечения при ОА суставов кистей, тазобедренных суставов и генерализованной форме заболевания, в сообщении 3 препарат оценивался при неспецифической БНЧС. В настоящей статье проанализирована терапия БКММР у 10 616 больных с ОА КС (из 22 525 включенных в исследование ИСКРА пациентов).

Критерии включения: мужчины и женщины с достоверным диагнозом ОА КС, и/или тазобедренных суставов, и/или суставов кистей, соответствующим критериям ACR (American College of Rheumatology), и/или БНЧС. ОА любой рентгенологической стадии по Kellgren—Lawrence; пациенты, соблюдающие указания врача и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

У больных учитывались следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС: стенокардия напряжения, функциональный класс, ФК I–II); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) Ia–Ib стадии (I–II ФК по NYHA); сахарный диабет (СД) 2-го типа, компенсированный углеводный обмен; метаболический синдром (МС), диагностированный согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. [20].

Критерии не включения: повышенная чувствительность/аллергические реакции к компонентам препарата; одновременное участие в клинических испытаниях других лекарственных средств; неудовлетворительное общее состояние или другие причины, по которым пациенту будет трудно совершать визиты в исследовательский центр; отсутствие письменного согласия на участие в исследовании; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые болезни или состояния, угрожающие жизни больного или ухудшающие прогноз основного заболевания, а также делающие невозможным проведение клинического исследования).

Среди включенных в анализ 10 616 пациентов почти 64% составляли женщины, большинство имели II и III рентгенологические стадии ОА по Kellgren—Lawrence, более половины были вынуждены принимать различные нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (табл. 1), У всех больных отмечалась значимая сопутствующая патология: 1 коморбидное заболевание выявлено у 34,9%, 2 — у 31,1%,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОА КС (n=10 616)

Table 1. Clinical characteristics of patients with knee OA (n=10,616)

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, %	63,8/36,2
Возраст, годы, М±SD	60,1±11,7
ИМТ, кг/м ² , М±SD	28±4,6
Длительность ОА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [24; 120]
Рентгенологическая стадия по Kellgren—Lawrence, %:	
I	10,8
II	58,6
III	29,2
IV	1,4
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [40; 70]
Прием НПВП, %	64,5
АГ, %	87,3
ИБС, %	28,3
ХСН, %	12,4
Ожирение, %	28,7
МС, %	21,5
СД 2-го типа, %	27,2

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

3 — у 17,9%, ≥4 — у 16,1% пациентов. Наиболее часто встречалась АГ (почти в 90% случаев), каждый 3-й пациент страдал ИБС, СД и ожирением.

Длительность исследования варьировалась от 20 до 31 дня, за это время пациенты дважды посещали врача: визит (В) 1 — начало терапии, В2 — в течение 10 дней после завершения первого курса лечения. Алфлутоп назначался по 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно, №20 или по 2 мл в/м через день, №10.

Эффективность лечения определяли по стандартным критериям оценки терапии ОА:

- 1) динамика интенсивности боли в анализируемом КС при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм, где 0 — отсутствие боли, 100 — невыносимая боль);
- 2) время наступления клинического эффекта (уменьшение боли, по мнению пациента);
- 3) оценка качества жизни по опроснику EQ-5D (EuroQol-5D);
- 4) динамика общей оценки состояния здоровья (ОСЗП) по ВАШ (0–100 мм, где 0 — наихудшее состояние, 100 — наилучшее);
- 5) оценка потребности в НПВП;
- 6) оценка приверженности терапии (0–100%);
- 7) удовлетворенность пациента терапией по ВАШ (0–100 мм, где 0 — отсутствие эффекта или ухудшение, 100 — превосходный результат).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для анализа на нормальность распределения переменных

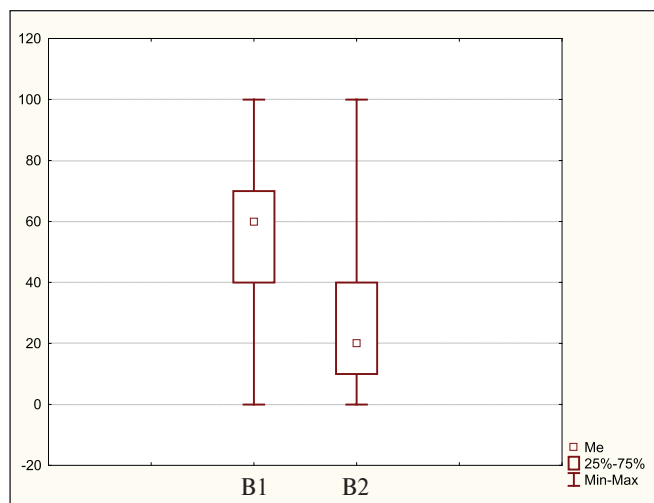


Рис. 2. Динамика интенсивности боли по ВАШ, мм
Fig. 2. Dynamics of pain intensity according to VAS, mm

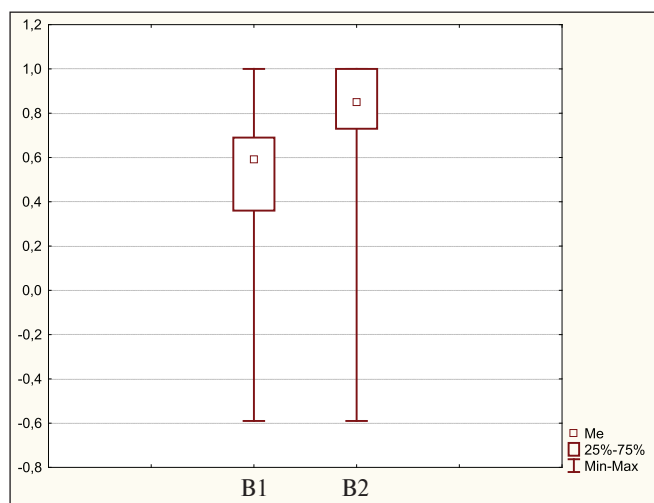


Рис. 3. Динамика индекса EQ-5D
Fig. 3. Dynamics of EQ-5D index

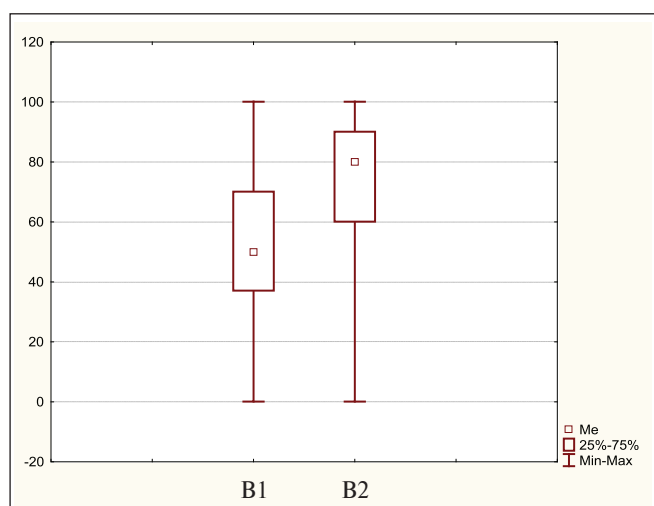


Рис. 4. Динамика ОСЗП, по ВАШ, мм
Fig. 4. Dynamics of PHA, according to VAS, mm

использовали тесты Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Применяли методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (U-критерий Манна–Уитни, χ^2) критерии. Дополнительно рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Подавляющее большинство пациентов закончили полный курс лечения препаратом: приверженность лечению составила в среднем $95,9 \pm 13\%$, при этом в 92,1% случаев она была выше 80%.

Результаты исследования основных параметров эффективности лечения продемонстрировали значительную положительную динамику. На фоне одного курса терапии отмечалось значимое снижение интенсивности боли (ее медиана на момент B1 составила 60 [40; 70], а к B2 – 20 [10; 40] мм; $p < 0,0001$; рис. 2), улучшение качества жизни по EQ-5D (медиана этого индекса увеличилась с 0,59 [0,36; 0,69] на момент B1 до 0,85 [0,73; 1] к B2; $p < 0,0001$; рис. 3) и повышение медианы ОСЗП (с 50 [37; 70] мм на момент B1 до 80 [60; 90] мм к B2; $p < 0,0001$; рис. 4). Соответственно, медиана снижения боли (по ВАШ) составила 60% и улучшения ОСЗП (по ВАШ) – 33,3%.

Хороший ответ на терапию (уменьшение боли на $\geq 50\%$) выявлен у 66,2% пациентов, уменьшение боли по ВАШ до < 40 мм – у 85%. Полученные результаты подтверждают значимое симптоматическое действие препарата: медиана времени от начала лечения до появления анальгетического эффекта составила 9 [5; 10] дней. Медиана оценки удовлетворенности лечением – 80 [70; 95] мм, позитивный эффект терапии, по мнению пациента, зафиксирован в 97,9% случаев. Выраженное улучшение, которое отмечалось у большинства больных, привело к снижению потребности в НПВП: в начале наблюдения их использовали 64,5% пациентов, в конце – 63% (ОШ 1,02; 95% ДИ 1,00–1,05; $p = 0,04$).

Дополнительно мы провели сравнительный анализ двух групп больных: 1-я группа характеризовалась хорошим эффектом терапии (уменьшение боли на $\geq 50\%$; $n = 6755$), 2-я – менее значимым ответом на лечение ($n = 3437$). Пациенты 2-й группы (табл. 2) были старше, дольше страдали ОА, имели больший ИМТ, исходно у них чаще регистрировались более высокая интенсивность боли в КС (≥ 70 мм по ВАШ; ОШ 1,15; 95% ДИ 1,06–1,26; $p = 0,001$), более низкая ОСЗП и худшие показатели качества жизни по EQ-5D. У них чаще диагностировались III и IV рентгенологические стадии ОА КС (ОШ 2,5; 95% ДИ 2,3–2,7; $p < 0,0001$), ≥ 3 сопутствующих заболеваний (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,55–1,89; $p < 0,0001$), среди которых преобладали ИБС (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,76–2,16; $p < 0,0001$), ХСН (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,62–2,13; $p < 0,0001$) и ожирение (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,31–1,57; $p < 0,0001$). В группе не ответивших на терапию преобладали женщины (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,03–1,22; $p < 0,01$), чаще использовавшие НПВП (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,2–1,4; $p < 0,0001$) и имевшие приверженность терапии $< 80\%$ (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,42–1,91; $p < 0,0001$). В корреляционном анализе по Спирмену были подтверждены слабые ассоциации между обозначенными факторами и худшими результатами применения препарата (для всех значений $p < 0,05$).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов, достигших и не достигших 50% уменьшения боли в КС
Table 2. Comparative characteristics of patients who did and did not achieve 50% knee pain reduction

Показатель	1-я группа (n=6755)	2-я группа (n=3437)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58,9 60 [51; 68]	62,2 63 [55; 70]	<0,0001
Пол, женщины/мужчины, %	63,3/36,7	65,9/34,1	0,01
ИМТ, кг/м ² , M±SD	27,8±4,6	28,4±4,7	<0,0001
Длительность ОА, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [24; 96]	60 [36; 120]	<0,0001
Рентгенологическая стадия, %:			
I	12,7	6,7	<0,0001
II	63,5	49,5	
III	23	41,3	
IV	0,8	2,5	
Боль по ВАШ, мм:			
M	54	56,5	<0,0001
Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [40; 70]	60 [50; 70]	
Интенсивность боли в КС по ВАШ, %:			
слабая (0–39 мм)	21,7	18,1	0,001
умеренная (40–69 мм)	44	44,3	
интенсивная (70–100 мм)	34,3	37,6	
EQ-5D:			
M	0,49	0,43	<0,0001
Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,59 [0,52; 0,71]	0,52 [0,07; 0,69]	
ОСЗП, мм:			
M	51,4	50,7	0,04
Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [30; 70]	50 [40; 60]	
Прием НПВП (B1), %	62,9	68,9	<0,0001
ИБС, %	23,0	36,7	<0,0001
ХСН, %	9,9	17	<0,0001
Ожирение, %	25,8	33,3	<0,0001
≥3 сопутствующих заболеваний, %	29,3	41,4	<0,0001
Комплаентность >80%, %	93,3	84,4	<0,0001

На протяжении исследования не сообщалось о серьезных нежелательных реакциях, угрожающих жизни и/или потребовавших госпитализации.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют выраженное уменьшение интенсивности боли по ВАШ, улучшение качества жизни и ОСЗП у большинства пациентов с ОА КС, получивших один курс лечения. Важно отметить, что больные высоко оценили результаты терапии: позитивный эффект зафиксирован в 97,9% случаев. Менее значимый ответ, ассоциировался с женским полом, возрастом, ИМТ, выраженностью боли, III и IV рентгенологическими стадиями ОА, худшим качеством жизни, наличием сопутствующих заболеваний и более низкой комплаентностью.

Обсуждение. Результаты исследования ИСКРА свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности Алфлутопа при ОА КС. На фоне одного курса лечения отмечена существенная положительная динамика всех основных оцениваемых при ОА параметров: боли, ОСЗП и качества жизни. Препарат позволяет успешно контролировать симптомы ОА этой локализации, в том числе при наличии серьезных со-

путствующих заболеваний. Важным фактором, повышающим значимость этой работы, является внушительный размер выборки — более 10 тыс. пациентов из различных регионов Российской Федерации. Полученные данные представляют несомненный интерес и подтверждают доказательную базу [21], которая имеется у препарата при ОА КС (табл. 3).

Важной частью данного исследования стало определение факторов, ассоциирующихся с худшими исходами лечения: женский пол, пожилой возраст, высокий ИМТ, интенсивная боль, III и IV рентгенологические стадии по Kellgren—Lawrence, худшее качество жизни, наличие сопутствующих заболеваний и более низкая комплаентность. Полученные результаты будут полезны для практикующих врачей, так как влияние на модифицируемые факторы может повысить эффективность терапии ОА КС.

Наша работа еще раз подтвердила, что multimorbidity, особенно наличие сердечно-сосудистой патологии (ИБС, ХСН) и ожирения, значимо уменьшает эффективность терапии. Не зря ОА рассматривается как системное заболевание, при котором большое значение принадлежит именно комор-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Основные клинические исследования БКММР при ОА КС
Table 3. Main clinical trials of bioactive concentrate from small marine fish in knee OA

Источник	Число больных	Основные результаты
Л. Гроппа и соавт., 1995 [3]	150	Препарат превосходил контроль в отношении воздействия на боль и функцию. Подтверждение противовоспалительного эффекта – уменьшение выраженности синовита
Г.В. Лукина и Я.А. Сигидин, 1996 [4]	30	Препарат при в/м и внутрисуставном введении оказывал анальгетическое, противовоспалительное и, возможно, структурно-модифицирующее действие
Н.И. Коршунов и соавт., 1998 [5]	49	Препарат превосходил контроль в отношении воздействия на боль, на фоне терапии отмечалась меньшая потеря хрящевой ткани по данным МРТ
В.Н. Ходырев и соавт., 2003 [6]	51	Препарат превосходил контроль в отношении воздействия на боль, уменьшения тяжести ОА по индексу Лекена, снижения потребности в НПВП. Подтверждение противовоспалительного и структурно-модифицирующего эффекта
В.Н. Дроздов и Е.В. Коломиец, 2005 [7]	40	Препарат оказывал анальгетическое и, возможно, «гастропротективное» действие
В.А. Федорова и Н.В. Еракторина, 2009 [8]	106	Препарат характеризовался анальгетическим эффектом
М.С. Светлова, 2014 [9]	204	Препарат превосходил контроль в отношении влияния на боль, уменьшения тяжести ОА по индексу Лекена, улучшения динамики индекса WOMAC, качества жизни, снижения потребности в НПВП
Л.И. Алексеева и соавт., 2013, 2014 [10, 11]	90	Препарат проявлял анальгетическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие, на фоне лечения отмечено улучшение качества жизни
Л.К. Пошехонова и соавт., 2016 [12]	60	Препарат продемонстрировал анальгетический, противовоспалительный эффект, улучшал качество жизни, уменьшал тяжесть ОА по индексу Лекена
Е.А. Трофимов и соавт., 2019 [13]	61	Препарат превосходил контроль в отношении динамики индекса WOMAC, данных МРТ с цветовым Т2-картированием хряща. Не выявлено преимуществ при оценке боли по ВАШ
Л.И. Алексеева и соавт., 2019 [14]	130	Препарат при использовании в альтернирующем режиме был сопоставим со стандартным его введением по воздействию на боль, улучшению динамики индекса WOMAC, качества жизни, ответа по критерию OMERACT–OARSI
Бердюгин К.А., 2020 [15]	76	Комбинация БКММР с внутрисуставным введением ГлК превосходила монотерапию ГлК в отношении воздействия на боль, динамики индекса WOMAC
Мазуров В.И. и соавт., 2023 [16]	55	Комбинация БКММР с уратснижающей терапией у пациентов с ОА и гиперурикемией показала лучшие результаты в сравнении с другими SYSADOA по воздействию на боль и уменьшению потребности в приеме НПВП

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная терапия; OMERACT–OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International) – Международная инициатива по улучшению оценки результатов в ревматологии – Международное общество по изучению остеоартрита; ГлК – гиалуроновая кислота.

бидности [22]. В частности, в данном исследовании все пациенты имели как минимум 1 дополнительную патологию, ≥ 3 заболевания регистрировалось в 34% случаев. Сегодня существуют неопровержимые доказательства ассоциации ОА со многими сопутствующими состояниями (ожирение, кардиоваскулярная патология, саркопения, остеопороз, СД, депрессия и др.). В недавно опубликованной крупномасштабной работе А. Kamps и соавт. [23], включавшей 79 937 пациентов с ОА и 318 206 лиц контрольной группы, продемонстрировано, что при ОА КС значимо чаще выявлялось 30 из 58 анализируемых сопутствующих заболеваний. Звеньями данной взаимосвязи [24] являются воспалительный процесс (как на клеточном уровне, так и на уровнях межклеточной коммуникации и внутриклеточных сигнальных каскадов), участие активных форм кислорода (ROS) и генетических факторов (рис. 5).

Таким образом, возможно, включение в стратегию лечения ОА дополнительных целей терапии, выявление и коррекция

сопутствующих заболеваний, позволят не только повысить эффективность терапии, но и улучшить течение этого заболевания [25].

Заключение. Результаты крупномасштабного многоцентрового проспективного открытого наблюдательного неинтервенционного исследования ИСКРА еще раз подтверждают целесообразность использования Алфлутопа в лечении ОА КС. Препарат оказывает быстрое и выраженное анальгетическое действие, способствует улучшению ОСЗП и качества жизни, снижению потребности в НПВП. Вместе с тем полученные результаты свидетельствуют о том, что женский пол, пожилой возраст, высокий ИМТ, интенсивная боль, III и IV рентгенологические стадии ОА по Kellgren–Lawrence, худшее качество жизни, наличие сопутствующих заболеваний и более низкая комплаентность уменьшают эффективность БКММР, что необходимо учитывать при лечении таких пациентов.

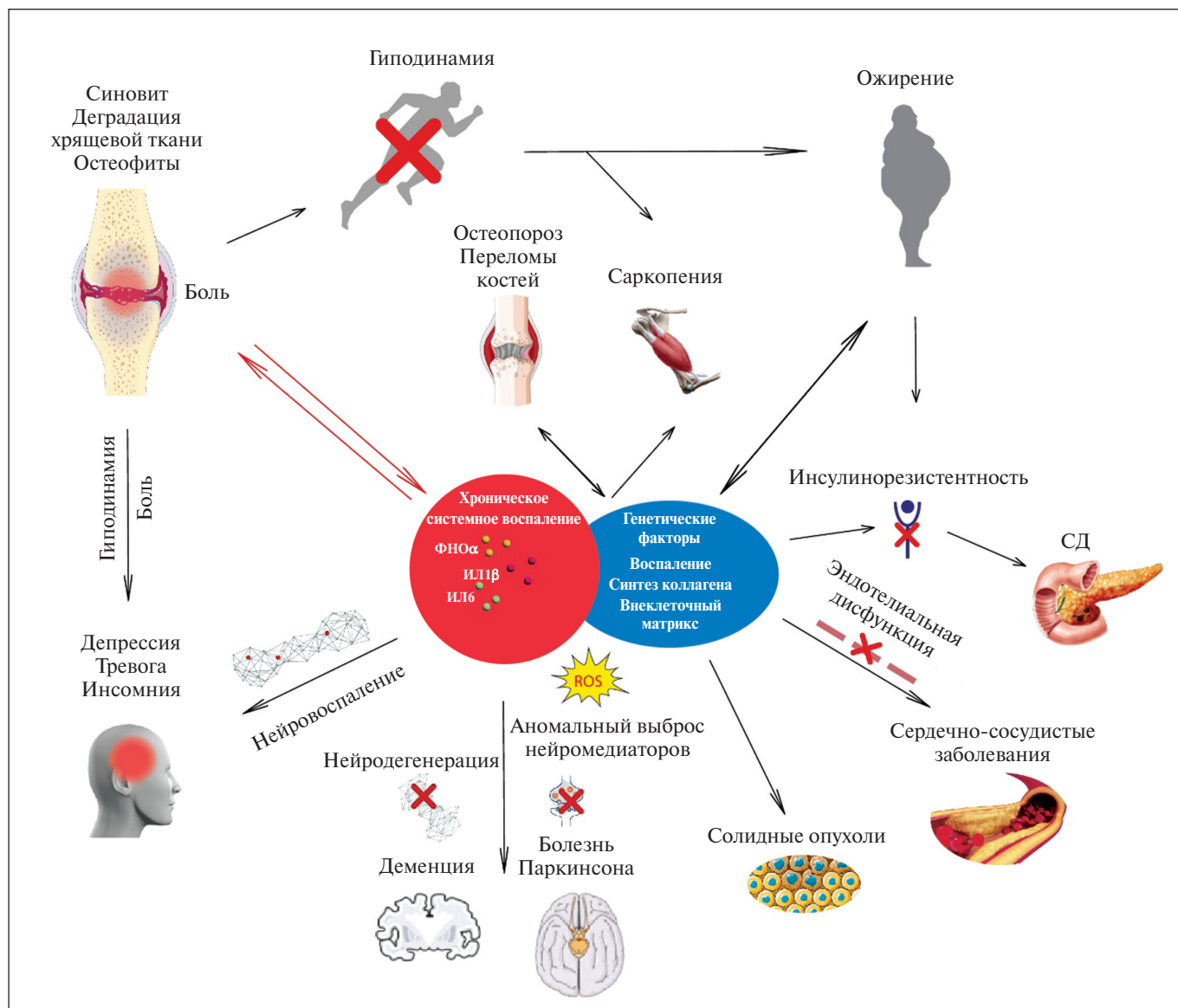


Рис. 5. Взаимосвязь ОА и сопутствующих заболеваний (адаптировано из [24]). ФНОα – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкин

Fig. 5. Relationship between OA and concomitant diseases (adapted from [24]). ФНОα – tumor necrosis factor; ИЛ – interleukin

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. Thirumaran AJ, Deveza LA, Atukorala I, Hunter DJ. Assessment of Pain in Osteoarthritis of the Knee. *J Pers Med.* 2023 Jul 14;13(7):1139. doi: 10.3390/jpm13071139.
3. Гроппа Л, Мынзату И, Карасова М и др. Эффективность Алфлутопа у больных де-

- формирующим остеоартрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):26–9. [Groppa L, Mynzatu I, Karasova M, et al. Effektivnost' Effectiveness of Alflutop in patients with deforming osteoarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya.* 1995;(3):26–9. (In Russ.)].
4. Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Опыт применения препарата Алфлутоп в лечении остеоартроза. Клиническая ревматология. 1996;(4):40–3. [Lukina GV, Sigidin YaA. Experience of using the drug Alflutop in the treatment of osteo-

- arthrititis. *Klinicheskaya revmatologiya.* 1996;(4):40–3. (In Russ.)].
5. Коршунов НИ, Баранова ЗЯ, Парусова НИ и др. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом. Российская ревматология. 1998;(2):26–31. [Korshunov NI, Baranova ZYa, Parusova NI, et al. Alflutop in the treatment of patients with osteoarthritis. *Rossiiskaya revmatologiya.* 1998;(2):26–31. (In Russ.)].
6. Ходырев ВН, Знаишева НИ, Лобанова ГМ, Ридняк ЛМ. Оценка клинической эффективности алфлутопа при остео-

- артрозе. Научно-практическая ревматология. 2003;(1):36-41.
- [Khodyrev VN, Znaishcheva NI, Lobanova GM, Ridnyak LM. Evaluation of the clinical efficacy of alflutop in osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2003;(1):36-41. (In Russ.)].
7. Дроздов ВН, Коломиец ЕВ. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. Фарматека. 2005;(20):125-28. [Drozdov VN, Kolomiets EV. Use of alflutop in patients with osteoarthritis with gastropathy that developed during treatment with NSAIDs. *Farmateka*. 2005;(20):125-28. (In Russ.)].
8. Федорова ВА, Ерахторина НВ. Опыт применения алфлутопа при лечении остеоартроза. Препараты та технологии. 2009;(3):69-70. [Fedorova VA, Erakhtorina NV. Experience of using alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Preparati ta tekhnologii*. 2009;(3):69-70. (In Russ.)].
9. Светлова МС. Длительная терапия Алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение). Русский медицинский журнал. 2014;(7):504. [Svetlova MS. Long-term therapy with Alflutop: effect on symptoms and quality of life of patients with early-stage gonarthrosis (5-year follow-up). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(7):504. (In Russ.)].
10. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom — and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5):532-8. (In Russ.)].
11. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-177. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(2):174-177. (In Russ.)].
12. Пошехонова ЛК, Красюков ПА, Пошехонов ДВ. Оценка роли алфлутопа в терапии остеоартроза: показания, клиническая эффективность, переносимость и влияние на качество жизни. Медицинский совет. 2016;(11):100-104. [Poshekhonova LK, Krasuykov PA, Poshekhonov DV. Evaluation of the role of alflutop in the treatment of osteoarthritis: indications, clinical efficacy, tolerability and impact on quality of life. *Meditsinskii sovet*. 2016;(11):100-104. (In Russ.)].
13. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Мельников ЕС. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза. Терапия. 2019;(6):44-49. [Trofimov EA, Mazurov VI, Mel'nikov ES. Combined drug therapy for posttraumatic gonarthrosis. *Terapiya*. 2019;(6):44-49. (In Russ.)].
14. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лиля АМ и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019;13(3):51-59. [Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):51-59. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59.
15. Бердюгин КА, Кадынцев ИВ, Бердюгина ОВ и др. Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия и гиалуроновой кислотой в сравнении с монотерапией гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2020;14(3):63-70. [Berdyugin KA, Kadyntsev IV, Berdyugina OV, et al. Evaluation of the efficiency and safety of combined therapy with a symptomatic sustained-release drug and hyaluronic acid versus monotherapy with hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):63-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-63-70.
16. Мазуров ВИ, Башкинов РА, Инамова ОВ и др. Терапия остеоартрита в сочетании с бессимптомной гиперурикемией: результаты пилотного исследования. Терапия. 2023;(1):132-144. [Mazurov VI, Bashkinov RA, Inamova OV, et al. Osteoarthritis therapy in combination with asymptomatic hyperuricemia: results of a pilot study. *Terapiya*. 2023;(1):132-144. (In Russ.)].
17. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутопа в России: предварительные результаты (сообщение 1). Современная ревматология. 2023;17(2):57-64. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Alflutop Russian longitudinal multicentre observational study: preliminary results (message 1). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):57-64. (In Russ.)]. doi: 10.14412/19967012-2023-2-57-64
18. Лиля АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России (сообщение 2). Современная ревматология. 2023;17(4):75-85. [Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Multicenter Longitudinal Observational Study Pharmaceuticals Alflutop in Russia (message 2). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):75-85. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-75-85
19. Лиля АМ, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ и др. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России: применение у пациентов с хронической болью в спине (сообщение 3). Современная ревматология. 2024;18(1):70-75. [Lila AM, Karateev AE, Alexeeva LI, et al. Alflutop Russian longitudinal multicenter observational study: use in patients with chronic back pain (message 3). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):70-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-1-70-75.
20. Диагностика и лечение метаболического синдрома. В кн.: Сборник национальных клинических рекомендаций. Москва: Силица-Полиграф; 2009. С. 106-143. [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. In: Collection of National Clinical Recommendations. Moscow: Silitseya-Poligraf; 2009. P. 106-143].
21. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(4):111-124. [Karateev AE. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):111-124. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
22. Herrero-Beaumont G, Castro-Domin-

- guez F, Migliore A, et al. Systemic osteoarthritis: the difficulty of categorically naming a continuous condition. *Aging Clin Exp Res*. 2024 Feb 20;36(1):45. doi: 10.1007/s40520-024-02714-w.
23. Kamps A, Runhaar J, Ridder MAJ, et al. Comorbidity in incident osteoarthritis cases and matched controls using electronic health record data. *Arthritis Res Ther*. 2023 Jul 4; 25(1):114. doi: 10.1186/s13075-023-03086-8.
24. Li B, Yang Z, Li Y, et al. Exploration beyond osteoarthritis: the association and mechanism of its related comorbidities. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 19;15:1352671. doi: 10.3389/fendo.2024.1352671. eCollection 2024.
25. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ и др. Мультиморбидность при остеоартрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(3):306-313. [Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. Multimorbidity in osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2022;60(3): 306-313. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.05.2024/19.07.2024/22.07.2024

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 as part of a research project, 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.

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>
Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Кожный некротизирующий васкулит у больной ревматоидным артритом, развившийся после COVID-19: описание клинического случая

Балабанова Р.М., Денисов Л.Н.

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

Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье рассмотрены патогенез и клинические проявления кожного васкулита при ревматоидном артрите (РА), а также роль аутоиммунных нарушений в развитии микро- и макрососудистого тромбоза венозного и артериального русла, обусловленных вирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Описан клинический случай развития некроза кожи в области локтевого сустава у больной с длительным течением РА после перенесенного COVID-19 и разрешением процесса на фоне лечения ингибитором интерлейкина 6.

Ключевые слова: COVID-19; ревматоидный артрит; кожный васкулит; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; ингибиторы интерлейкина 6; ритуксимаб.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova.rima@yandex.ru

Для ссылки: Балабанова РМ, Денисов ЛН. Кожный некротизирующий васкулит у больной ревматоидным артритом, развившийся после COVID-19: описание клинического случая. Современная ревматология. 2024;18(4):89–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-89-92

Cutaneous necrotizing vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis that developed after COVID-19: description of a clinical case

Balabanova R.M., Denisov L.N.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The article discusses the pathogenesis and clinical manifestations of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis (RA) and the role of autoimmune disturbances in the development of micro- and macrovascular thrombosis of the venous and arterial vessels caused by SARS-CoV-2 virus infection.

A clinical case is described in which skin necrosis in the elbow joint area developed in a patient with a long-term course of RA after COVID-19. The process subsided against the background of treatment with an interleukin-6 inhibitor.

Keywords: COVID-19; rheumatoid arthritis; cutaneous vasculitis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; tumor necrosis factor- α inhibitors; interleukin-6 inhibitors; rituximab.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova.rima@yandex.ru

For reference: Balabanova RM, Denisov LN. Cutaneous necrotizing vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis that developed after COVID-19: description of a clinical case. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(4):89–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-89-92

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание с преимущественно эрозивным поражением суставов [1]. Важная роль в патогенезе РА отводится ассоциации с HLA-DR4, HLA-DR1, дисбалансу клеточного и гуморального иммунитета, провоспалительным цитокинам — фактору некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкину (ИЛ) 6 [2].

Одно из первых описаний поражения сосудов при РА принадлежит Sokoloff (1951), который исследовал кожно-мышечный биоптат у больного РА [2]. Активное изучение поражения сосудов при РА началось в конце прошлого столетия — сначала по данным аутопсии, а затем и по данным прижизненной биопсии синови и кожи. Поражение сосудов при РА носит генерализованный и полиморфный характер: от умеренной пролиферации эндотелия и инфильтрации на-

ружной оболочки до некроза средней оболочки стенки сосуда. Вовлекаются сосуды всех калибров с преобладанием мелких сосудов кожи, скелетной мускулатуры, внутренних органов. Наиболее типичны продуктивные васкулиты и тромбоваскулиты, реже встречается панваскулит типа узелкового с очаговым или тотальным некрозом средней оболочки [3–5].

Одним из вариантов васкулита при РА является кожный васкулит (КВ), проявляющийся чаще всего инфарктами сосудов околонулевого ложа (дигитальный артериит), ладонным капилляритом, сетчатым ливедо, хроническими язвами голени [6–8]. При эндартериите более крупных сосудов наблюдается гангрена пальцев, что может привести к ампутации фаланг (рис. 1) [9]. Активное внедрение метотрексата (МТ) в схему лечения РА на ранних стадиях, а затем и новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в корне изменило

течение и исходы болезни. В последние годы редко встречается даже дигитальный артериит [10].

Пандемия коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2, оказала выраженное негативное влияние на течение ревматических аутоиммунных заболеваний [11, 12], что обусловлено выработкой большого числа провоспалительных цитокинов, а также развитием микро- и макрососудистого тромбоза венозного и артериального русла [13–16].

Как показал отечественный и зарубежный опыт, этот вирус не только отягощает течение ревматических заболеваний из-за органических повреждений, но и вызывает различные кожные проявления: крапивницу, макулярную эритему, папулочешуйчатую сыпь, сетчатую пурпуру, акроишемические изменения, синдром псевдообморожения [17–19]. Все эти изменения кожного покрова обусловлены вовлечением сосудов микроциркуляторного русла за счет осаждения циркулирующих иммунных комплексов с развитием васкулита [20, 21]. Имеются данные и о роли латентной герпесвирусной инфекции как триггера васкулита [22, 23]. Кроме того, есть указания на возможность реактивации латентной вирусной инфекции при COVID-19, чаще всего вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 1-го типа, что может усилить клинические проявления COVID-19 [24, 25]. Вирусные инфекции способны индуцировать различные тромботические и геморрагические осложнения [26].

Важным для практикующих врачей является вопрос о тактике ведения пациентов с РА, осложненным перенесенной инфекцией SARS-CoV-2. Особенно это касается назначения ГИБП. Исходя из последних публикаций, основанных на анализе зарубежных и отечественных данных, наибольшим эффектом обладают ингибиторы ИЛ (иИЛ) 6, иИЛ1 и ингибиторы Янус-киназ [11]. Применение ритуксимаба, вызывающего деpleцию В-клеток, ассоциируется с повышенной предрасположенностью к вирусной инфекции из-за снижения образования вируснейтрализующих антител, замедления элиминации вируса, пролонгации клинических проявлений COVID-19 и постковидного синдрома [27].

Обсуждается еще один важный вопрос — вакцинация во время пандемии. Имеются отдельные сообщения о развитии кожного васкулита после вакцинации [28–30]. Следует отметить, что подобных сообщений при использовании отечественных вакцин против COVID-19 нам не встретилось.

Приводим клинический случай развития некроза кожи у больной РА после перенесенного COVID-19. От пациентки получено разрешение на публикацию ее данных и фото.

Клиническое наблюдение

Больная Т., 62 лет, жительница Донецка, обратилась в консультативный отдел ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с просьбой о телеконсультации. Была представлена выписка из ГБУ «Городская клиническая больница №5» Донецка, в которой пациентка находилась с 05 по 19.10.2023. Из выписки

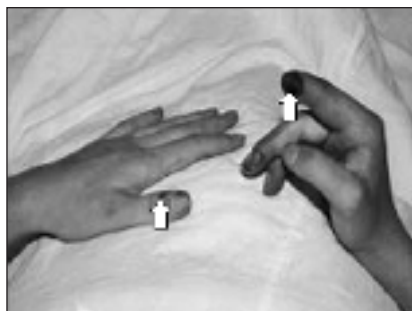


Рис. 1. Дигитальный артериит (стрелка) и некроз II пальца правой кисти (стрелка). Фото из архива Р.М. Балабановой

Fig. 1. Digital arteritis (arrow) and necrosis of finger II of the right hand (arrow). Photo from the archive of Balabanova R.M.

следует, что заболевание дебютировало в 2010 г., когда стали беспокоить боль, отечность, затруднение при сгибании в мелких суставах кистей, стоп, боль в коленных, голеностопных суставах. Был диагностирован РА, активность — 2, функциональный класс — 2, позитивный по антителам к циклическому цитруллин-линированному пептиду и ревматоидному фактору (РФ). Начата терапия МТ в дозе 10 мг/нед, метипредом 12 мг/сут и внутрисуставно (в/с) дипроспаном. После улучшения самочувствия пациентка самостоятельно прекратила прием МТ, что привело к обострению процесса, необходимости увеличения дозы МТ до 20 мг/нед и в/с введения дипроспана. В последующие годы неоднократно находилась на стационарном лечении для обследования и коррекции дозы препаратов,

чувствовала себя удовлетворительно. В начале 2020 г. перенесла двустороннюю пневмонию, генез которой не уточнялся. При компьютерной томографии легких в марте 2020 г. выявлены изменения в заднебазальных отделах — участки уплотнения легочной ткани линейной формы, на верхушках легких — буллы 0,3–2,0 см. Эти изменения расценены как следствие перенесенного воспалительного процесса. С 2021 г. больная принимает лефлуномид 20 мг в сочетании с плаквенилом 200 мг и метипредом 4 мг, препараты кальция, витамин Д₃, деносуаб 50 мг (был диагностирован остеопороз).

В начале сентября 2023 г. перенесла COVID-19 в тяжелой форме, после чего отметила ухудшение общего состояния, появление кровоподтеков на голенях, в области локтевых суставов. Продолжала принимать комбинацию базисных противовоспалительных препаратов. В октябре 2023 г. была госпитализирована в связи с обострением основного заболевания — усилением боли практически во всех суставах, отечностью суставов кистей, стоп, скованностью в суставах в первой половине дня, ограничением движений в суставах, болью в икроножных мышцах, появлением кровоподтеков на голенях и в области локтевых суставов.

При лабораторном обследовании: СОЭ — 49 мм/ч, СРБ — 24 мг/мл, РФ — 64 МЕ/мл, выявлены антитела к SARS-CoV-2 в низком титре. Осмотрена хирургом, констатирован язвенно-некротический дефект кожи в области локтевых суставов. Биопсия кожи не проводилась. Продолжена терапия лефлуномидом 20 мг/сут, метипредом 8 мг/сут, выполнена инъекция деносуаба 60 мг и назначен иИЛ6 левилимаб 162 мг подкожно с рекомендацией повторного введения.

Диагноз при выписке: РА, поздняя стадия, активность высокая (DAS28 — 5,12). Сопутствующие заболевания: вторичный остеопороз (постменопаузальный, индуцированный глюкокортикоидами), распространенный остеохондроз, спондилез, диффузный пневмосклероз, буллезная эмфизема, хронический пиелонефрит, некроз (сухой) кожи в области локтевых суставов.

2.11.2023 во время дистанционной телеконсультации со специалистами НИИР им В.А. Насоновой были уточнены данные анамнеза, проведен объективный дистанционный осмотр (рис. 2, 3, а). Заключительный диагноз: M05.3 РА, серопозитивный с вовлечением других органов и систем: ревматоидные узелки, кожный некротизирующий васкулит (индуцированный COVID-19),



Рис. 2. Деформация суставов кисти при РА

Fig. 2. Deformation of hand joints in RA



Рис. 3. Язвенно-некротический дефект кожи в области локтевого сустава до лечения ИЛ6 (а); состояние после 1,5 мес (б) и 3,5 мес (в) лечения ингибитором ИЛ6
Fig. 3. Ulcerous necrotic skin defect in the elbow joint area before treatment with IL6 inhibitor (a); condition after 1.5 months (b) and 3.5 months (c) of treatment with an IL6 inhibitor

поздняя стадия, высокая активность (DAS28 — 5,12). Рентгенологическая стадия IV (анкилозы, подвывихи). Сопутствующие заболевания: распространенный остеохондроз позвоночника, спондилез, спондилоартроз с протрузиями дисков, буллезная эмфизема, диффузный пневмосклероз, хронический пиелонефрит. Рекомендовано продолжить прием лефлуномида по 20 мг/сут, вопрос о снижении дозы метипреда до 6 мг/сут решить через месяц в зависимости от результатов лечения, продолжить терапию иЛЛ6, деносуабоном, локально на суставы — гель с анальгетическим и противовоспалительным действием.

Лечение в течение 1,5 мес привело к значительному регрессу кожного васкулита (рис. 3, б), а через 3,5 мес отмечена нормализация состояния кожных покровов в области локтевых суставов (рис. 3, в).

Обсуждение. Согласно отечественным и зарубежным публикациям, кожный васкулит при РА развивается при высокой активности процесса [7, 9]. По нашим данным, из 348 больных РА с внесуставными проявлениями язвенно-некротический васкулит имелся у 6,9%, практически в таких же пропорциях были представлены другие проявления кожного васкулита: дигитальный артериит (6%), синдром Рейно (6,6%), несколько чаще встречались ладонный и/или подошвенный капиллярит, геморрагический васкулит (15,8%) [9]. Но эти данные были получены в те годы, когда МТ еще

только начали использовать в малых дозах (7,5–10 мг/нед перорально). У нашей пациентки практически в самом начале болезни был диагностирован РА и назначено лечение в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России — глюкокортикоиды, МТ, нестероидные противовоспалительные препараты, коррекцию доз которых проводили в зависимости от активности процесса в амбулаторных условиях и при необходимости в условиях стационара, что способствовало длительному сохранению низкой или умеренной активности РА. Ухудшение состояния пациентки произошло после COVID-19, вызвавшего не только обострение РА, но и развитие кожного некротизирующего васкулита. Кровоподтеки и некроз кожи появились после коронавирусной инфекции, которая часто сопровождается нарушениями в системе коагуляции с развитием тромботической васкулопатии, что приводит к многочисленным кожным проявлениям как во время инфекции, так и в постковидном периоде [14–16]. Следует отметить правильную тактику коллег, которые при развитии таких изменений усилили терапию, назначив иЛЛ6, подавляющий не только цитокиновый шторм при COVID-19, но и гиперкоагуляцию, а также тромбовоспаление [11, 13].

Заключение. Дальнейшее наблюдение за больной показало эффективность выбранной тактики с включением в схему лечения иЛЛ6.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонова ВА. Ревматоидный артрит с системными проявлениями — диагноз и прогноз. *Терапевтический архив*. 1983; 55(7):3-6.
[Nasonova VA. Rheumatoid arthritis with systemic manifestations — diagnosis and prognosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1983;55(7): 3-6. (In Russ.)].
2. Насонова ВА, Насонов ЕЛ. Васкулиты при ревматических заболеваниях. В кн.: *Васкулиты и васкулопатии*. Ярославль; 1999. С. 515-520.
[Nasonova VA, Nasonov EL. Vasculitis in rheumatic diseases. In: *Vasculitis and vasculopathy*. Yaroslavl; 1999. P. 515-520].
3. Грицман НН, Ахназарова ВД, Русакова МС. Особенности иммуноморфологических реакций в тканях при ревматических заболеваниях. *Вопросы ревматизма*. 1980;(3):14-17.
[Gritsman NN, Akhnazarova VD, Rusakova MS. Features of immunomorphological reactions in tissues in rheumatic diseases. *Voprosy revmatizma*. 1980;(3):14-17. (In Russ.)].
4. Scott DG, Bacon PA. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1981 Jul;60(4): 288-97.
5. Уметова МД. Клинико-иммунологическая характеристика ревматоидного васкулита. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 1981.
[Umetova MD. Clinical and immunological characteristics of rheumatoid vasculitis. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1981].
6. Раденска-Лоповок СГ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: *Руководство по внутренним болезням*. Ревматические болезни. Москва: Медицина; 1997. С. 257-294.
[Radenska-Lopovok SG, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Handbook of Internal Medicine. Rheumatic diseases*. Moscow: Meditsina; 1997. P. 257-294].
7. Chen KR, Toyohara A, Suzuki A, Miyakawa S. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol*. 2002 Nov; 147(5): 905-13. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04933.x.
8. Puechai X, Said G, Hiilquin P, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinico-pathologic and prognostic study of 32 patients. *Arthritis Rheum*. 1995 Nov;38(11):1618-29. doi: 10.1002/art. 1780381114.
9. Балабанова РМ. Ревматоидный артрит с

- системными проявлениями (клиника, лечение, прогноз). Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 1990.
- [Balabanova RM. Rheumatoid arthritis with systemic manifestations (clinic, treatment, prognosis). Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 1990].
10. Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ. Кожный васкулит у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(1):91-98.
- [Bestayev DV, Karateev DE. Skin vasculitis in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):91-98. (In Russ.)].
11. Белов БС, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит и COVID-19: три года спустя. Научно-практическая ревматология. 2023;61(4):450-457.
- [Belov BS, Aronova ES, Gridneva GI, Nasonov EL. Rheumatoid arthritis and COVID-19: three years later. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(4):450-457. (In Russ.)].
12. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2020 Oct 28;4:65. doi: 10.1186/s41927-020-00165-0. eCollection 2020.
13. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):353-367.
- [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. (In Russ.)].
14. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1559-1561. doi: 10.1111/jth.14849. Epub 2020 May 26.
15. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19 – associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul;50(1):54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
16. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020 Aug;7(8):e575-e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7. Epub 2020 Jun 30.
17. Дворянкова ЕВ, Корсунская ИМ, Славянская ТА. Кожные проявления COVID-19. Вестник РУДН. Медицина. 2021;25(1):9-15.
- [Dvoryankina EV, Korsunskaya IM, Slavyanskaya TA. Skin manifestations of COVID-19. *Vestnik RUDN. Meditsina*. 2021;25(1):9-15. (In Russ.)].
18. Sollini M, Ciccarelli M, Cecconi V, et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms. *Eur J Nuclear Med Mol Imaging*. 2021 May;48(5):1460-6. doi: 10.1007/s00259-020-05084-3.
19. Абдулганиева ДИ, Шамсутдинова НГ, Гайбарян АА. COVID-19- ассоциированный ангиит: обзор литературы и описание клинического случая. Современная ревматология. 2022;16(1):73-76.
- [Abdulganieva DI, Shamsutdinova NG, Gai-baryan AA. COVID-19-associated angitis: literature review and case report. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):73-76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-73-76.
20. Sunderkotter C, Golle L, Pillebont E, Michl C. Pathophysiology and clinical manifestations of immune complex vasculitides. *Front Med (Lausanne)*; 2023 Mar 3;10:1103065. doi:10.3384/fmed.2023.1103065. eCollection 2023
21. Sugino H, Sawada Y, Nakamura M. IGA vasculitis: ethiology treatment, biomarkers and epigenetic changes. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 14;22(14):7538. doi: 10.3390/ijms22147538.
22. Соломай ТВ, Семененко ТА, Филатов НН. и др. Реактивация инфекции вирусом Эпштейна–Барр во время COVID-19; эпидемиологические особенности. Вопросы вирусологии. 2021;(2):152-161.
- [Solomay TV, Semenenko TA, Filatov NN, et al. Reactivation of Epstein–Barr virus infection during COVID-19: epidemiological features. *Voprosy virusologii*. 2021;(2):152-161. (in Russ.)].
23. Kim JYH, Ragusa M, Tortosa F, et al. Viral reactivations and co-infections in COVID 19: a systemic review. *BMC Infect Dis*. 2023 Apr 26;23(1):259. doi: 10.1186/s12879-023-08117-y.
24. Nodeem A, Suresh K, Awais H, et al. Epstein–Barr virus coinfection in COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021 Jan-Dec;9:23247096211040626. doi: 10.1177/23247096211040626.
25. Muhd Besari A, Lim JA, Vellaichamy PT, et al. Stevens–Johnson syndrome as a primary skin manifestation of COVID-19. *Postgrad Med J*. 2022 Mar;98(e2):e70. doi:10.1136/postgradmedj-2021-140778.
26. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, et al. Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 2012 Oct;84(10):1680-96. doi: 10.1002/jmv.23354.
27. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). Научно-практическая ревматология. 2021;59(4):384-93.
- [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(4):384-393. (In Russ.)].
28. Cavalli G, Colafrancesco S, De Luca G, et al. Cutaneous vasculitis following COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol*. 2021 Nov; 3(11):e743-e744. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00309-X. Epub 2021 Sep 30.
29. Larson V, Seidenberg R, Caplan A, et al. Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. *J Cutan Pathol*. 2022 Jan;49(1):34-41. doi: 10.1111/cup.14104. Epub 2021 Aug 8.
30. Белов БС, Егорова ОН, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Инфекции и системные васкулиты. Современная ревматология. 2022;16(5):75-81.
- [Belov BS, Egorova ON, Tarasova GM, Muravieva NV. Infections and systemic vasculitis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):75-81. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-75-81.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.04.2024/19.06.2024/23.06.2024

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.

Балабанова Р.М. <https://orcid.org/0000-0003-1550-8213>

Денисов Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6064-7880>

Длительная терапия белимумабом у пациентов с системной красной волчанкой

Меснянкина А.А., Асеева Е.А., Никишина Н.Ю.

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

Терапия системной красной волчанки (СКВ) остается трудной задачей. Длительное применение глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков значительно улучшает жизненный прогноз, но в то же время способствует накоплению необратимых повреждений внутренних органов и, как следствие, ухудшению качества жизни, инвалидизации, социальной дезадаптации, преждевременной летальности. Важными задачами терапии СКВ остаются предупреждение таких последствий, достижение и сохранение длительной ремиссии, уменьшение потребности в высоких и средних дозах ГК, чему способствовало внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Белимумаб — первый ГИБП, одобренный для лечения СКВ. Накопленный опыт позволяет сделать выводы о его терапевтических свойствах и эффективности при определенном субтипе заболевания, однако возможность и безопасность длительного применения ГИБП изучены недостаточно.

В статье представлено три клинических случая успешного использования белимумаба на протяжении 9–10 лет.

Ключевые слова: системная красная волчанка; генно-инженерные биологические препараты; белимумаб.

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

Для ссылки: Меснянкина АА, Асеева ЕА, Никишина НЮ. Длительная терапия белимумабом у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2024;18(4):93–98. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-93-98

Long-term belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus

Mesnyankina A.A., Aseeva E.A., Nikishina N. Yu.

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

Therapy of systemic lupus erythematosus (SLE) remains a difficult task. Long-term use of glucocorticoids (GC) and cytostatic drugs significantly improves the prognosis of life, but at the same time contributes to the accumulation of irreversible damage to the internal organs and, as a result, to the deterioration of the quality of life, disability, social disadaptation and premature mortality. Preventing such consequences, achieving and maintaining long-term remission and reducing the need in high and medium doses of GC remain important tasks in SLE therapy, which has been facilitated by introduction of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) into clinical practice. Belimumab is the first bDMARD to be approved for the treatment of SLE. The accumulated experience allows conclusions to be drawn about its therapeutic properties and efficacy in a specific subtype of the disease, but feasibility and safety of long-term use of bDMARDs have not been sufficiently investigated.

In this article, three clinical cases are presented in which belimumab was successfully used over a period of 9–10 years.

Keywords: systemic lupus erythematosus; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; belimumab.

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

For reference: Mesnyankina AA, Aseeva EA, Nikishina NYu. Long-term belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2024;18(4):93–98. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-93-98

Системная красная волчанка (СКВ) — одно из немногих ревматических заболеваний, характеризующееся широким спектром проблем: рецидивирующее течение, гормональная зависимость, раннее развитие необратимых повреждений органов, незначительная частота достижения низкой активности и ремиссии [1–6]. В 2011 г. важным событием стало появление белимумаба (БЛМ) — первого генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), специально разработанного для лечения СКВ. БЛМ представляет собой полностью гуманизированные антитела к В-лимфоцит-стимулирующему фактору (BLyS), который является важнейшим цитокиновым компонентом регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток. БЛМ предотвращает взаимодействие BLyS с клеточными рецепторами аутореактивных и наивных В-клеток,

что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперактивности, в частности синтеза аутоантител [7–10]. Результаты рандомизированных международных клинических исследований (РКИ) BLISS-52 [9] и BLISS-76 [8] продемонстрировали эффективность БЛМ у больных со средней и высокой степенью активности СКВ с поражением суставов, кожи, слизистых, серозных оболочек и высокой иммунологической активностью [11]. В 2020 г. были опубликованы данные исследования BLISS-LN, которые показали, что БЛМ может улучшить почечную функцию у взрослых пациентов с активным волчаночным нефритом (ВН) III, IV и V класса по сравнению с плацебо [12, 13] при использовании в качестве четвертого компонента терапии наряду с глюкокортикоидами (ГК), иммуносупрессантами и гидроксихлорохином (ГКХ) [14, 15].

В дальнейшем, в исследованиях BLISS-52, BLISS-76, BLISS-SC и BLISS-NEA, оценивалась долгосрочная безопасность препарата. Были показаны хорошая переносимость и прогрессирующее улучшение симптомов заболевания с течением времени [16, 17]. Кроме того, у пациентов, получавших БЛМ в течение 5–6 лет, не наблюдалось прогрессирования необратимых повреждений органов, что объяснялось стероидсберегающим эффектом ГИБП [17, 18]. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В. А. Насоновой) стал практически первым учреждением в Российской Федерации, в котором начиная с 2012 г. накоплен опыт применения БЛМ в реальной клинической практике у больных СКВ с различными клиническими проявлениями и высокой иммунологической активностью [19, 20].

Представляем описание 3 пациентов с СКВ, длительно (в течение 9–10 лет) получавших БЛМ и достигших медикаментозной ремиссии заболевания по DORIS (Definitions Of Remission In SLE – определение ремиссии, сформулированное Международной рабочей группой) [21].

Клиническое наблюдение №1

Пациентка Л., заболела в мае 2013 г. в возрасте 32 лет. Дебют заболевания с кожно-суставных проявлений: артрит мелких и крупных суставов, высыпания на коже лица по типу «бабочки», очаговая алопеция; определялась высокая иммунологическая активность: антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) – 270 Ед/мл (при норме до 25 Ед/мл), гипокомплементемия по С3- и С4-компонентам комплемента, антинуклеарный фактор (АНФ) – 1:640, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K) – 12 баллов. Проводилось лечение метилпреднизолоном (МП) 8 мг/сут, ГКХ 200 мг/сут. На комиссии по назначению ГИБП с учетом молодого возраста больной, высокой клиничко-лабораторной активности, преимущественного поражения суставов и кожи было принято решение добавить к терапии БЛМ в дозе 10 мг/кг 1 раз в месяц. Из-за высокой активности заболевания первые 4 инфузии проводились с премедикацией 6-МП 250 мг внутривенно (в/в) капельно с удовлетворительной переносимостью и эффективностью. Через 10 мес после начала терапии БЛМ (февраль 2014 г.) зарегистрировано обострение СКВ. Появились протеинурия до 0,4 г/л, изменение мочевого осадка; эритроцитурия до 10 в поле зрения (п/з), лейкоцитурия 15–25 в п/з, цилиндры 1–2 в п/з, без нарушений концентрационно-фильтрационной функции почек и снижения уровня общего белка крови, кроме того, больная жаловалась на одышку и учащенное сердцебиение.

Больная была госпитализирована, выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) с последующей консультацией кардиолога. Выявлены сочетанный митральный порок с недостаточностью 3-й степени, незначительное краевое уплотнение и утолщение створок и хорд митрального клапана, признаки перикардита и плеврита не обнаружены. Определялись также эндокардит Либмана–Сакса с формированием сочетанного митрального порока, миокардит. Диагноз: СКВ, подострого по началу течения, с поражением сердечно-сосудистой системы (эндокардит Либмана–Сакса с формированием сочетанного митрального порока, с преобладанием недостаточности 2–3-й степени, незначительный стеноз митрального клапана, аортальная недостаточность 0–1-й степени), поражение кожи (алопеция, эритематозные высыпания, фотосенсибилизация), суставов (артрит), почек (люпус-нефрит без нарушений кон-

центрационно-фильтрационной функции почек). Осложнения: заднекапсулярная катаракта, индекс повреждения (ИП) SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology) – 1 балл.

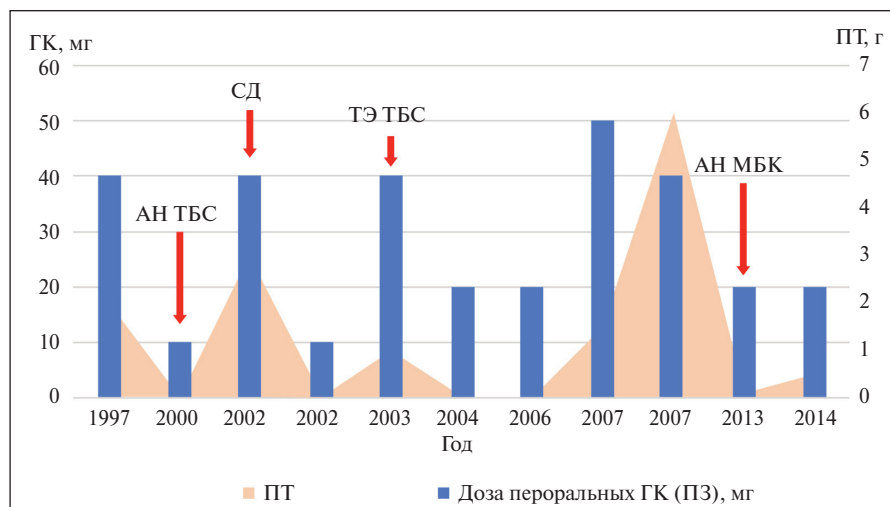
Принимая во внимание поражение почек и сердца, было решено провести пульс-терапию циклофосфаном 1000–800–800 мг с солюмедролом 1000–250–250 мг в/в капельно с последующим добавлением азатиоприна 150 мг/сут. Доза ГКХ (8 мг/сут) и ГКХ не менялась, пациентка продолжала получать ежемесячные инфузии БЛМ. К осени 2014 г. отмечалась нормализация мочевого осадка, сохранялись гнездная алопеция, иммунологические нарушения (анти-дсДНК – 44 Ед/мл, С3 – 0,89 г/л). В 2015 г. в связи с появлением протеинурии до 1 г/сут без изменения мочевого осадка азатиоприн заменен на микофенолата мофетил 1000 мг/сут, который пациентка использовала в течение 2 лет с последующей отменой ввиду достижения быстрого ответа на терапию и нормализации показателей анализов мочи. В последующем чувствовала себя удовлетворительно, жалоб не предъявляла. К 2019 г. доза МП была снижена до 4 мг/сут. К 2022 г. при очередной консультации клиничко-лабораторных признаков активности СКВ не отмечалось, содержание анти-дсДНК, компонентов комплемента было в пределах нормы, АНФ – 1:160. Принято решение об отмене БЛМ. Через год после отмены ГИБП сохранялась ремиссия. Пациентка продолжает прием низких доз ГКХ (1 табл. в сутки) и ГКХ 200 мг/сут.

Клиническое наблюдение №2

Пациент Д., поступил с диагнозом: СКВ, острого по началу течения, высокой степени активности (SLEDAI-2K – 14 баллов): лихорадка, поражение суставов (полиартрит), кожи и слизистых оболочек (эритематозные высыпания на голенях, на лице в зоне «бабочки», язвенный стоматит), гематологические (лейкопения), иммунологические (повышение концентрации анти-дсДНК, снижение уровня С3-компонента комплемента) нарушения. ИП SLICC/ACR – 3 балла: стероидный сахарный диабет (СД), асептический некроз (АН) тазобедренных (ТБС) и коленных суставов.

Заболел остро в возрасте 23 лет (в 1997 г.), в дебюте – эритематозные высыпания, артралгии, алопеция, конституциональные нарушения (лихорадка, потеря массы тела), дистальный капиллярит. В 1998 г. впервые подтвержден диагноз СКВ, при обследовании определялись повышение уровня анти-дсДНК, АНФ – 1:1280, следовая протеинурия, лейкоцитурия. Назначены преднизолон (ПЗ) 20 мг/сут, ГКХ 400 мг/сут, пульс-терапия 6-МП 2000 мг суммарно. На фоне лечения нормализовались температура тела, лабораторные показатели, исчезли кожные высыпания и капиллярит. Однако через 1 мес вновь возникли рецидивирующие высыпания на лице и груди. Доза ПЗ была повышена до 40 мг/сут, при постепенном ее снижении до 25 мг/сут отмечалась стойкая гипергликемия с нормализацией содержания глюкозы крови. В последующие 3 года чувствовал себя удовлетворительно, постепенно уменьшил дозу ПЗ до 10 мг/сут, принимал ГКХ 200 мг/сут.

В 2000 г. впервые консультирован в НИИР им. В.А. Насоновой, диагноз СКВ подтвержден, терапия не менялась. Осенью того же года выявлен АН головок бедренных костей. В 2002 г. появились гематологические нарушения (лейкопения – $2,8 \cdot 10^9/\text{л}$, анемия – 93 г/л, тромбоциты – 120 тыс.), протеинурия – 0,405 г/л. Получал циклофосфан (дозы неизвестны). Вновь отмечалось повышение уровня глюкозы крови до 9,3–10,8–18,2 ммоль/л



Обострения СКВ у пациента №2 по годам, доза ГК, назначавшихся внутрь и в виде пульс-терапии при обострениях. ПТ — пульс-терапия
 Exacerbations of SLE in patient №2 by years, dose of orally prescribed GC and as pulse therapy for exacerbations. ПТ — pulse therapy

на фоне увеличения дозы ПЗ. Эндокринологом диагностирован вторичный стероидный СД средней степени тяжести, декомпенсированный, инсулинозависимый. В 2003 г. проведено тотальное эндопротезирование (ТЭ) обоих ТБС.

С 2006 г. наблюдались практически ежегодные обострения СКВ в виде эритематозных высыпаний на различных участках кожи, язвенного стоматита, полиартрита, гематологических нарушений, выраженной иммунологической активности (повышение содержания АНФ, анти-дсДНК, снижение уровня СЗ-, С4-компонентов комплемента). Это требовало проведения пульс-терапии 6-МП, увеличения дозы пероральных ГК до 40–50 мг/сут с последующим ее снижением до 15–20 мг/сут (см. рисунок). При дальнейших попытках уменьшить дозу ГК отмечалось обострение заболевания.

Очередное обострение — в 2013 г., когда возникли артрит мелких суставов кистей, субфебрильная температура, эритематозные высыпания на голенях, на лице, язвенный стоматит; лейкопения $2,2 \cdot 10^9/\text{л}$, высокая иммунологическая активность, суточная протеинурия достигала 0,02 г/сут, мочевой осадок оставался нормальным. Выявлены анти-дсДНК 300 Ед/мл, АНФ 1/1280, СЗ 0,86 г/л. При магнитно-резонансной томографии коленных суставов обнаружен АН мышечков бедренных костей (МБК). Таким образом, у пациента отмечались высокая активность СКВ, рецидивирующее течение, необратимые органические повреждения (ИП SLICC/ACR — 3 балла) за счет стероидного СД и АН четырех суставов, рецидивирующее течение СКВ, глюкокортикоидная зависимость (максимальная доза ГК — 50 мг/сут, минимальная — 5 мг/сут; в течение последних 7 лет невозможность снижения дозы ГК < 20 мг/сут; пульс-терапия метипредом в суммарной дозе 12,5 г). В связи с этим было принято решение начать лечение БЛМ в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме.

Уже с 1-го месяца терапии БЛМ отмечалось снижение активности СКВ. В дальнейшем индекс SLEDAI-2K сохранялся на уровне 5–6 баллов, что было обусловлено рецидивирующими высыпаниями, лейкопенией, иммунологической активностью. С 6-го месяца терапии была достигнута клиническая ремиссия СКВ. Пациент продолжал лечение ПЗ с постепенным снижением

дозы до 5 мг/сут и ГКХ. В июле 2018 г. БЛМ был отменен. В 2019 г. после выраженного стресса зарегистрировано обострение СКВ и принято решение возобновить инфузии БЛМ, которые больной получает ежемесячно до настоящего времени. Это позволило снизить дозу ПЗ до 2,5 мг/сут.

Клиническое наблюдение №3

Пациентка Т., диагноз: СКВ, хронического по началу течения, высокой степени активности (SLEDAI-2K — 13 баллов), с поражением кожи (эритематозные высыпания), суставов (артрит, артралгии), серозных оболочек (перикардит), гематологическими (лейкопения) и иммунологическими (анти-дсДНК, гипоккомплементемия) нарушениями, АНФ+.

Дебют заболевания в 2005 г., в возрасте 35 лет, с артрита мелких и крупных суставов, лимфаденопатии, эритематозных высыпаний на открытых

участках тела, лейкопении ($3,9 \cdot 10^9/\text{л}$), склонности к тромбоцитопении (110 тыс.). Обращалась к гематологам, исключен лимфогранулематоз. В 2007 г. появилась протеинурия до 0,9 г/л, выявлены анти-дсДНК > 300 Ед/мл (при норме до 25 Ед/мл), нарастали гематологические нарушения: тромбоциты — 66 тыс., лейкоциты — $2,8 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 102 г/л. Пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение, где было принято решение о начале терапии ритуксимабом (РТМ) 1000 мг с пульс-терапией 6-МП суммарно 2250 мг, циклофосфаном 1000 мг, получала перорально метипред по 16 мг/сут. На фоне применения ГИБП на 2-е сутки возникли высыпания по типу крапивницы, которые были купированы без дополнительной терапии в течение дня. Несмотря на лечение, нарастала протеинурия. Выполнена биопсия почек, выявлен IV класс нефрита (индекс активности, ИА — 7, индекс хронизации, ИХ — 3), что послужило поводом для ежемесячного введения 6-МП и циклофосфана по стандартной схеме с умеренным положительным эффектом. При повторной биопсии почки через год определялась картина мезангиального пролиферативного гломерулонефрита (тип 2, ИА — 3, ИХ — 3). Обнаружены анти-дсДНК 62,6 Ед/мл, АНФ 1:640, суточная протеинурия 0,13 г, незначительная эритроцитурия. При ЭхоКГ выявлен перикардит. К терапии добавлен азатиоприн 150 мг/сут (который принимает до настоящего времени), продолжала прием метипреда со снижением дозы до 2 таблеток в сутки.

В 2009–2013 гг. были зарегистрированы неоднократные обострения кожно-суставных проявлений СКВ, в связи с чем проводилась пульс-терапия ГК (до 1,5 г/сут), временно повышалась доза пероральных ГК до 3–4 таблеток в сутки с постепенным снижением до 2,5 таблетки в сутки. Таким образом, пациентка постоянно принимала внутрь ГК в средних дозах, неоднократно получала пульс-терапию МП (суммарно — около 17,25 г), циклофосфан (суммарно — 8 г).

В 2013 г. при очередной госпитализации комиссией по назначению ГИБП было принято решение о присоединении к терапии БЛМ, учитывая рецидивирующее течение СКВ, развитие аллергической реакции на РТМ и длительный прием ГК. На фоне терапии удалось постепенно установить контроль

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Результаты длительного применения БЛМ
Results of long-term use of belimumab

Источник	Число пациентов	Длительность наблюдения, годы	Основные выводы	Частота обострений, %	Частота НЯ/СНЯ, %
F. Zhang и соавт., 2022 [22]	424	6	Благоприятный профиль безопасности. Доля ответивших на терапию и возможность снижения дозы ГК увеличивались при длительной терапии ГИБП	13,9	84,7/ 22,6
Y. Tanaka и соавт., 2023 [23]	71	7	Частота ответа на терапию прогрессивно возрастала по мере увеличения длительности применения ГИБП. Низкая частота возникновения новых необратимых органических повреждений	11	98/32
J.T. Merrill и соавт., 2012 [24]	336	4	БЛМ можно назначать длительно, при этом наблюдается приемлемый профиль безопасности	Н/д	97/19
V. Strand и соавт., 2019 [25]	140	6	Длительная терапия БЛМ приводит к значимому уменьшению усталости и улучшению качества жизни	Н/д	Н/д
H. Struemper и соавт., 2022 [27]	268	6	Терапия БЛМ способствует значимому снижению численности различных субпопуляций В-лимфоцитов. Высокое исходное количество наивных В-клеток ассоциировано с хорошим ответом на ГИБП	Н/д	Н/д
M.B. Urowitz и соавт., 2020 [26]	181	6	Снижение риска развития необратимых органических повреждений на 60% при терапии БЛМ	Н/д	Н/д

Примечание. Н/д — нет данных; СНЯ — серьезные неблагоприятные явления.

над течением заболевания, безопасно уменьшить дозу пероральных ГК, устранить потребность в проведении пульс-терапии ГК и циклофосфаном. К 2015 г. определялась умеренная лейкопения ($3,4 \cdot 10^9/\text{л}$), анти-дсДНК — $43,3 \text{ Ед/мл}$, АНФ — $1:320$, СЗ — $0,52 \text{ г/л}$, С4 — $0,06 \text{ г/л}$, нарушений функции почек не выявлено, отмечались неярко выраженные эритематозные высыпания в области лица и артралгии, сохранялся незначительный перикардит.

Пациентка ежемесячно получала инфузии БЛМ с хорошей переносимостью, к 2020 г. доза метипреда снижена до 4 мг/сут , а с 2022 г. — до 2 мг/сут , продолжала прием азатиоприна 150 мг/сут . Обострений, требовавших госпитализации, не было. В 2022 г. анти-дсДНК, СЗ, С4 — в пределах нормы, лейкопения — $3,29 \cdot 10^9/\text{л}$, сохранялись незначительные остаточные явления перикардита, других клинических проявлений СКВ не выявлено. Пациентка продолжает получать инфузии ГИБП.

Обсуждение. Клинические исследования, посвященные применению БЛМ при СКВ, как правило, включали оценку долгосрочной эффективности терапии (см. таблицу). В трех работах конечными точками являлись оценка безопасности, ответа на терапию, обострений и дозы пероральных ГК. Так, F. Zhang и соавт. [22] проанализировали данные 424 пациентов и оценили долгосрочные эффекты БЛМ при наблюдении до 6 лет. Завершили исследование 215 (50,7%) из этих больных. У 359 (84,7%) пациентов наблюдались нежелательные явления (НЯ), в том числе у 96 (22,6%) — серьезные (постинфузионные реакции, развитие опоясывающего герпеса, по 1 случаю папиллярного рака щитовидной железы и рака влагалища). При более длительном применении БЛМ доля ответивших на терапию прогрессивно увеличивалась, а доза пероральных ГК — снижалась. Тяжелые обострения зарегистрированы у 55 (13,9%) из 396 пациентов. Сходные результаты были получены в исследовании Y. Tanaka и соавт. [23], включавшем

71 пациента. Дополнительно автор подчеркнул, что новых необратимых органических повреждений на фоне долгосрочной терапии БЛМ практически не отмечалось. В 4-летнее наблюдение J.T. Merrill и соавт. [24] вошло 336 пациентов. Наиболее частыми НЯ были артралгии, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, усталость и тошнота. Серьезные инфузионные реакции возникали редко, их частота была сопоставима с таковой в группе плацебо. Был сделан вывод, что терапию БЛМ можно проводить длительно с приемлемым профилем безопасности.

V. Strand и соавт. [25] обобщили данные 140 пациентов, получавших БЛМ в течение 6 лет, и указали на улучшение качества жизни и уменьшение усталости на фоне данной терапии.

M.B. Urowitz и соавт. [26] сравнивали прогрессирование поражения органов у 181 пациента, получавшего БЛМ и стандартную терапию ГК. На фоне лечения БЛМ отмечалось снижение риска развития необратимых органических повреждений на 60% при наблюдении более 5 лет. R.F. van Vollenhoven и соавт. [17] также сообщили об отсутствии нарастания ИП у 57 (87,7%) из 65 пациентов, применявших БЛМ в ходе 8-летнего исследования

Целью работы H. Struemper и соавт. [27] являлось изучение динамики субпопуляций В-лимфоцитов при непрерывной терапии БЛМ. По сравнению с исходным уровнем за 6 лет количество наивных В-клеток и плазматических клеток (ПК) снизилось на 83–92%, В-клеток памяти — на 67%, короткоживущих ПК и В-клеток — на 40–50%. Более высокое исходное количество наивных В-клеток ассоциировалось с хорошим ответом на терапию, в то время как повышенное исходное число короткоживущих ПК — с более низкой частотой ответа на БЛМ.

Длительность терапии БЛМ у наших пациентов составляла 9, 10 и 9 лет соответственно, у 2 из них ежемесячные инфузии

продолжаются. У всех больных в разное время достигнут стойкий ответ на терапию. Наблюдение продемонстрировало необходимость длительной терапии ГИБП у таких пациентов, что связано с часто рецидивирующим течением СКВ и потребностью в постоянном приеме средних доз ГК. Благодаря ежемесячным инфузиям удалось безопасно снизить дозу ГК у больных со стероидзависимым течением СКВ, что соответствует концепции «Treat-to-Target». Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости длительного регулярного применения БЛМ у таких больных, динамического наблюдения для более точной оценки эффективности лечения, прогнозирования исходов и сроков терапии ГИБП. Переносимость лечения была удовлетворительной у всех пациентов, не выявлено постинфузионных реакций, как и подтвержденных данных о развитии необратимых органных повреждений на фоне терапии БЛМ. Поскольку пациенты, как правило, получали ГИБП по месту жительства и не было фиксированных дат контрольных явок в НИИР им В.А.Насоновой, мы не располагаем сведениями о развитии легких НЯ. Однако, как показал опрос пациентов, не было тяжелых НЯ, повлекших за собой госпитализацию.

У пациентки №3, дважды переболевшей COVID-19 легкого течения, не потребовалось усиления терапии СКВ.

У пациентки №1, несмотря на инициацию терапии БЛМ, через 10 мес были зарегистрированы признаки поражения почек, что закономерно привело к назначению цитостатической терапии с быстрым достижением эффекта. Однако ввиду продолжающихся инфузий ГИБП принято решение сохранить среднюю дозу пероральных ГК с последующим ее снижением, а в ходе дальнейшего наблюдения курс цитостатической терапии был ограничен несколькими годами. В последующие 7 лет на фоне непрерывных инфузий БЛМ обострений заболевания не возникало, отмечалась полная нормализация иммунологических показателей СКВ, что позволило использовать только низкие дозы ГК и ГКХ.

Заключение. Длительность терапии БЛМ в каждом случае должна определяться индивидуально, в зависимости от течения заболевания и ответа на терапию. Полученные нами результаты продемонстрировали безопасность, эффективность и целесообразность назначения БЛМ в течение нескольких лет пациентам со стероидзависимым рецидивирующим течением СКВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zen M, Gatto M, Nalotto L, et al. The management of systemic lupus erythematosus (SLE) patients in Remission. *Isr Med Assoc J*. 2017 Jul;19(7):454-458.
- Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, et al. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1467-72.
- Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Sep;13(5):345-51. doi: 10.1097/00002281-200109000-00002.
- Stojan G, Petri M. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):144-150. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480.
- Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1955-9.
- Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1801-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O.
- Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidencebased systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1143-51. doi: 10.1002/art.24698.
- Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
- Furie R, Petri M, Zamani E, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.
- FDA approves Benlysta to treat lupus. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncement/s/ucm246489.htm>
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бенлиста, ЛП-001557-081116. [Instructions for the use of the drug for medical use Benlista, LP-001557-081116].
- Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Mar;16(3):287-293. doi: 10.1016/j.autrev.2017.01.010. Epub 2017 Jan 29.
- NCT01639339 <https://clinicaltrials.gov>
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27.
- Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, et al. Long-Term safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: a continuation of a seventy-six-week phase III parent study in the United States. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Jun;70(6):868-877. doi: 10.1002/art.40439. Epub 2018 Apr 25.
- Van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA, et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a phase III study extension. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Feb 1;59(2):281-291. doi: 10.1093/rheumatology/kez279.
- Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):699-709. doi: 10.1177/0961203315625119. Epub 2016 Mar 1.
- Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):31-37. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):31-37. (In Russ.)].
- Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329-335. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(3):329-335. (In Russ.)].
- Van Vollenhoven RF, Bertsias 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.

22. Zhang F, Zheng J, Li Y, et al. Phase 3, long-term, open-label extension period of safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in China, for up to 6 years. *RMD Open*. 2022 Apr;8(1): e001669. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001669.

23. Tanaka Y, Curtis P, DeRose K, et al. Long-term safety and efficacy of belimumab in Japanese patients with SLE: A 7-year open-label continuation study. *Mod Rheumatol*.

2023 Jan 3;33(1):122-133. doi: 10.1093/mr/roab125.

24. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al; LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564.

25. Strand V, Berry P, Lin X, et al. Long-Term Impact of Belimumab on Health-Related Quality of Life and Fatigue in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Six Years of Treatment. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):829-838. doi: 10.1002/acr.23788.

Epub 2019 Apr 29.

26. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, et al. Comparative analysis of long-term organ damage in patients with systemic lupus erythematosus using belimumab versus standard therapy: a post hoc longitudinal study. *Lupus Sci Med*. 2020 Oct;7(1):e000412. doi: 10.1136/lupus-2020-000412.

27. Struempfer H, Kurtinecz M, Edwards L, et al. Reductions in circulating B cell subsets and immunoglobulin G levels with long-term belimumab treatment in patients with SLE. *Lupus Sci Med*. 2022 Feb;9(1):e000499. doi: 10.1136/lupus-2021-000499.

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

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.

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

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

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

Современные возможности лечения системной красной волчанки у детей (обзор литературы)

Каледа М.И., Никишина И.П.

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

Лечение системной красной волчанки с ювенильным началом (юСКВ) представляет собой сложную задачу с учетом разнообразия клинических проявлений и течения болезни, высокого риска повреждения органов. Необходимость создания отдельных принципов лечения юСКВ обоснована большей интенсификацией терапии за счет как используемых доз, так и сочетания большего числа разных препаратов у одного пациента. Однако на сегодня фундаментом лечения юСКВ является в основном экстраполяция данных, полученных в исследованиях взрослых пациентов.

В обзоре отражены современные представления о спектре лекарственных препаратов, применяемых при юСКВ, особое внимание уделено эффективности, безопасности, срокам назначения терапии, а также возможным перспективам ее оптимизации.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным началом; глюкокортикоиды; генно-инженерная биологическая терапия; детский возраст.

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП. Современные возможности лечения системной красной волчанки у детей (обзор литературы). Современная ревматология. 2024;18(4):99–105. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-99-105

Modern treatment options for systemic lupus erythematosus in children (literature review)

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

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

The treatment of juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) is a complex task in view of the diversity of clinical manifestations and the course of the disease as well as the high risk of organ damage. The need to create separate therapeutic principles for jSLE is justified by the greater intensification of therapy due to both the doses used and the combination of a larger number of different drugs in a patient. However, the basis for the treatment of jSLE today is mainly the extrapolation of data obtained in studies with adult patients.

The review reflects modern ideas about the spectrum of drugs used in jSLE, with particular emphasis on efficacy, safety and timing of therapy as well as possible optimization options.

Keywords: juvenile onset systemic lupus erythematosus; glucocorticoids; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; childhood.

Contact: Maria Igorevna Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP. Modern treatment options for systemic lupus erythematosus in children (literature review). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):99–105. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-99-105

Лечение системной красной волчанки с ювенильным началом (юСКВ) представляет собой сложную задачу с учетом широкого разнообразия ее иммунофенотипов у детей — от вариантов с преобладанием кожно-суставных проявлений до субтипов с превалированием люпус-нефрита, гемолитической анемии, поражения нервной системы, различных вариантов моногенной волчанки и полиаутоиммунных состояний, с непредсказуемым чередованием обострений и ремиссий, высоким риском повреждения органов [1]. Лечение СКВ у детей и взрослых включает одни и те же классы лекарственных препаратов, основное различие заключается в большей интенсификации терапии при юСКВ за счет как применяемых доз, так и сочетания большего числа разных препаратов у одного пациента, поскольку у детей заболевание протекает чаще с поражением жизненно важных органов, высокой иммунологической активностью и имеет плохой отдаленный прогноз [2, 3]. Особенностью существующих подходов к те-

рапии юСКВ является то, что крупные клинические исследования в педиатрической популяции не проводились и в большинстве доступных работ сообщается об экстраполяции схем лечения, используемых у взрослых, на детей. Основываясь на этих ограниченных данных, в 2017 г. международная комиссия экспертов, участников проекта SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe), опубликовала рекомендации по диагностике и лечению юСКВ, включая общие рекомендации и отдельные рекомендации по терапии люпус-нефрита и антифосфолипидного синдрома [4–6]. Между тем появляются новые препараты, новые подходы к терапии, пересматриваются схемы применения хорошо известных препаратов, поэтому практикующие педиатры-ревматологи обращаются к исследованиям и рекомендациям для взрослых, в частности к рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. и обновленным рекомендациям, опубликованным в 2024 г. [7–9]. Экстрапо-

ления этих рекомендаций на педиатрическую популяцию имеет ряд ограничений, так как при лечении юСКВ необходимо учитывать специфику патогенетических механизмов, возраста, включая рост, нейроэндокринной перестройки в пубертатном периоде, приверженность лечению, фертильность и психосоциальные проблемы [3].

Безусловно, сегодня глюкокортикоиды (ГК) по-прежнему остаются краеугольным камнем терапии СКВ, в том числе юСКВ, помогая быстро достичь контроля над активностью заболевания [10, 11]. По данным J. Deng и соавт. [11], ГК требуются в качестве стартовой терапии 97% пациентам с юСКВ и 70% взрослых. С учетом широкого использования и длительности лечения ГК грамотное их назначение крайне важно. Однако в реальной практике большое число специалистов под «стандартом лечения» понимают обязательное назначение высоких доз ГК независимо от клинической картины. У большинства детей используются более высокие дозы пероральных ГК, чем у взрослых [2, 11]. Согласно выводам E.M.D. Smith и соавт. [12], у 22% пациентов с юСКВ стартовая доза ГК составляет >1 мг/кг/сут. Такая терапия приводит к снижению активности заболевания, но слишком часто ценой накопления необратимых повреждений органов, особенно при высоких кумулятивных дозах [10, 13]. По данным M. Rygg и соавт. [14], отсроченное наступление пубертата наблюдалось у 15,3% девочек и 24% мальчиков, получавших ГК, 36,1% девочек и 44% мальчиков имели значительную задержку полового развития, особенно когда кумулятивная доза ГК была >400 мг/кг массы тела. Необратимые повреждения органов (остеопороз с повышенным риском переломов, аваскулярные некрозы костей, кардиоваскулярные и цереброваскулярные осложнения, катаракта) очень часто наблюдаются при юСКВ и особенно неблагоприятны для детей [11, 15]. С использованием высоких доз пероральных ГК связаны и такие серьезные нежелательные явления (НЯ), как инфекции [16–18].

Основным механизмом действия ГК при ежедневной пероральной терапии является так называемый геномный путь, который реализуется достаточно медленно [19]. По мнению ряда авторов, маловероятно, что противовоспалительный эффект значительно нарастает после того, как доза преднизолона достигает 30–40 мг/сут, поскольку такие дозы уже создают почти 100% насыщение геномного пути [20]. Более высокие начальные дозы преднизолона напрямую ведут к более высоким кумулятивным дозам [21] с хорошо доказанным увеличением накопления стойкого повреждения [17, 22]. Токсичность за счет геномного механизма действия ГК также возрастает параллельно с увеличением дозы. Между тем, имеются данные о том, что активация негеномных механизмов обеспечивает дополнительные преимущества без повышения токсичности, клинические эффекты негеномных механизмов действия проявляются быстрее и играют важную роль в опосредованном действии ГК при назначении пульс-терапии метилпреднизолоном (МП) [19]. Ее использование в клинической практике имеет свои нюансы. Так, при назначении такого лечения без последующего подключения пероральных ГК крайне высок риск развития феномена «рикошета» (ухудшение состояния, иногда превышающее, по нашим наблюдениям, степень исходной активности), что требует тщательной оценки терапевтической тактики при включении в схему лечения пульс-терапии. По данным A. Danza и соавт. [20], в группах с полным, частичным

ответом, а также у пациентов, не ответивших на пульс-терапию МП, суммарные дозы ГК были сопоставимы, при этом частота инфекций была ниже у тех, кто получил меньшую суммарную дозу ГК. Комбинация пульс-терапии МП с последующим назначением более низких доз пероральных ГК (до 30 мг/сут в пересчете на преднизолон) эффективнее и безопаснее и позволяет быстрее добиться результата, чем использование «классической» дозы 1 мг/кг/сут [23, 24]. В работе G. Ruiz-Irastorza и соавт. [24] количество курсов пульс-терапии МП, а не суммарная доза ГК, было единственным независимым терапевтическим предиктором возможности достижения полной ремиссии и уменьшения числа НЯ, связанных с ГК. По сравнению с традиционными схемами лечения повторные курсы пульс-терапии МП позволили снизить дозу пероральных ГК и усилить клинический ответ. По данным другого исследования, в группе пациентов, которым пероральные ГК никогда не назначались в дозе >30 мг/сут, а для купирования обострений использовались курсы 3-дневной пульс-терапии МП 125–500 мг на введение при условии раннего назначения базисной иммуносупрессивной терапии, была выше частота длительной ремиссии [25]. Все это позволяет предположить, что схема терапии, включающая прерывистый режим введения ГК в виде пульс-терапии в сочетании с невысокими дозами пероральных ГК, сохраняет хорошие перспективы применения у больных юСКВ на фоне изначально тщательно продуманной базисной терапии [19].

Важной составляющей лечения СКВ является гидроксихлорохин (ГКХ), который вошел в международные и российские рекомендации по лечению юСКВ [4, 26] и продемонстрировал хорошую эффективность в отношении кожно-слизистых, скелетно-мышечных и конституциональных симптомов [27]. I. Ruiz-Ariza и соавт. [17] отмечают, что у пациентов, получавших ГКХ, чаще удавалось снизить дозу пероральных ГК, что подтверждает его стероидсберегающий эффект. J.S. Massias и соавт. [28] сообщают, что ГКХ получают 91–93% пациентов с юСКВ. Помимо стероидсберегающего эффекта, это может быть обусловлено данными о снижении концентрации липидов в крови, риска развития тромбозов, сосудистых осложнений, стероидного диабета, а также о гепатопротективном эффекте препарата у больных СКВ [3, 13]. N. Zahr и соавт. [29] отметили зависимость между концентрацией ГКХ в крови и вероятностью достижения неактивного статуса болезни при юСКВ: при концентрации ≥ 750 нг/мл у 87,6% пациентов зарегистрирован неактивный статус.

В пилотном исследовании ГКХ у детей с люпус-нефритом III и IV классов, исходно получавших сопоставимые дозы ГК и микофенолата мофетила (ММФ), в группе, в которой дополнительно назначали ГКХ, значимо чаще наблюдался почечный ответ после 12 мес терапии [30]. У пациентов с юСКВ, длительно леченных ГКХ, выявлен и более низкий индекс повреждения [31]. При использовании ГКХ необходимо проводить расчет дозы по массе тела ($\leq 5,5$ мг/кг/массы тела в сутки) [26]. По данным J.W. Kim и соавт. [32], у пациентов, применявших ГКХ в среднем более 10 лет в средней дозе 6,4 мг/кг/сут, частота ретинопатии составила 13,8%. С учетом риска ретинопатии в текущих рекомендациях предусматривается ежегодный обязательный офтальмологический скрининг для детей, получающих ГКХ [4, 33]. Наш опыт показывает, что в случае тяжелого органного поражения ГКХ не является препаратом первой линии терапии, а должен

подключаться после назначения цитостатиков и, при необходимости, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [33].

Существенное место в лечении юСКВ занимают синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [4, 10, 26]. В международных рекомендациях 2017 г. указано, что «в тех случаях, когда терапия ГК недостаточно эффективна, следует подключать БПВП» [10]. Ранее мы уже высказывали мнение, что при изначально высокой клинической активности вопрос о подключении БПВП обязательно решается на ранних стадиях заболевания [33]. Сегодня тенденция раннего назначения БПВП стала отчетливо доминировать при юСКВ. По данным Н.І. Brunner и соавт. [2], среди пациентов с впервые установленным диагнозом СКВ детского возраста БПВП получают 38,8% по сравнению с 20,6% взрослых больных, что представляется нам недостаточным.

Предпочтительный выбор БПВП должен быть основан на ведущих проявлениях заболевания и экспертной оценке соотношения пользы/риска от того или иного препарата. Среди БПВП при юСКВ используется ММФ из расчета 600 мг/м² поверхности тела 2 раза в сутки или микофеноловая кислота 450 мг/м² поверхности тела 2 раза в сутки, циклофосфамид (ЦФ) 1,0–2,5 мг/кг в сутки *per os* или внутривенно в дозе 0,5 г/м² поверхности тела в месяц, азатиоприн 1–3 мг/кг/сут, циклоспорин 2,0–5,0 мг/кг/сут [13, 26]. Е.М.Д. Smith и соавт. [12] проанализировали терапию больных юСКВ в среднем за 3 года и пришли к выводу, что всего 5% пациентов получали комбинацию ГКХ и ГК без применения синтетических БПВП, 31% имели опыт использования 1 БПВП, 36% – 2, 18% – 3, а 10% – ≥4 за весь период наблюдения.

История применения синтетических БПВП при юСКВ началась с назначения в 70-е годы XX в. ЦФ. В настоящее время, по данным литературы, ЦФ используется у детей с той же частотой, что и у взрослых [3]. Согласно международным рекомендациям 2017 г., ЦФ показан при люпус-нефрите, гемолитической анемии, поражении нервной системы [4, 5]. В детском возрасте предпочтительна внутривенная схема терапии ЦФ из-за лучшей переносимости по сравнению с пероральным приемом [34]. Как показывают последние исследования, у детей ЦФ чаще применяется в редуцированных дозах в соответствии с протоколом EuroLupus, исходя из разработанного для взрослых [35]. Имеются данные о сопоставимой эффективности ММФ и ЦФ при лучшем профиле безопасности ММФ в индукционной терапии люпус-нефрита [36]. Согласно рекомендациям CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) и SHARE, начальное лечение люпус-нефрита III и IV классов предполагает сочетание ГК с внутривенным введением ЦФ либо с ММФ в качестве равнозначных схем терапии [37]. Это обусловлено не только сопоставимой эффективностью, но и во многом токсичностью ЦФ, включая отсроченные НЯ, онкогематологические заболевания (при суммарном воздействии в течение жизни >36 г), миелофиброз (>80 г) и бесплодие (>7,5–15 г/м² для педиатрических пациентов, >300 мг/кг для взрослых) [37]. Обобщение данных о безопасности и эффективности привело к тому, что ЦФ существенно уступил ММФ лидирующие позиции в лечении юСКВ (10 и 37% в первой линии терапии соответственно, по данным исследования британской когорты пациентов с юСКВ) [12]. В нашей практике в последние годы ЦФ назначается существенно реже, чем ММФ.

Частота использования ММФ у детей существенно увеличилась. Как сообщают Н.І. Brunner и соавт. [2], его получают 37,6% пациентов с юСКВ и лишь 11% взрослых больных. В работе J.S. Massias и соавт. [28] ММФ применялся у 57% детей, частота его назначения у представителей азиатских народов и афроамериканцев была выше, чем у больных белой расы (63,4; 65,2 и 51% соответственно). В европейском многоцентровом исследовании взрослых пациентов установлено, что в группе, получавшей индукционный курс микофеноловой кислоты в сочетании со сниженной дозой пероральных ГК, и в группе, в которой назначали микофеноловую кислоту со стандартной дозой ГК, эффективность терапии оказалась одинаковой при лучшем профиле безопасности терапии в первой группе [23]. У взрослых пациентов с люпус-нефритом индукционная терапия с использованием ММФ, ингибиторов кальциневрина или их комбинации была более эффективна для достижения ремиссии, чем ЦФ при аналогичной или меньшей токсичности лечения, а ММФ был наиболее эффективным препаратом для поддерживающей терапии [38]. Сходные результаты получены Y. Мао и соавт. [39], которые продемонстрировали высокую эффективность с возможностью достижения ремиссии при добавлении ингибиторов кальциневрина к лечению ММФ у 11 детей с рецидивирующим нефритом.

Азатиоприн реже используется при юСКВ, по данным британских исследований, его получают 28–46% пациентов [12, 28], что подтверждено и в нашей практике. Азатиоприн назначается при умеренной активности для поддерживающей терапии люпус-нефрита после индукционного курса ЦФ или ММФ [3]. J.S. Massias и соавт. [28] не наблюдали статистически значимых различий в назначении этого препарата по этническому признаку, хотя у представителей белой расы он применялся несколько чаще.

Метотрексат (МТ) получают 21,7–32% пациентов, основными показаниями для его использования являются мышечно-скелетные симптомы, в отдельных случаях – проявления по типу подострой и хронической кожной волчанки [12, 28]. По данным Н.І. Brunner и соавт. [2], частота применения азатиоприна и МТ при юСКВ и у взрослых пациентов сопоставима.

Циклоспорин при юСКВ используется редко – в 1–2,6% случаев, в основном не в первой линии терапии [12, 28]. Несколько чаще его применяют при юСКВ у афроамериканцев, возможно, в связи с большей тяжестью у них люпус-нефрита [28]. Ряд исследований подтверждает, что ингибиторы кальциневрина, включая циклоспорин, могут рассматриваться в качестве эффективного варианта терапии пролиферативного люпус-нефрита, а также при тромбоцитопении [40, 41]. Имеются сообщения об эффективности циклоспорина при юСКВ, как правило, в комбинации с ММФ [39, 42]. Согласно рекомендации SHARE, такролимус и циклоспорин могут быть альтернативой для отдельных пациентов с волчаночным нефритом [5]. В 2023 г. опубликован протокол исследования, которое нацелено на создание доказательной базы эффективности и безопасности циклоспорина при юСКВ [43].

Прорыв в лечении СКВ, начавшийся в середине XX в. с внедрения в клиническую практику ГК, а затем и синтетических БПВП, существенно улучшил качество жизни пациентов и уменьшил летальность. В то же время широкий круг НЯ и недостаточная эффективность подобной терапии у

ряда пациентов послужили стимулом для разработки новых подходов к лечению, связанных с применением ГИБП, блокирующих молекулярные и клеточные биологические мишени, участвующие в развитии воспаления и аутоиммунитета [44].

В свете данных о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в патогенезе СКВ областью наиболее пристального интереса стала разработка ГИБП, специфически модулирующих функцию или вызывающих уменьшение количества (деплецию) В-клеток и плазматических клеток [44]. Подавляющее большинство исследований посвящено изучению эффективности и безопасности ритуксимаба (РТМ), моноклонального химерного антитела к CD20-антигену [44]. РТМ имеет статус «of label» в педиатрической практике, за исключением гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита у детей в возрасте 2 лет и старше. Первое описание серии случаев эффективного применения РТМ при юСКВ было опубликовано в 2005 г. [45]. К настоящему времени накоплен большой опыт его успешного использования у детей [46–48], в том числе в Российской Федерации [49, 50]. Основные показания для назначения РТМ – рефрактерность к стандартной терапии, тяжелое течение люпус-нефрита, тромбоцитопения и поражение нервной системы. Препарат имеет хороший профиль безопасности, наиболее распространенными НЯ были легкие инфузионные реакции и инфекции, в основном верхних дыхательных путей [46–50]. Частота связанных с РТМ серьезных инфекций при юСКВ, по данным А. Tambralli и соавт. [46], составила 90,8/1000 пациенто-лет, что сопоставимо с результатами предыдущих исследований ЦФ при юСКВ. Другой проблемой терапии РТМ является развитие отсроченной гипогаммаглобулинемии [46, 47, 50], однако L. Watson и соавт. [47] на большой когорте пациентов с юСКВ показали, что всего 2% из них нуждались в заместительных инфузиях внутривенного иммуноглобулина. РТМ вошел в международные [4] и отечественные [26] клинические рекомендации по юСКВ. Согласно оценке J.S. Massias и соавт. [28], около 25% пациентов с юСКВ получают терапию РТМ, частота его назначения выше у чернокожих африканцев (37,7%), у которых заболевание протекает более агрессивно. По данным E.M.D. Smith и соавт. [12], РТМ чаще назначался во второй линии терапии (12%), в первой линии терапии его получали 4% детей, что подтверждает и наш практический опыт.

Имеются также данные об успешном использовании при юСКВ полностью гуманизированного моноклонального антитела к CD20-антигену – офатумаба, в том числе при моногенной волчанке [51, 52].

Наряду с деплецией В-клеток блокада этого пути патогенеза может быть достигнута ингибированием активности стимулятора В-лимфоцитов (В-lymphocyte stimulator, BLyS), что обеспечивает препарат белимумаб (БЛМ) – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело [53]. БЛМ был первым препаратом, специально созданным для лечения СКВ более чем за 50-летнюю историю и получившим в 2011 г. одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) в США, а затем и во многих странах, в том числе в Российской Федерации [53]. В 2019 г. БЛМ для внутривенного введения был зарегистрирован у детей старше 5 лет на основании результатов исследования PLUTO [54]. Эффективность и безопасность БЛМ у детей в исследовании PLUTO и у взрослых в исследованиях BLISS-52, BLISS-76, BLISS-NEA

и EMBRACE были сопоставимы [55]. По данным R. Dimelow и соавт. [56], возраст, пол, активность заболевания и сопутствующее лечение не влияли на экспозицию БЛМ у детей; с учетом размера тела фармакокинетика и фармакодинамика были аналогичны соответствующим показателям у взрослых. К настоящему времени накоплен определенный опыт практического применения БЛМ у детей [57–60], демонстрирующий его высокую эффективность при слизисто-кожных проявлениях СКВ, артрите, тромбоцитопении, высоком уровне антител к ДНК и гипокомплементемии, а также хороший стероидсберегающий эффект с возможностью быстрого снижения дозы пероральных ГК. В исследовании J.S. Hui-Yuen и соавт. [60] прием ГК был прекращен у 35% пациентов с юСКВ через 6 мес после начала лечения БЛМ по сравнению с 11% взрослых. Отчетливое снижение активности СКВ наблюдалось с 6-го месяца терапии [57–60]. БЛМ имеет хороший профиль безопасности: в исследовании PLUTO легкие НЯ отмечены у 79,2% детей против 82,5% в группе плацебо, а серьезные НЯ – у 17% против 35% пациентов [54]. Инфузионные реакции наблюдались в единичных случаях в трех исследованиях [54, 57, 58]. С учетом высокой эффективности и безопасности БЛМ около трети наших пациентов он был назначен на ранних сроках СКВ (менее 1 года после дебюта). БЛМ для подкожного введения пока не одобрен при юСКВ, продолжается исследование II фазы, в котором оцениваются его фармакокинетика и фармакодинамика в возрастной группе 5–17 лет [61].

Среди испытаний других ГИБП II фазы при СКВ единственным, в котором участвовали подростки, было исследование атацепта (APRIL-SLE) [62]. Некоторые испытания III фазы предполагают включение пациентов подросткового возраста – это исследования дапирилизумаба (подростки от 16 лет), телитацицепта (от 12 лет) и обинутумаба (от 14 лет) [61]. Эти работы, безусловно, предоставят полезные данные об эффективности новых лекарственных средств у подростков, однако не смогут служить основанием для регистрации препаратов в педиатрической практике.

Помимо сведений об участии подростков в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при СКВ, имеются отдельные публикации серий наблюдений успешного применения при юСКВ нескольких ГИБП: Си-ролимуса (рапамицин; n=32) [63], Телитацицепта (n=15) [64], Бортезомиба (n=5) [65].

Важным направлением расширения возможностей лечения СКВ стало изучение интерфероновой пути патогенеза. Нарушение регуляции передачи сигналов интерферона (ИФН) типа I обнаруживается у многих пациентов с СКВ, и степень этого нарушения связана с тяжестью заболевания, что делает ИФН типа I терапевтически значимыми мишенями [13]. Препарат анифролумаб, гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИФН типа I, в настоящее время не зарегистрирован при юСКВ, в отличие от СКВ у взрослых, однако имеются отдельные наблюдения его эффективного применения в клинической практике у детей [66].

Теоретический потенциал для дальнейшей реализации в лечении юСКВ демонстрируют ингибиторы Янус-киназ [13]. Опубликованы отдельные наблюдения применения при юСКВ, в том числе при моногенной волчанке, препаратов этой группы – барицитиниба и руксолитиниба [67, 68].

Лекарственные препараты, которые на основании результатов РКИ были признаны безопасными и эффективными

при СКВ у взрослых, могут быть одобрены при юСКВ. Это происходит благодаря экстраполяции полученных результатов на педиатрическую популяцию при ограничении числа и сложности исследований, необходимых для одобрения. По мнению Н.И. Brunner и соавт. [69], чтобы повысить эффективность испытаний новых лекарств при юСКВ, на основе подтвержденных результатов РКИ у взрослых могут использоваться особый дизайн исследований, а также статистические методы, успешно применяемые при ряде других редких заболеваний у детей. Авторы этой публикации отдают пред-

почтение открытым фармакокинетико-фармакодинамическим исследованиям при юСКВ, для проведения которых в настоящее время имеются все условия.

Однако в ожидании расширения окна терапевтических возможностей практикующим педиатрам-ревматологам не следует забывать о необходимости своевременного, грамотного и вдумчивого использования уже имеющегося арсенала лекарственных препаратов, что крайне важно для создания эффективной модели персонифицированной терапии юСКВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus — are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Feb;36(1):53-80, vii-viii. doi: 10.1016/j.rdc.2009.12.012.
- Brunner HI, Vadhariya A, Dickson C, et al. Treatment patterns in paediatric and adult patients with SLE: a retrospective claims database study in the USA. *Lupus Sci Med*. 2023 Jul;10(2):e000817. doi: 10.1136/lupus-2022-000817.
- Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE) — Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Aug;31(4):488-504. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.001. Epub 2018 Mar 1.
- Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1788-1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960. Epub 2017 Jun 19.
- Groot N, de Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1965-1973. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211898. Epub 2017 Sep 6.
- Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct;76(10):1637-1641. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211001. Epub 2017 May 4.
- 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.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) Recommendations for the Management of Lupus Nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27.
- 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.
- Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol*. 2019 Dec;209:108274. doi: 10.1016/j.clim.2019.108274. Epub 2019 Oct 31.
- Deng J, Chalhoub NE, Sherwin CM, et al. Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct;49(2):251-259. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.03.010. Epub 2019 Mar 16.
- Smith EMD, Egbivwie N, Jorgensen AL, et al. Real world treatment of juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK JSLE cohort study. *Clin Immunol*. 2022 Jun;239:109028. doi: 10.1016/j.clim.2022.109028. Epub 2022 May 2.
- Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs*. 2021 Jul;23(4):331-347. doi: 10.1007/s40272-021-00457-z. Epub 2021 Jul 10.
- Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):511-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200106. Epub 2011 Oct 13.
- Kifer N, Sestan M, Frkovic M, et al. 2019 ACR/EULAR classification criteria and therapy in predicting organ damage accrual in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: A retrospective study over the last 29 years. *Lupus*. 2022 Jun;31(7):828-836. doi: 10.1177/09612033221094707. Epub 2022 Apr 12.
- Ferreira JC, Marques HH, Ferriani MP, et al. Herpes zoster infection in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a large multicenter study. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):754-9. doi: 10.1177/0961203315627203. Epub 2016 Jan 27.
- Ruiz-Arruza I, Barbosa C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis. *Autoimmun Rev*. 2015 Oct;14(10):875-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.011. Epub 2015 Jun 1.
- Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R109. doi: 10.1186/ar2764. Epub 2009 Jul 15.
- Pan L, Liu J, Liu C, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: characteristics and the prospect of glucocorticoid pulse therapy. *Front Immunol*. 2023 Aug 10;14:1128754. doi: 10.3389/fimmu.2023.1128754. eCollection 2023.
- Danza A, Borgia I, Narvaez JI, et al. Intravenous pulses of methylprednisolone to treat flares of immune-mediated diseases: How much, how long? *Lupus*. 2018 Jun;27(7):1177-1184. doi: 10.1177/0961203318768888. Epub 2018 Apr 8.
- Ruiz-Irastorza G., Garcia M., Espinosa G., et al. First month prednisone dose predicts prednisone burden during the following 11 months: An observational study from the RELES cohort. *Lupus Sci Med*. 2016 Aug 2;3(1):e000153. doi: 10.1136/lupus-2016-000153. eCollection 2016.
- Tarr T, Papp G, Nagy N, et al. Chronic high-dose glucocorticoid therapy triggers the development of chronic organ damage and worsens disease outcome in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017 Feb;36(2):327-333. doi: 10.1007/s10067-016-3492-6. Epub 2016 Nov 26.
- Zehner M, Doria A, Lan J, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus*. 2011 Dec;20(14):1484-93. doi: 10.1177/0961203311418269. Epub 2011 Oct 5.

24. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C, et al. Repeated pulses of methylprednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev.* 2017 Aug; 16(8):826-832. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.017. Epub 2017 May 28.
25. Ruiz-Irastorza G, Ruiz-Estevez B, Lazaro E, et al. Prolonged remission in SLE is possible by using reduced doses of prednisone: An observational study from the Lupus-Cruces and Lupus-Bordeaux inception cohorts. *Autoimmun Rev.* 2019 Sep;18(9):102359. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102359. Epub 2019 Jul 16.
26. Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Никишина ИП и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(2):110-25.
- [Alekseeva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 2. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2018;17(2):110-25. (In Russ.)].
27. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Mar;16(3):411-419. doi: 10.1080/14740338.2017.1269168. Epub 2016 Dec 14.
28. Massias JS, Smith EM, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory phenotypes in juvenile-onset Systemic Lupus Erythematosus across ethnicities in the UK. *Lupus.* 2021 Apr;30(4):597-607. doi: 10.1177/0961203320984251. Epub 2021 Jan 7.
29. Zahr N, Urien S, Funck-Brentano C, et al. Evaluation of Hydroxychloroquine Blood Concentrations and Effects in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Mar 17;14(3):273. doi: 10.3390/ph14030273.
30. Gheet FS, Dawoud HE, El-Shahaby WA, et al. Hydroxychloroquine in children with proliferative lupus nephritis: a randomized clinical trial. *Eur J Pediatr.* 2023 Apr;182(4):1685-1695. doi: 10.1007/s00431-023-04837-0. Epub 2023 Feb 8.
31. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, et al. From childhood to adulthood: the trajectory of damage in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Nov;69(11):1627-1635. doi: 10.1002/acr.23199. Epub 2017 Sep 26.
32. Kim JW, Kim YY, Lee H, et al. Risk of Retinal Toxicity in Longterm Users of Hydroxychloroquine. *J Rheumatol.* 2017 Nov; 44(11):1674-1679. doi: 10.3899/jrheum.170158. Epub 2017 Sep 1.
33. Каледа МИ, Никишина ИП. Современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):405-415.
- [Kaleda MI, Nikishina IP. Current international guidelines for the diagnosis and treatment of juvenileonset systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2018; 56(4):405-415. (In Russ.)].
34. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med.* 2001 Aug 21;135(4):248-57. doi: 10.7326/0003-4819-135-4-200108210-00009.
35. Cannon LA, Wenderfer SE, Lewandowski LB, et al; CARRA Lupus Nephritis Workgroup. Use of EuroLupus Cyclophosphamide Dosing for the Treatment of Lupus Nephritis in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus in North America. *J Rheumatol.* 2022 Jun;49(6):607-614. doi:10.3899/jrheum.210428. Epub 2022 Feb 15.
36. Smith E, Al-Abadi E, Armon K, et al. Outcomes following mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide induction treatment for proliferative juvenile-onset lupus nephritis. *Lupus.* 2019 Apr;28(5):613-620. doi: 10.1177/0961203319836712. Epub 2019 Mar 14.
37. Pennesi M, Benvenuto S. Lupus Nephritis in Children: Novel Perspectives. *Medicina (Kaunas).* 2023 Oct 16;59(10):1841. doi: 10.3390/medicina59101841.
38. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis.* 2017 Sep;70(3):324-336. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.008. Epub 2017 Feb 21.
39. Mao Y, Yin L, Huang H, et al. Addition of cyclosporine/tacrolimus for pediatric relapsed lupus nephritis during mycophenolate mofetil maintenance therapy. *J Int Med Res.* 2019 Jan;47(1):105-113. doi: 10.1177/0300060518796751. Epub 2018 Sep 12.
40. Chighizola CB, Ong VH, Meroni PL. The Use of Cyclosporine A in Rheumatology: a 2016 Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Jun;52(3):401-423. doi: 10.1007/s12016-016-8582-3.
41. Mok CC. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 Jun;31(3):429-438. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.010. Epub 2017 Oct 11.
42. Wen Y, Lu P, Lu H, Hu X. Successful treatment of subdural hemorrhage and retinal hemorrhage in childhood-onset systemic lupus erythematosus associated with thrombocytopenia: Case report. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jan 15;100(2):e24231. doi: 10.1097/MD.00000000000024231.
43. Liu X, Peng Y, Cai S. The efficacy and safety of cyclosporine in children with systemic lupus erythematosus: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023 Feb 22;102(8):e32314. doi: 10.1097/MD.00000000000032314.
44. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2019;57:1-40.
- [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immune-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019; 57:1-40. (In Russ.)].
45. Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52(10):3168-74. doi: 10.1002/art.21351.
46. Tambralli A, Beukelman T, Cron RQ, Stoll ML. Safety and Efficacy of Rituximab in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus and Other Rheumatic Diseases. *J Rheumatol.* 2015 Mar;42(3):541-6. doi: 10.3899/jrheum.140863. Epub 2015 Jan 15.
47. Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus.* 2015 Jan;24(1):10-7. doi: 10.1177/0961203314547793. Epub 2014 Aug 12.
48. Sawhney S, Agarwal M. Rituximab use in pediatric systemic lupus erythematosus: Indications, efficacy and safety in an Indian cohort. *Lupus.* 2021 Oct;30(11):1829-1836. doi: 10.1177/09612033211034567. Epub 2021 Jul 27.
49. Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Валиева СИ и др. Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(5):497-504.
- [Alekseeva EI, Denisova RV, Valieva SI, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with systemic lupus erythematosus: results of a retrospective study of a series of cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2016;15(5):497-504. (In Russ.)].
50. Каледа МИ, Никишина ИП, Николаева ЕВ и др. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):208-214.
- [Kaleda MI, Nikishina IP, Nikolaeva EV, et al. Rituximab for rheumatic diseases in children: Results of a retrospective study of the safety of therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2021;59(2):208-214. (In Russ.)].
51. Cinar OK, Marlais M, Al Obaidi M, et al. Ofatumumab use in juvenile systemic lupus erythematosus: A single centre experience. *Lupus.* 2021 Mar;30(3):527-530. doi: 10.1177/0961203320981137. Epub 2020 Dec 16.
52. Lei L, Muhammad S, Al-Obaidi M, et al. Successful use of ofatumumab in two cases of early-onset juvenile SLE with thrombocytopenia caused by a mutation in protein kinase C. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Sep 26; 16(1):61. doi: 10.1186/s12969-018-0278-1.
53. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных иссле-

дований, 10 лет клинической практики.

Научно-практическая ревматология.

2021;59(4):367-383.

[Nasonov EL, Popkov TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(4):367-383 (In Russ.)].

54. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1340-1348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101. Epub 2020 Jul 22.

55. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Mori M, et al. Efficacy and safety of belimumab in paediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus: an across-study comparison. *RMD Open*. 2021 Sep;7(3):e001747. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001747.

56. Dimelow R, Ji B, Struemper H. Pharmacokinetics of Belimumab in Children With Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021 Jun;10(6):622-633. doi: 10.1002/cpdd.889. Epub 2020 Nov 27.

57. Wang D, Shan C, Liu J, et al. Efficacy and safety of belimumab for the treatment of refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus: A single-center, real-world, retrospective study. *Front Immunol*. 2022 Dec 14;13:1067721. doi: 10.3389/fimmu.2022.1067721. eCollection 2022.

58. Wang L, Liang X, Cao Z, et al. Evaluation of belimumab in treatment of Chinese childhood-onset systemic lupus erythematosus: a prospective analysis from multicenter study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 May 2;63(5):1437-1446. doi: 10.1093/rheumatology/kead406.

59. Akbar L, Alsagheir R, Al-Mayouf SM. Efficacy of a sequential treatment by belimumab in monogenic systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2020 Sep 8;7(4):184-189. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.20087. Online ahead of print.

60. Hui-Yuen JS, Reddy A, Taylor J, et al. Safety and Efficacy of Belimumab to Treat Systemic Lupus Erythematosus in Academic Clinical Practices. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2288-95. doi: 10.3899/jrheum.150470. Epub 2015 Nov 1.

61. Venturelli V, Isenberg DA. Targeted Therapy for SLE-What Works, What Doesn't, What's Next. *J Clin Med*. 2023 Apr 29;12(9):3198. doi: 10.3390/jcm12093198.

62. Isenberg D, Gordon C, Licu D, et al. Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):2006-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205067. Epub 2014 Jun 20.

63. Zhang L, Cui JY, Zhang L. Clinical efficacy and safety of sirolimus in childhood-onset systemic lupus erythematosus in real world. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 18;101(46):e31551. doi: 10.1097/MD.00000000000031551.

64. Sun L, Shen Q, Gong Y, et al. Safety and efficacy of telitacept in refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus: A self-controlled before-after trial. *Lupus*. 2022 Jul;31(8):998-1006. doi: 10.1177/09612033221097812. Epub 2022 May 2.

65. Modica RF, Thatayatikom A, Bell-Brunson DH, Elder ME. Bortezomib is efficacious in the treatment of severe childhood-onset neuropsychiatric systemic lupus erythematosus with psychosis: a case series and mini-review of B-cell immunomodulation in antibody-mediated diseases. *Clin Rheumatol*. 2023 Jul;42(7):1965-1979. doi: 10.1007/s10067-023-06559-y. Epub 2023 Mar 27.

66. Shaw KS, Rajeh A, Le T, et al. Anifrolumab for Adolescent Discoid Lupus Erythematosus. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 2;6(10):e2338200. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.38200.

67. Pin A, Tesser A, Pastore S, et al. Biological and Clinical Changes in a Pediatric Series Treated with Off-Label JAK Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 20;21(20):7767. doi: 10.3390/ijms21207767.

68. Rossano M, Conti EA, Bocca P, et al. Novel heterozygous TREX1 mutation in a juvenile systemic lupus erythematosus patient with severe cutaneous involvement treated successfully with Jak-inhibitors: a case report. *Front Immunol*. 2023 Dec 6;14:1288675. doi: 10.3389/fimmu.2023.1288675. eCollection 2023.

69. Brunner HI, Martini A, Lovell DJ, Rupert N. Clinical trials in children and adolescents with systemic lupus erythematosus: methodological aspects, regulatory landscape and future opportunities. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb;78(2):162-170. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213198. Epub 2018 Sep 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.04.2024/16.06.2024/18.06.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной

темы №1021051302580-4.

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

The article was prepared within the framework of the basic research topic №1021051302580-4.

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

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

Никишина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Барицитиниб – основные результаты многолетнего использования при ревматоидном артрите

Чичасова Н.В.^{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

В обзоре представлены последние данные о длительном применении селективного ингибитора Янус-киназы (иJAK) барицитиниба (БАРИ) у больных ревматоидным артритом (РА) в реальной клинической практике. Результаты многолетнего (до 9,5 года) использования БАРИ при РА свидетельствуют о том, что по эффективности он сопоставим с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и тофацитинибом или превосходит их, при этом препарат более эффективен у больных, не получавших ранее ГИБП или иJAK. Показана возможность при достижении цели терапии уменьшения дозы БАРИ до 2 мг/сут без потери эффекта у большинства пациентов и купирования обострения, возникшего на фоне уменьшенной дозы (или, при необходимости, перерыва в лечении), при возврате к полной дозе препарата. По данным регистров многих стран и открытых наблюдательных исследований, БАРИ обладает хорошей переносимостью при длительном применении, в том числе у пациентов старшего возраста, имеющих ≥ 1 фактор риска кардиоваскулярных заболеваний. Отмечена также высокая выживаемость терапии БАРИ, превышающая, по данным некоторых регистров, таковую ингибиторов фактора некроза опухоли α . На фоне приема БАРИ продемонстрировано быстрое (в течение 1–3 мес) статистически значимое уменьшение боли независимо от степени подавления активности заболевания, коррелирующее с улучшением функционального статуса и общего состояния больных. Показана также возможность подавления прогрессирования структурных повреждений у больных РА, что позволяет выбрать индивидуальную тактику ведения таких пациентов.

Ключевые слова: ингибиторы Янус-киназы; барицитиниб; генно-инженерные биологические препараты; эффективность; переносимость.

Контакты: Наталия Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ, Ли́ла АМ. Барицитиниб – основные результаты многолетнего использования при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2024;18(4):106–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-106-114

Baricitinib: key results of long-term use in rheumatoid arthritis

Chichasova N.V.^{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

This review presents the latest data on the long-term use of the selective Janus kinase inhibitor (JAKi) baricitinib (BARI) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in real-world clinical practice. The results of long-term use (up to 9.5 years) of BARI in RA suggest that its efficacy is comparable or even superior to that of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and tofacitinib, while the drug is more effective in patients who have not previously received bDMARDs or JAKi. It has been shown that the BARI dose can be reduced to 2 mg/day once the treatment goal has been reached in most patients without a decrease in efficacy, and that exacerbations that have occurred after reduction of the dosage (or treatment interruption) are relieved when returning to the full dose of the drug. According to data from registries from many countries and open observational studies, BARI is well tolerated during long-term use, even in elderly patients with ≥ 1 risk factor for cardiovascular disease. A high survival rate with BARI therapy has also been observed, which according to some registries exceeds that of tumor necrosis factor α inhibitors. Against the background of BARI therapy, a rapid (within 1 to 3 months) statistically significant reduction in pain has been demonstrated, regardless of the degree of suppression of disease activity, which correlates with an improvement in the functional status and general condition of patients. The possibility of suppressing the progression of structural damage in patients with RA was also demonstrated, allowing the choice of individualized tactics for the management of such patients.

Keywords: Janus kinase inhibitors; baricitinib; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; efficacy; tolerability.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV, Lila AM. Baricitinib: key Results of long-term use in rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(4):106–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-106-114

Барицитиниб (БАРИ) – пероральный селективный ингибитор Янус-киназы (иJAK) JAK1/JAK2 с меньшим сродством к JAK3 и тирозинкиназе. В настоящее время иJAK, таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), прочно вошли в арсенал фармакологических средств для лечения ревматоидного артрита (РА). В 2021 г. были опубликованы результаты консенсуса европейских экспертов по использованию препаратов этой группы, основные его принципы представлены в табл. 1 [1].

Таблица 1. Результаты консенсуса европейских экспертов по лечению иJAK пациентов с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями

Table 1. Results of the European expert consensus on the treatment of patients with immune-mediated inflammatory diseases with iJAK

Основные принципы	Процент согласия	Уровень согласия (LoA)
A. Начало терапии иJAK и цель лечения, которая должна быть достигнута, основываются на совместном решении пациента и врача. Это требует полной информированности пациента о потенциальной пользе и риске терапии	100	10
B. Подходы к лечению пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями должны соответствовать международным и национальным рекомендациям (алгоритмам) по ведению этих заболеваний	92	9,5
C. Рекомендации, которые следует учитывать при начале терапии иJAK, не содержат информации о том, когда следует их использовать в алгоритме лечения, а, скорее, являются попыткой помочь клиницисту после принятия решения о назначении этих препаратов	92	9,5
D. Эти рекомендации касаются конкретных (но не всех) аспектов, связанных с применением терапии иJAK, поэтому клиницисту следует дополнительно ознакомиться с информацией о препарате, относящейся к конкретному заболеванию	88	9,8

БАРИ одобрен в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом (МТ) для лечения взрослых пациентов с активным РА средней тяжести и тяжелого течения. Он сдерживает развитие рентгенологических изменений, обеспечивает улучшение клинических и лабораторных параметров, а также показателей, которые оценивают сами пациенты. В ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) было доказано, что в группах пациентов с недостаточным ответом на классические синтетические базисные противовоспалительные препараты (ксБПВП), включая МТ, и на ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) БАРИ был статистически значимо более эффективен, чем плацебо и адалимумаб [2–5], и имел равнозначную или более высокую эффективность по сравнению с другими таргетными препаратами, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и тофацитиниб (ТОФА). В соответствии с последними рекомендациями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. БАРИ и другие иJAK применяются во второй линии терапии РА, как и ГИБП [6].

В настоящее время появились данные о длительном использовании БАРИ в реальной клинической практике, в частности о его эффективности и безопасности при многолетнем лечении в сравнении с ГИБП различного механизма действия. Эти данные легли в основу настоящего сообщения.

Обобщенные результаты продленных фаз (LTE) изучения БАРИ (до 9,5 года) представлены в исследовании RA-BEYOND [7–10]. В него были включены пациенты, первоначально рандомизированные в исследования RA-BEGIN [4], RA-BEAM [3] или RA-BUILD [2]. В RA-BUILD пациенты, завершившие курс до 24-й недели, были включены в LTE и получали БАРИ в дозе 4 или 2 мг/сут; в RA-BEAM пациенты, завершившие 52-ю неделю, также были включены в LTE и

получали БАРИ в дозе 4 мг/сут. Показатели эффективности оценивались как доли пациентов, наблюдавшихся в течение 7 лет (364 нед) и достигших низкой активности заболевания (HA3): SDAI (Simplified Disease Activity Index) ≤ 11 , DAS28-CPB (Disease Activity Score 28, включая уровень СРБ) $\leq 3,2$, CDAI (Clinical Disease Activity Index) ≤ 10 , а также ремиссии: SDAI $\leq 3,3$, DAS28-CPB $< 2,6$, CDAI $\leq 2,8$ и HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) $\leq 0,5$. Данные исследования RA-BEYOND продемонстрировали сохраняю-

щуюся эффективность терапии и поддержание физических функций на протяжении 7 лет на фоне применения БАРИ у пациентов с недостаточным эффектом ксБПВП (рис. 1).

Длительное лечение, как правило, сопряжено с необходимостью прерывания терапии по организационным причинам, из-за потребности в хирургическом вмешательстве или из-за нежелательных явлений (НЯ). Возникает вопрос: не приведут ли перерывы в лечении к выраженному обострению болезни? Анализ фазы III исследования БАРИ (RA-BEAM, RA-BUILD и RA-BEACON) [2–4] показал, что 8,5–18,1% пациентов прерывали лечение в течение 24 нед, наиболее часто по причине НЯ (79,2–91,9%), при этом перерыв в лечении длился менее 2 нед и, как правило, отмечался в первые 2 мес лечения БАРИ у пациентов, не получавших МТ; первое прерывание лечения наблюдалось в сред-

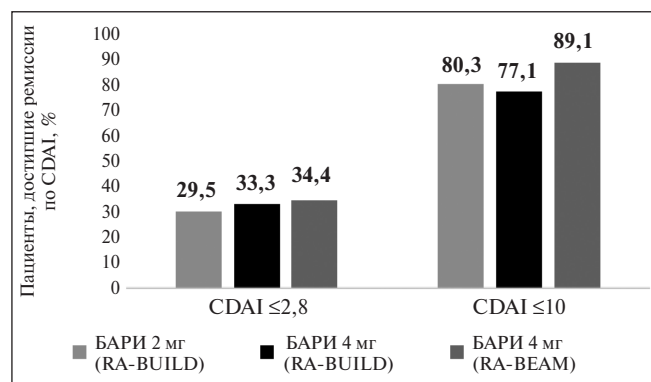


Рис. 1. Долгосрочная (в течение 7 лет) эффективность БАРИ при РА (RA-BEYOND) [8, 10]

Fig. 1. Long-term efficacy of BARI in RA over 7 years (RA-BEYOND) [8, 10]

нем через 4–5 мес [11]. Во время кратковременных перерывов в приеме БАРИ симптомы РА усиливались у многих пациентов: более чем у 59% больных увеличилась продолжительность утренней скованности и у 86–90% — ее тяжесть, нарастали усталость и боль в суставах. В то же время ухудшение было незначительным — увеличение длительности утренней скованности не превышало 30 мин, а других параметров — 2 баллов. После возобновления лечения БАРИ состояние пациентов улучшалось. НЯ обычно были кратковременными и не влияли на долгосрочную эффективность терапии. Хотя НЯ и являлись наиболее частой причиной прерывания лечения БАРИ, они редко повторялись после возобновления приема препарата [11].

ACR (American College of Rheumatology) [12] и EULAR [6] рекомендуют рассмотреть возможность снижения дозы базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) у пациентов, достигших стойкой ремиссии. Результаты долгосрочного исследования RA-BEYOND показали, что у пациентов с устойчивой НАЗ или ремиссией РА, получавших БАРИ в дозе 4 мг/сут в течение ≥ 15 мес или снизивших дозу до 2 мг/сут, сохранялись достигнутая НАЗ (у 80% больных при приеме дозы 4 мг/сут и у 67% — 2 мг/сут) и ремиссия (у 40% больных — 4 мг/сут и у 33% — 2 мг/сут) [13]. Снижение дозы до 2 мг/сут приводило к невыраженному, но статистически значимому увеличению активности заболевания через 12, 24 и 48 нед, наблюдались также более ранние и частые рецидивы по сравнению с использованием дозы 4 мг/сут (у 23% больных при приеме дозы 4 мг/сут, а у 37% — 2 мг/сут; $p=0,001$). В то же время у пациентов, получавших БАРИ в дозе 2 мг/сут, реже встречались инфекции, в том числе несерьезные, чем у тех, кто продолжал принимать препарат в дозе 4 мг/сут [13]. В целом исследование RA-BEYOND показало, что БАРИ в дозе 2 мг/сут обеспечивал приемлемую эффективность, и только 1 из 5 пациентов вернулся к дозе 4 мг/сут, что обеспечило такой же контроль заболевания, как до снижения дозы [13]. Это может представлять особый интерес при лечении пациентов с риском осложнений.

Возможность проведения длительной терапии у пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет была оценена в когортном европейском исследовании RA-BE-REAL [14]. В это исследование было включено 1008 пациентов различного возраста, начавших лечение БАРИ в дозе 4 или 2 мг/сут (группа А) или другими тсБПВП/ГИБП (группа В), у которых проводилась оценка эффективности и выживаемости терапии. Через 2 года среди пациентов моложе 65 лет, получавших БАРИ, иФНО α и ГИБП с другим механизмом действия (ДМД, или не иФНО α), прекратили лечение 31,1; 54,7 и 47,6% соответственно, а в возрасте старше 65 лет — 28,4; 65,6 и 44,0%. У пациентов с опытом лечения тсБПВП/ГИБП моложе 65 лет отмена терапии зафиксирована в 47,9; 59,0 и 65,5% случаев, а в возрасте старше 65 лет — в 42,0; 78,3 и 66,7% соответственно (рис. 2). Эффективность БАРИ в зависимости от возраста пациентов и предшествующей терапии

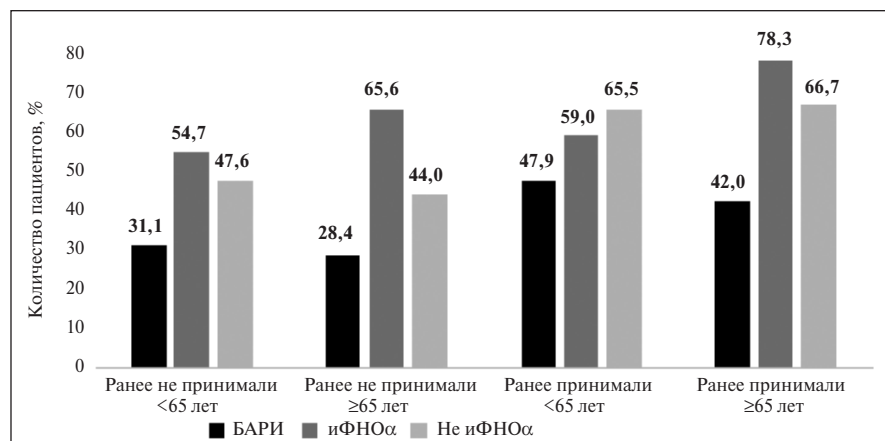


Рис 2. Прекращение приема БАРИ у пациентов с РА в зависимости от возраста и предшествующего лечения тсБПВП/ГИБП: 2-летние данные европейского когортного исследования RA-BE-REAL [14]

Fig. 2. Discontinuation of BARI in patients with RA depending on age and previous treatment with tsDMARDs/bDMARDs: 2-year data from the European cohort study RA-BE-REAL [14]

(процент больных, достигших НАЗ или ремиссии РА по CDAI) представлена на рис. 3.

Эффективность и безопасность БАРИ в реальной клинической практике оценивались в открытых исследованиях и по данным регистров ряда стран. На конгрессе EULAR 2023 г. были продемонстрированы результаты сравнения эффективности БАРИ и иФНО α у 109 больных РА с недостаточным ответом на ксБПВП. Исходные клинические и демографические характеристики больных не различались (табл. 2) [15]. В этой работе БАРИ не только не уступал иФНО α , но и превосходил их по частоте ответа ACR50 через 12 нед у пациентов с рефрактерным к ксБПВП РА, а доля больных, достигших ремиссии через 12 нед, при использовании БАРИ была статистически значимо выше, чем при назначении иФНО α : 74 и 46% соответственно ($p<0,001$).

Анализ эффективности БАРИ у пациентов, вошедших в Британский регистр BSRBR-RA ($n=561$), был проведен в зависимости от линии терапии (не получавшие ранее ГИБП и после их неэффективности), дозы БАРИ (2 или 4 мг/сут), пола и возраста (моложе или старше 65 лет) и при монотерапии БАРИ в сравнении с комбинированной терапией [16]. Было показано, что более 60% пациентов продолжали прием БАРИ в течение 540 дней. Большая выживаемость терапии БАРИ отмечалась у пациентов, не получавших тсБПВП/ГИБП, и при назначении препарата в дозе 4 мг/сут, меньшая к 12 мес — у женщин и пациентов более старшего возраста. Наиболее распространенной причиной отмены БАРИ были НЯ (у 57 и 32 пациентов через 6 и 12 мес соответственно). В целом первые годы применения БАРИ в Великобритании показали, что значительная доля больных продолжала лечение через 6 и 12 мес и при этом наблюдалось снижение активности РА. Примечательно, что БАРИ хорошо зарекомендовал себя в качестве монотерапии, обеспечивая возможность лечения пациентов с непереносимостью ксБПВП.

При объединении 19 регистров европейских стран — «Сотрудничество JAK-pot» — был проведен сравнительный анализ эффективности и выживаемости терапии иФНО α , абатацепта (АБЦ), ингибиторов ИЛ6 (иИЛ6) и иJAK [17]. В итоговый анализ были включены данные 17 регистров,

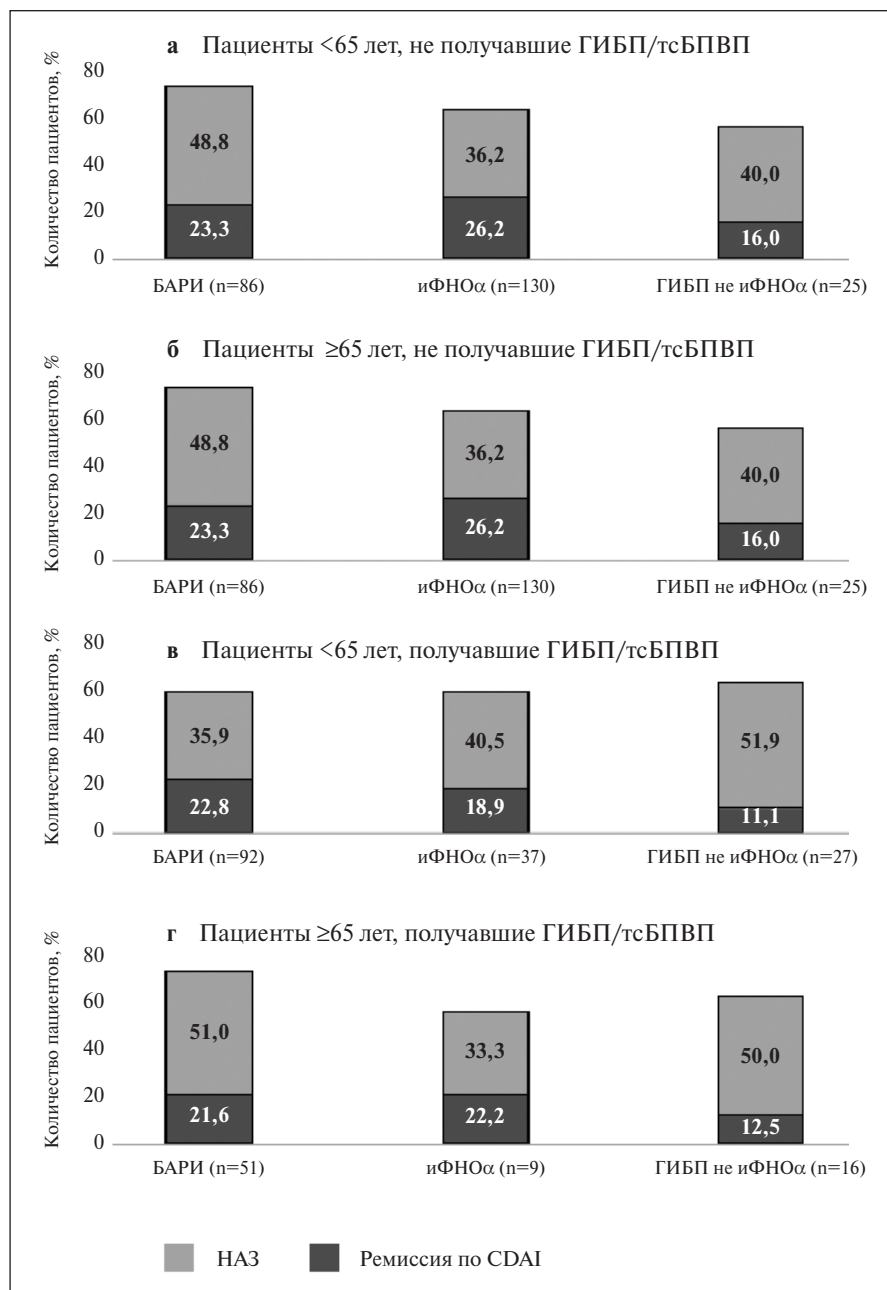


Рис. 3. Частота ремиссии/НАЗ по CDAI на фоне терапии БАРИ у пациентов с РА в зависимости от возраста и предшествующего лечения: 2-летние данные европейского когортного исследования RA-BE-REAL

Fig. 3. Remission rate/low disease activity according to CDAI during BARI therapy in patients with RA depending on age and prior treatment: 2-year data from the European cohort study RA-BE-REAL

так как в 2 регистрах были представлены только общие сведения о больных. Всего проанализировано 20 837 курсов лечения: 11 376 – иФНОα, 1877 – АБЦ, 2517 – иИЛ6 и 5067 – иЯК. Возраст пациентов составлял в среднем 56,8 года, средняя продолжительность заболевания – 10,2 года, преобладали пациенты с серопозитивным РА (80%), женщины (78%) и пациенты с умеренной активностью заболевания к началу лечения. В 41% курсов лечения иЯК применялся БАРИ и в 59% – ТОФА. Пациенты, которым назначали иФНОα, были моложе, имели меньшую продолжительность

заболевания, меньший предыдущий опыт применения ГИБП/тсБПВП и реже получали монотерапию иФНОα. иЯК и иИЛ6 чаще назначались в качестве монотерапии, а иЯК чаще, чем иФНОα и иИЛ6, – после нескольких неудач лечения ксБПВП или тсБПВП. Пациенты всех групп были сопоставимы по полу, серопозитивности и активности РА. Существенных различий в частоте ответа через 1 год между иЯК, иИЛ6 и иФНОα не наблюдалось (разница в частоте достижения НАЗ по индексу CDAI на фоне терапии иИЛ6 по сравнению с иФНОα, а также на фоне лечения иЯК по сравнению с иФНОα составила 0,9%, а разница в частоте достижения ремиссии – 0,3%). Причинами отмены препарата, по данным всех 17 регистров, были либо недостаточный эффект, либо развитие НЯ.

При анализе причин прекращения лечения (данные ЯК-pot 2022 г.) не выявлено различий по любой причине между иФНОα и АБЦ, в то время как иИЛ6 и иЯК реже, чем иФНОα, отменялись из-за неэффективности, но несколько чаще – из-за НЯ. Женский пол увеличивал риск прекращения терапии из-за НЯ, но не из-за неэффективности или других причин. С возрастом также увеличивался риск прекращения терапии из-за НЯ, но снижался риск ее отмены из-за неэффективности и других причин [17].

В 2023 г. были опубликованы дополненные данные ЯК-pot об оценке отмены терапии ГИБП или иЯК из-за НЯ [18]. Из 46 913 включенных в анализ курсов лечения в 12 523 использовались иЯК (в 43% – БАРИ, в 40% – ТОФА, в 15% – упацитиниб, в 2% – филготиниб), в 23 391 – иФНОα и в 10 999 – ГИБП с ДМД. Скорректированный показатель риска прекращения лечения в зависимости от НЯ был аналогичным для иФНОα и иЯК, но более высоким для ГИБП с ДМД, чем для иЯК, ниже для иФНОα, чем для ТОФА, но выше, чем для БАРИ (1,15; 95% доверительный интервал, ДИ 1,01–1,30), и ниже для иФНОα, чем для ТОФА, у пациентов старше 65 лет, имевших ≥1 сердечно-сосудистый фактор риска. Следует отметить, что исходные параметры больных, которым был назначен БАРИ, указывали на более рефрактерное течение заболевания по сравнению с таковым у пациентов, которые получали ТОФА. В целом по переносимости иЯК не уступали иФНОα и ГИБП с ДМД.

Эти данные имеют важное значение, так как в последние рекомендации EULAR [6] были внесены дополнения по оценке риска непереносимости при необходимости назначать

ОБЗОРЫ / REVIEWS

иJAK, основанные на данных исследования ORAL Surveillance [19], показавшего большую частоту развития значимых кардиоваскулярных осложнений (major adverse cardiovascular events, MACE) и малигнизации на фоне приема ТОФА по сравнению с иФНОα. Существует несколько возможных объяснений различий между данными наблюдательных исследований и РКИ ORAL Surveillance. Во-первых, крайне важно подчеркнуть, что наблюдение ORAL было конкретно нацелено на определенные НЯ (кардиоваскулярные и онкологические), а изучение данных в JAK-pot — на оценку переносимости лечения, т. е. на более широкий охват различных вариантов состояния пациентов: от «не очень хорошего самочувствия» до тяжелых НЯ. Следовательно, этот основной результат — прекращение лечения из-за НЯ — отражает более субъективный спектр реакций пациента по сравнению с наблюдением ORAL. Во-вторых, в качестве основного результата при анализе данных регистров учитывалось прекращение терапии из-за НЯ, хотя в реальной практике всегда существует вероятность того, что на решение о прекращении терапии также влияют другие причины, такие как недостаточная эффективность, даже если зарегистрированной причиной отмены препарата было НЯ. Наконец, возможно, что частота НЯ увеличивается только у пожилых пациентов с определенными факторами риска, а не в общей популяции. Это последнее объяснение подтверждается результатами анализа данных, включавшего исключительно пациентов старше 65 лет, имевших ≥1 фактор сердечно-сосудистого риска: и в исследовании ORAL безопасность лечения снижалась в группах высокого риска, к которому, например, относится атеросклероз [20] или курение [21] в анамнезе.

В реальной практике на основании данных исследования JAK-pot у больных из 14 регистров РА со всей Европы, Турции и Канады, принимавших иJAK, иФНОα и ГИБП с ДМД, были оценены MACE — развитие инсульта, инфаркта миокарда и транзиторной ишемической атаки во время лечения и в течение 3 мес после его прекращения, за исключением ритуксимаба (РТМ), для которого этот срок составлял 1 год [22]. Показатели MACE были рассчитаны на 1000 пациенто-лет. Субанализ был проведен среди пациентов 50 лет и старше, имевших ≥1 фактор сердечно-сосудистого риска, по аналогии с исследованием ORAL Surveillance [19]. В исследовании JAK-pot, включающем 14 регистров РА и все доступные в настоящее время иJAK в этих странах, не обнаружено значительно более высокого риска развития MACE у пациентов с РА, использующих иJAK, по сравнению с иФНОα.

Такие же результаты были получены при сравнении частоты развития MACE на фоне лечения иJAK и иФНОα и у пациентов, включенных в германский регистр RABBIT: не найдено доказательств повышенного риска развития MACE при терапии иJAK по сравнению с терапией иФНОα, хотя пациенты в группе иJAK были старше и имели большую

Таблица 2. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, получавших иФНОα или БАРИ

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients treated with TNFα inhibitors or BARI

Показатель	иФНОα (n=102)	БАРИ (n=97)	p
Возраст, М±SD	55,2±13,4	54,8±12,0	0,833
Женский пол, n (%)	68 (66,7)	62 (63,9)	0,796
Длительность РА, годы	2,0	2,0	0,178
Эрозии суставов, n (%)	19 (18,6)	13 (13,4)	0,537
АЦПП+, n (%)	65 (63,7)	79 (72,2)	0,262
РФ+, n (%)	67 (65,7)	66 (66,0)	0,576
DAS28-СОЭ, М±SD	4,41±1,06	4,43±1,14	0,919
DAS28-СРБ, М±SD	4,17±1,02	4,12±1,07	0,741
КВЗ, n (%)	28 (27,5)	21 (21,6)	0,432
Курение, n (%)	25 (24,5)	22 (23,2)	0,963
Курение в анамнезе, n (%)	39 (38,2)	36 (37,9)	

Примечание. М — среднее значение; SD — среднее квадратичное отклонение; КВЗ — кардиоваскулярные заболевания.

продолжительность заболевания [23]. Во французской когорте (n=15 835) риск MACE в группах, получавших иJAK (БАРИ и ТОФА, n=8481) и адалимумаб (n=7354), был одинаково невысокий (относительный риск, ОР 1,0; 95% ДИ 0,7–1,5; p=0,99), также не был значимым риск венозной тромбоэмболии (ОР 1,1; 95% ДИ 0,7–1,6; p=0,63) [24]. При этом результаты оказались сопоставимыми у пациентов 65 лет и старше, имевших ≥1 фактор сердечно-сосудистого риска.

По объединенным данным регистров Швеции изучались результаты лечения пациентов с РА, которые получали БАРИ (n=1420), ТОФА (n=316), АБЦ (n=1050), иИЛ6 (n=1849), РТМ (n=11 101) или иФНОα (n=16 036) с января 2017 г. по ноябрь 2019 г. и наблюдались в течение как минимум 1 года [25]. БАРИ показал более высокую продолжительность терапии и общий эквивалентный или лучший ответ на лечение по сравнению с ГИБП и ТОФА. Так как результаты лечения по критериям EULAR и частота достижения ремиссии по CDAI существенно не различались, видимо, большая выживаемость терапии БАРИ определяется его лучшей переносимостью. Также у больных, включенных в швейцарский регистр SCOM-RA (273 пациента получали БАРИ, 154 — другие тсБПВП, 47 — иФНОα и 318 — ГИБП с ДМД), БАРИ продемонстрировал значительно более высокую эффективность, чем иФНОα или ГИБП с ДМД, как у больных, не получавших ранее ГИБП, так и в группе в целом [26]. Согласно данным реальной практики применения БАРИ у 446 пациентов с РА в Италии (11 центров), выживаемость терапии была выше у серопозитивных пациентов с РА, не использовавших ранее ГИБП [27].

Анализ безопасности лечения БАРИ в условиях реальной практики был проведен также у 4731 пациентов из 851 медицинского центра в Японии: начальная доза препарата у 3058 больных составляла 4 мг/сут, у 1661 — 2 мг/сут; 1059 (22,38%) пациентов были старше 75 лет, а 3362 (71,06%) ранее получали ГИБП; общий период наблюдения — 1863,14 года; 1174 (24,82%) пациента прекратили прием БАРИ до 24-й не-

дели, в основном из-за недостаточной эффективности ($n=478$; 10,10%). НЯ зарегистрированы у 1271 (26,87%) пациента, в том числе серьезные — у 203 (4,29%); смерть — у 18 (0,38%). Частота опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*, HZ), нарушений функции печени и серьезных инфекций составила 3,09; 2,77 и 1,90% соответственно. Злокачественные новообразования диагностированы у 17 (0,36%) пациентов, серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события — у 7 (0,15%). Среди больных, у которых имелись данные об эффективности терапии, 27% достигли ремиссии на 24-й неделе [28].

Данные шведского регистра ARTIS (35 000 назначений таргетных препаратов) подтверждают, что тсБПВП, используемые в настоящее время для лечения РА, имеют приемлемые профили безопасности, во многом схожие с соответствующими показателями для ГИБП, но существуют различия в отношении переносимости и развития инфекций. У пациентов с РА, получавших тсБПВП/ГИБП, зафиксировано увеличение числа серьезных инфекций более чем в 2 раза и HZ — более чем в 3 раза по сравнению с общей популяцией. Так, при назначении БАРИ и ТОФА частота развития HZ была в 4 раза выше, чем у пациентов, получающих этанерцепт.

Вопрос о смене препаратов вследствие неэффективности или непереносимости нередко вызывает трудности в клинической практике: использовать препарат с ДМД или из той же лекарственной группы? Недавно был проведен еще один анализ данных JAK-rot, в котором сообщалось о сравнительной эффективности смены иJAK на ГИБП у пациентов с РА после недостаточного эффекта первого иJAK [29, 30]. Встречаются ситуации, когда ревматологу нужно решать вопрос о смене препарата, при этом причина переключения на другой вид терапии (первичная или вторичная неэффективность, НЯ или серьезные НЯ и т. д.) в значительной степени влияет на выбор следующей молекулы. При первичной неэффективности (или недостаточной эффективности), скорее всего, клиницист решит приметить препарат с ДМД. Но в таких случаях практикующим врачам трудно определить, является ли первичная неэффективность следствием появления нейтрализующих антител к препарату, отсутствия приверженности лечению или гетерогенности РА. В обсуждаемый анализ было включено 2000 пациентов с РА, у которых терапия первым иJAK не была успешной и которые были переведены либо на другой иJAK ($n=365$), либо на ГИБП ($n=1635$). Первичным результатом было продолжение приема препарата, оценивались также связь причины прекращения второго курса лечения с причиной отмены первого иJAK и динамика индекса активности заболевания (CDAI). Пациенты, нуждавшиеся в изменении терапии, были старше и ранее получали большее число БПВП. Обе стратегии продемонстрировали сходные показатели удержания на терапии после 2 лет наблюдения. Однако, по данным скорректированного анализа, перевод на другой иJAK приводил к более высоким показателям удержания на терапии ($p=0,04$). Когда первый иJAK был отменен из-за НЯ, увеличивалась вероятность того, что и второй иJAK будет отменен по той же причине. Улучшение CDAI с течением времени было сходным при обеих стратегиях. Эти данные показали, что после неудачи с первым иJAK переход на другой иJAK или на ГИБП, по-видимому, будет иметь одинаковую эффективность. Следует соблюдать осторожность, если причиной отмены первого иJAK было НЯ. Таким образом, необходимо тщательно оценивать соотношение потенциальной пользы и риска при

смене терапии, учитывая данные исследования ORAL Surveillance, показавшего, что ТОФА обуславливает небольшое, но статистически значимое повышение риска кардиоваскулярных осложнений и злокачественных новообразований по сравнению с иФНОα у пациентов с активным РА при добавлении его к МТ, причем различия становятся очевидными только примерно через 1,5 года [19].

Представляет интерес анализ данных об использовании БАРИ в различных линиях терапии, что во многом зависит от национальных предпочтений. Так, в Италии БАРИ в первой и второй линиях лечения применялся очень редко (3,7–4,3%) [31, 32]. В OPAL сообщалось, что в Австралии ($n=45\,317$) БАРИ более часто назначался во второй-шестой линиях [33]. В Швеции он ($n=1420$) чаще использовался в качестве терапии второй-третьей линией, а ТОФА — в более поздних линиях [25]. В общенациональных регистрах Дании DANBIO и DERMbio ($n=5104$) всего 3,3% пациентов, применявших БАРИ, не получали ранее ГИБП [34]. Доля таких пациентов была несколько выше в Швейцарии ($n=273$, 17%) [35]. В японском многоцентровом регистре 29% больных получали БАРИ в первой линии терапии [36]. Среди европейских пациентов из многонациональной RA-BE-REAL-когорты ($n=509$), получавших БАРИ, 48,1% не использовали ранее ГИБП [37]. В регистре BSRBR-RA из Великобритании таких пациентов было 28% ($n=443$) [38], в испанском исследовании ORBIT-RA — 22%, а во второй-третье-четвертой линиях и более БАРИ назначался 24,2; 17,0 и 36,8% больных соответственно. Интересно, что в другом локальном регистре, в Испании ($n=40$), у 24 (60%) пациентов БАРИ применяли в первой линии (до ГИБП) [39]. Данные использования БАРИ в реальной клинической практике свидетельствуют о том, что при назначении препарата в первой линии его эффективность выше, хотя следует учитывать гетерогенность групп сравнения.

В австралийском исследовании ORAL сопоставлялась эффективность БАРИ и иФНОα, а также монотерапии или комбинированной с ксБПВП терапии БАРИ при назначении в первой линии у больных, ранее не получавших ГИБП/тсБПВП [40]. В общей сложности 545 пациентам была назначена терапия БАРИ в первой линии, в том числе 118 — в качестве монотерапии и 427 — в сочетании с ксБПВП. 3500 пациентов получали в первой линии иФНОα. Больные, которым был назначен БАРИ, были старше и имели большую продолжительность заболевания, по остальным демографическим и клиническим параметрам, частоте использования различных сопутствующих препаратов, включая ГК, группы не различались. В этом сравнительном анализе длительность лечения при наблюдении до 2 лет была значимо больше при назначении БАРИ в первой линии по сравнению с иФНОα ($p=0,02$), хотя разница составила всего 1 мес, что клинически не значимо. Не выявлено различий в продолжительности монотерапии БАРИ по сравнению с комбинированной терапией ($p=0,60$).

Хорошо известно, что выживаемость терапии при РА во многом зависит от контроля боли и общего самочувствия пациента. В последний систематический обзор, посвященный использованию БАРИ в реальной клинической практике, было включено 14 исследований, в которых оценивалось его влияние на боль [41]. Во всех исследованиях отмечено высокозначимое уменьшение боли к 6 и 12 мес, а в европейской когорте RA-BE-REAL — превосходство БАРИ в отно-

шении подавления боли по сравнению с другими тсБПВП и ГИБП [14, 42]. В многоцентровом итальянском исследовании ($n=446$) [27] терапия БАРИ приводила к значительному уменьшению боли уже через 3 мес с нарастанием эффекта при продолжении лечения, что согласуется с данными РКИ. Улучшение было сходным в группах монотерапии и комбинированной терапии, но более выраженное уменьшение боли отмечалось при использовании БАРИ в первой линии (до назначения других тсБПВП или ГИБП). В другом наблюдении, в котором БАРИ назначали в дозе 4 мг/сут после неудачи терапии хотя бы одним иФНО α [43], отмечено значимое снижение боли в первые недели лечения, хотя по данным УЗИ с использованием энергетического доплера (ежемесячно оценивались 44 сустава) значимое уменьшение гиперплазии синовии ($p=0,0002$) и общего счета изменений ($p<0,001$) зарегистрировано после 6 мес терапии. Эти исследования подтверждают, что обезболивающий эффект БАРИ реализуется независимо от подавления воспаления в синовиальной оболочке. Следовательно, помимо уменьшения боли при подавлении активности воспаления, имеется прямое центральное воздействие на восприятие боли [8, 44].

Общая оценка активности заболевания пациентом (ООАП) использовалась в ряде открытых наблюдательных работ. В исследовании RA-BE-REAL через 6 мес после начала лечения ($n=1074$) отмечалось снижение ООАП в среднем на 2,3 балла по сравнению с исходным уровнем на фоне применения БАРИ ($n=509$; монотерапия — у 51% пациентов). Среднее изменение значимо не отличалось от такового у пациентов, получавших другие тсБПВП/ГИБП [42]. При назначении БАРИ французским пациентам ($n=55$; монотерапия — у 45%), независимо от того, проводилась или не проводилась ранее терапия ГИБП, а также МТ, ООАП по визуальной аналоговой шкале снизилась примерно с 70 до 30 мм в течение 3 мес лечения, что сопровождалось уменьшением боли и улучшением других клинических параметров (число болезненных и число припухших суставов, утренняя скованность) [45]. В японской когорте ($n=32$) лечение БАРИ привело к раннему снижению ООАП, причем статистически значимое ее снижение по сравнению с исходным уровнем после первого месяца лечения зафиксировано у пациентов, как не применявших ГИБП ($s\ 49,9\pm 18,6$ до $21,2\pm 17,6$ мм), так и применявших их ранее ($s\ 66,6\pm 25,2$ до $25,4\pm 24,3$ мм; $p<0,001$), но при продолжении лечения более выраженное снижение ООАП через 3 и 6 мес отмечалось у больных, не получавших ранее ГИБП [46]. В другом исследовании у японских пациентов ($n=59$; у 47,5% — монотерапия) с неадекватным ответом на ксБПВП или их непереносимостью ООАП и выраженность боли на фоне лечения БАРИ также значительно уменьшились в течение 4 нед, и достигнутое улучшение сохранялось на протяжении всего последующего наблюдения [28]. В целом исследования показали, что уменьшение боли и ООАП регистрировалось при использовании БАРИ как в первой линии, так и после предшествующего лечения тсБПВП/ГИБП.

Клинические наблюдения в реальной практике продемонстрировали, что назначение БАРИ приводило к значимому улучшению функциональной способности больных в ранние сроки терапии — через 3–6 мес [25, 37, 42, 46, 47], а в когорте японских пациентов — уже после 1-го месяца лечения [46], и подчас это улучшение было более выраженным, чем при

использовании иФНО α [25, 48]. Интересны данные японских авторов [49], оценивавших функциональный статус у больных ($n=67$), у которых БАРИ был отменен при достижении НАЗ по CDAI ($n=23$), по сравнению с пациентами, продолжившими прием этого препарата ($n=28$). Авторы не отметили статистически значимой разницы по HAQ-DI, хотя его медиана после прекращения лечения увеличилась на 0,17 (т. е. у ряда больных функция может ухудшиться). Повторное назначение БАРИ позволило вернуться к НАЗ и улучшить функциональный статус.

Важное место при оценке эффективности фармакотерапии РА занимает способность препарата подавлять прогрессирование структурных повреждений. Известно, что ранняя контролируемая терапия в соответствии со стратегией «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) [50] приводит к замедлению прогрессирования эрозивного артрита в суставах кистей и стоп. Развитие деструкции суставов ассоциируется с большей выраженностью синовиального воспаления, более активного у больных, позитивных по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [51]. Однако анализ терапии таргетными препаратами (тсБПВП и ГИБП) в 10 странах в исследовании RA-BODAM ($n=511$) показал, что более строгое следование принципам T2T не привело к меньшему прогрессированию рентгенологических изменений. Способность БАРИ подавлять деструкцию при РА была доказана в РКИ [9]. Тщательный анализ динамики структурных повреждений в зависимости от степени подавления активности РА [52] выявил, что БАРИ и в монотерапии, и в комбинации с МТ, даже при сохранении умеренной или высокой активности РА, способствовал подавлению структурного прогрессирования, более выраженному при его назначении в комбинации с МТ. Эти данные имеют большое практическое значение, так как торможение структурного прогрессирования независимо от активности заболевания может обеспечить среднесрочную и долгосрочную профилактику инвалидизации у пациентов, которые не могут достичь ремиссии/НАЗ или которым требуется больше времени для достижения такой цели. Это имеет еще одно значение для клинициста: соблюдение принципов T2T требует быстрой смены препарата, если цель лечения (ремиссия или НАЗ) не достигнута. Однако, когда состояние пациента последовательно улучшается на фоне приема БАРИ, хотя еще и не в желаемой степени [6], то решение об изменении лечения может быть отложено на некоторое время, поскольку не нужно опасаться прогрессирования повреждения суставов и, следовательно, необратимой потери функций.

Таким образом, многолетний опыт применения БАРИ при активном РА в условиях реальной клинической практики показал его высокую эффективность и при предшествующей неэффективности ксБПВП, тсБПВП и ГИБП, и в качестве препарата первой линии таргетной терапии с большей эффективностью у пациентов, ранее не получавших тсБПВП или ГИБП. Отмечена высокая безопасность БАРИ при длительном использовании, в том числе в отношении кардиоваскулярных и онкологических осложнений, при отсутствии новых НЯ. Продemonстрировано быстрое уменьшение боли, также важными являются данные о подавлении прогрессирования структурных повреждений даже в период, когда не достигнута ремиссия или НАЗ.

1. Nash P, Kerschbaumer A, Dorner T, et al. Points to consider for the treatment of immunemediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):71-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218398. Epub 2020 Nov 6.
2. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: Results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210094. Epub 2016 Sep 29.
3. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2017 Feb 16;376(7):652-662. doi: 10.1056/NEJMoa1608345.
4. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Mar;69(3):506-517. doi: 10.1002/art.39953. /N
5. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Mar 31;374(13):1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247.
6. Smolen J, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Epub 2022 Nov 10.
7. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 3 years of treatment: an updated integrated safety analysis. *Lancet Rheumatol.* 2020 Jun;2(6):e347-e357. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30032-1.
8. Taylor PC, Laedermann C, Alten R, et al. A JAK Inhibitor for Treatment of Rheumatoid Arthritis: The Baricitinib Experience. *J Clin Med.* 2023 Jul 6;12(13):4527. doi: 10.3390/jcm12134527.
9. Van der Heijde D, Kartman CE, Xie L, et al. Baricitinib inhibits structural joint damage progression in patients with rheumatoid arthritis – a comprehensive review. *Arthritis Res Ther.* 2021 Jan 4;23(1):3. doi: 10.1186/s13075-020-02379-6.
10. Caporali R, Aletaha D, Sanmartin R, et al. POS0701 Long-term efficacy of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis who have had inadequate response to csDMARDs: Results from RA-beyond up to 7 years of treatment. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl.1):630–631. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4546
11. Emery P, Tanaka Y, Cardillo T, et al. Temporary interruption of baricitinib: characterization of interruptions and effect on clinical outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020 May 15;22(1):115. doi: 10.1186/s13075-020-02199-8.
12. Fraenkel L, Bathon JM, Bryant R, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Jul;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596. Epub 2021 Jun 8.
13. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: Results of a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2019 Feb;78(2):171-178. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213271. Epub 2018 Sep 7.
14. Alten R, Burmester GR, Edwards CE, et al. POS0848. Discontinuation and effectiveness of baricitinib in rheumatoid arthritis according to patient age and prior treatment: 2-year data from the European cohort of the RA-BE-REAL study. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82(suppl1):724-725. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.2554
15. Voshaar MO, Klooster PT, Tedjo D, et al. Baricitinib versus TNF-inhibitors in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to csDMARDs: 12 weeks results of a pragmatic, multicenter, open label, noninferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82(Suppl 1):713. doi:10.1136/annrheumdis-2023-eular.4317
16. Edwards CJ, Mount J, Meeks A, et al. Characteristics of patients initiating treatment with baricitinib and outcomes at follow-up: analysis of BSRBR-RA Registry data. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Oct 3;62(10):3400-3408. doi: 10.1093/rheumatology/kead074.
17. Lauper K, Iudici M, Mongin D, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAKpot' collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2022 Oct;81(10):1358-1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222586. Epub 2022 Jun 15.
18. Aymon R, Mongin D, Bergstra SA, et al. Evaluation of discontinuation for adverse events of JAK inhibitors and bDMARDs in an international collaboration of rheumatoid arthritis registers (the 'JAK-pot' study). *Ann Rheum Dis.* 2024 Mar 12;83(4):421-428. doi: 10.1136/ard-2023-224670.
19. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927.
20. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):119-129. doi: 10.1136/ard-2022-222259. Epub 2022 Sep 22.
21. Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jul;82(7):901-910. doi: 10.1136/ard-2022-223715. Epub 2023 Mar 17.
22. Aymon R, Mongin D, Bergstra SA, et al. Incidence of mayor adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with JAK-inhibitors compared to bDMARDs: data from an international collaboration of registries (the "JAK-POT" study). *Ann Rheum Dis.* 2023;82(Suppl 1):143-145. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.660
23. Meissner Y, Albrecht R, Kekow J, et al. Risk of cardiovascular events under Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: observational data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81(Suppl 1):86-87. Doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.779.
24. Hoisnard L, Vegas P, Dray-Pira R, et al. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2023 Feb;82(2):182-188. doi: 10.1136/ard-2022-222824. Epub 2022 Oct 5.
25. Barbulescu A, Askling J, Chatzidionysiou K, et al. Effectiveness of baricitinib and tofacitinib compared with bDMARDs in RA: results from a cohort study using nationwide Swedish register data. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Oct 6;61(10):3952-3962. doi: 10.1093/rheumatology/keac068.
26. Gilbert B, Courvoisier D, Mongin D, et al. Real world effectiveness of baricitinib in the Swiss rheumatoid arthritis register (SCOM-RA). *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):577-578. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1781.
27. Guidelli GM, Viapiana O, Luciano N, et al. Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 Jul-Aug;39(4):868-873. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/pudtpo. Epub 2020 Dec 18.
28. Takagi M, Atsumi T, Matsuno H, et al. Safety and effectiveness of baricitinib for rheumatoid arthritis in Japanese clinical practice: 24-week results of all-case post-marketing surveillance. *Mod Rheumatol.* 2023 Jul 4;33(4):647-656. doi: 10.1093/mr/roac089.
29. Pope JE, Fleischmann RM. Jack pot! What can we learn about registries with respect to treatment cycling in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2023 Feb;82(2):161-163. doi: 10.1136/ard-2022-223071. Epub 2023 Jan 6.

30. Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gomez-Reino J, et al. After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question — data from the JAK-pot collaboration of registries. *Ann Rheum Dis.* 2023 Feb;82(2):175–181. doi: 10.1136/ard-2022-222835. Epub 2022 Sep 13.
31. Perrone V, Losi S, Rogai V, et al. Real-world analysis of therapeutic patterns in patients affected by rheumatoid arthritis in Italy: a focus on baricitinib. *Rheumatol Ther.* 2020 Sep;7(3):657–665. doi: 10.1007/s40744-020-00218-3. Epub 2020 Jul 18.
32. Perrone V, Losi S, Rogai V, et al. Treatment patterns and pharmacoutilization in patients affected by rheumatoid arthritis in Italian settings. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 May 26;18(11):5679. doi: 10.3390/ijerph18115679.
33. Littlejohn G, Smith T, Tymms K, et al. THU0209 Uptake of Janus kinase inhibitors for management of rheumatoid arthritis in Australia. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):329. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5055.
34. Egeberg A, Rosenø NAL, Aagaard D, et al. Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis — a nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries. *Semin Arthritis Rheum.* 2022 Apr;53:151979. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151979. Epub 2022 Feb 9.
35. Gilbert B, Courvoisier D, Mongin D, et al. POS0668 Real world effectiveness of baricitinib in the Swiss Rheumatoid Arthritis Register (SCQM-RA). *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):577–578. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.1781.
36. Takahashi N, Asai S, Kobayakawa T, et al. Predictors for clinical effectiveness of baricitinib in rheumatoid arthritis patients in routine clinical practice: Data from a Japanese multicenter registry. *Sci Rep.* 2020 Dec 14;10(1):21907. doi: 10.1038/s41598-020-78925-8.
37. <https://acrabstracts.org/abstract/a-multi-national-prospective-observational-study-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-receiving-baricitinib-targeted-synthetic-or-biologic-disease-modifying-therapies-6-month-effectiveness-and-pat/>
38. Page J, Kearsley-Fleet L, Davies R, et al. AB0434 Early experience with JAK inhibitor prescribing in the uk: results from the British Society For Rheumatology Biologics Register For Rheumatoid Arthritis (BSRBR-RA). *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):1680. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.508.
39. Rosas J, Senabre-Gallego JM, Soler GS, et al. AB0442 Response to baricitinib in patients with rheumatoid arthritis with failure to conventional synthetic DMARD and/or biological DMARD: data from a local registry. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):1684. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.3820.
40. Ciciriello S, Littlejohn G, Treuer T, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Baricitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis in the Australian OPAL Data Set. *ACR Open Rheumatol.* 2023 Jul;5(7):345–353. doi: 10.1002/acr2.11577. Epub 2023 Jun 12.
41. Hernandez-Cruz B, Kiltz U, Avouac J, et al. Systematic Literature Review of Real-World Evidence on Baricitinib for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2023 Dec;10(6):1417–1457. doi: 10.1007/s40744-023-00591-9. Epub 2023 Sep 16.
42. Alten R, Burmester GR, Matucci Cerinic M, et al. POS0666 A multinational, prospective, observational study in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib, targeted synthetic or biologic disease-modifying therapies: 12 month time to discontinuation, effectiveness and patient reported outcome data from the European cohort. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):606–607. doi:10.1136/annrheumdis-2022-eular.265.
43. Baldi C, Falsetti P, Conticini E, et al. POS0661 Rapid response to baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate and at least one biologic DMARD: a clinical and power doppler ultrasound study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):573. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.1007.
44. Taylor PC, Lee YC, Fleischmann R, et al. Achieving Pain Control in Rheumatoid Arthritis with Baricitinib or Adalimumab Plus Methotrexate: Results from the RA-BEAM Trial. *J Clin Med.* 2019 Jun 12;8(6):831. doi: 10.3390/jcm8060831.
45. Deprez V, Le Monnier L, Sobhy-Danial JM, et al. Therapeutic maintenance of baricitinib and tofacitinib in real life. *J Clin Med.* 2020 Oct 16;9(10):3319. doi: 10.3390/jcm9103319.
46. Torikai E, Suzuki D. THU0196 Efficacy and safety up to 24 weeks of baricitinib for Japanese patients with rheumatoid arthritis in real world multicenter clinical data. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):375–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4496.
47. Cometi L, Bruni C, Tofani L, et al. AB0256 Baricitinib (BARI) versus biologics impact on steroid tapering in rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):1154–5. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.1343.
48. Yoshii I, Sawada N, Chijiwa T. AB0383 Comparison of efficacy and safety in jak inhibitor due to a difference of selectivity — tofacitinib vs baricitinib. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):1318–1319. doi:10.1136/annrheumdis-2022-eular.129.
49. Torikai E, Hirano Y, Suzuki D, Kanayama Y. FRI0137 Discontinuation of baricitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice; a multicenter observational study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):651. doi:10.1136/annrheumdis-2020-eular.1546.
50. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
51. Sepriano A, van Dijk B, Ramiro S, et al. Distinction and prognosis of early arthritis phenotypes: an analysis in three European cohort. *RMD Open.* 2023 Nov;9(4):e003611. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003611.
52. Lopez-Romero P, de la Torre I, Haladyj E, et al. Baricitinib further enhances disease-modifying effects by uncoupling the link between disease activity and joint structural progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 May;81(5):622–631. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221323. Epub 2022 Feb 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.05.2024/19.07.2024/22.07.2024

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.

Чичасова Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>

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

Вакцинопрофилактика опоясывающего лишая (Herpes zoster) у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: новые данные

Муравьева Н.В., Белов Б.С.

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

У больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) риск развития опоясывающего лишая (Herpes zoster, HZ) выше, чем в общей популяции. Для профилактики заболевания и его осложнений доступны живая аттенуированная и инактивированная рекомбинантная адъювантная вакцины. Живая аттенуированная вакцина может быть использована у больных с ИВРЗ при соблюдении определенных условий, однако, они не всегда выполнимы. Преимуществом инактивированной рекомбинантной адъювантной вакцины является возможность ее применения на фоне антиревматической терапии. В обзоре проанализированы зарубежные исследования, касающиеся безопасности, иммуногенности и эффективности рекомбинантной адъювантной вакцины против HZ у больных с ИВРЗ.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; ревматоидный артрит; системная красная волчанка; глюкокортикоиды; ингибиторы Янус-киназ; генно-инженерная биологическая терапия; опоясывающий лишай; вакцинация; рекомбинантная адъювантная вакцина.

Контакты: Наталья Валерьевна Муравьева, n-muravyeva@mail.ru

Для ссылки: Муравьева НВ, Белов БС. Вакцинопрофилактика опоясывающего лишая (Herpes zoster) у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: новые данные. Современная ревматология. 2024;18(4):115–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-115-120

Vaccination against Herpes zoster in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: new data

Muravyova N.V., Belov B.S.

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

Patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRD) are more likely to develop herpes zoster (HZ) than individuals in the general population. Live attenuated vaccines and inactivated recombinant vaccines with adjuvant are available to prevent the disease and its complications. Live attenuated vaccine can be used in patients with IIRD if certain conditions are met, although these cannot always be fulfilled. The advantage of the inactivated recombinant adjuvant vaccine is that it can be used against a background of anti-rheumatic therapy. The review analyzes foreign studies on the safety, immunogenicity and efficacy of recombinant adjuvant vaccine against HZ in patients with IIRD.

Keywords: immune-inflammatory rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; glucocorticoids; Janus kinase inhibitors; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; herpes zoster; vaccination; recombinant adjuvant vaccine.

Contact: Natalia Valerievna Muravyova, n-muravyeva@mail.ru

For reference: Muravyova NV, Belov BS. Vaccination against Herpes zoster in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: new data. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(4):115–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-115-120

Опоясывающий лишай (Herpes zoster, HZ) — острое циклически протекающее инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, появлением боли и везикулезных высыпаний в зоне иннервации отдельных чувствительных нервов, поражением периферической и центральной нервной системы. HZ развивается как вторичная эндогенная инфекция у лиц, перенесших ветряную оспу в клинически выраженной, стертой или латентной форме, вследствие реактивации вируса ветряной оспы (*Varicella zoster virus*, VZV), интегрированного в геном клеток в черепных и спинномозговых сенсорных ганглиях. Интервал между первичным инфицированием и клини-

ческими проявлениями HZ может составлять от нескольких месяцев до десятков лет. Факторами риска HZ являются пожилой и старческий возраст, наличие заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитом, лучевая терапия, прием иммуносупрессивных препаратов, провоцирующими факторами — стресс, физическая травма, переохлаждение/перегрев, смена климата, инфекционные заболевания, прием алкоголя [1]. В общей популяции более 95% иммунокомпетентных лиц серопозитивны по VZV и, следовательно, подвержены риску HZ, который составляет от 25 до 30%, повышаясь до 50% у лиц 80 лет и старше [2].

Хорошо известно, что у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) коморбидные инфекции встречаются чаще, чем у лиц без ИВРЗ. Это обусловлено нарушениями аутоиммунитета и/или иммуносупрессивной терапией. Не является исключением и НЗ. По данным ряда зарубежных исследований, риск развития НЗ у больных ревматоидным артритом (РА), системными васкулитами (СВ) и системной красной волчанкой (СКВ) соответственно в 2, 5 и 10 раз выше, чем в общей популяции [3]. При этом частота НЗ нарастает с возрастом. Так, у больных РА 18–49 лет и 65 лет и старше частота развития НЗ составляет 8,32 и 18,34 случая на 1000 пациенто-лет, у больных СКВ – 13,39 и 23,39 на 1000 пациенто-лет соответственно [4]. Важно отметить, что риск возникновения постгерпетических осложнений у больных РА в 2,85 раза выше, чем у лиц без РА [5]. Более того, у пациентов с РА, перенесших НЗ, по сравнению с больными РА без НЗ в анамнезе документирован повышенный риск инсульта (скорректированное отношение рисков – adjusted hazard ratio, cOP 1,3; $p=0,04$), особенно при наличии связанных с этой инфекцией неврологических осложнений (cOP 1,5; $p=0,015$) [6].

Влияние антиревматической терапии на риск развития НЗ изучено в ряде исследований. Данные о риске возникновения НЗ на фоне применения метотрексата (МТ) противоречивы: сообщается как о его нарастании, так и об отсутствии [7–10]. В некоторых исследованиях продемонстрирована повышенная частота заболевания у больных, получавших лефлуномид, азатиоприн, циклофосфамид и даже гидроксихлорохин [10, 11]. По данным ряда работ, у больных, находящихся на терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α), значимо нарастает риск развития НЗ [12–14]. Напротив, другими авторами это не подтверждено [15, 16]. Абатацепт (АБЦ) и ингибиторы интерлейкина 6 (иИЛ6) практически не влияют на риск развития НЗ [13, 16]. Вместе с тем, на фоне терапии ритуксимабом (РТМ) и анифролумабом отмечалось повышение частоты НЗ [13, 17]. Однако другие авторы не наблюдали повышения риска возникновения НЗ на фоне терапии РТМ [16]. Показано, что при использовании глюкокортикоидов (ГК) риск развития НЗ нарастал по мере увеличения дозы препарата, особенно при длительном лечении. Так, преднизолон в дозе 5–10 мг/сут повышает риск развития НЗ в 1,47 раза, а в дозе >10 мг/сут – в 4,42 раза [5, 7, 11, 13–15]. Более того, потенциальная реактивация латентного НЗ рассматривается как класс-специфическое нежелательное явление (НЯ) ингибиторов Янус-киназы (иЯК) [13, 18–21].

Наиболее эффективным методом профилактики ряда инфекционных заболеваний является вакцинация. В настоящее время около 30 инфекций являются вакциноуправляемыми, НЗ входит в их число.

Для профилактики НЗ в настоящее время доступны живая аттенуированная и инактивированная вакцины. Следует подчеркнуть, что в целом живые аттенуированные вакцины противопоказаны при ревматических заболеваниях (РЗ) и могут быть назначены лишь при определенных условиях (высокий риск инфекции, отмена иммуносупрессивных препаратов). Тем не менее имеются сообщения о применении живой аттенуированной вакцины у таких пациентов. Так, по данным ряда исследований, у больных с ИВРЗ на фоне иммунизации живой аттенуированной вакциной был достигнут гуморальный и клеточный иммунный ответ, но более

низкий, чем у здоровых лиц. Вакцинация была безопасной: НЯ оказались сходными в группе больных и в контроле, обострения основного заболевания встречались редко, не зарегистрировано случаев вакциноассоциированного НЗ или ветряной оспы. Однако эффективность вакцины была краткосрочной: через 5 лет разница в заболеваемости НЗ между вакцинированными и невакцинированными пациентами перестала быть значимой [22–25].

В 2017 г. за рубежом стала доступной рекомбинантная адъювантная вакцина против НЗ, в 2023 г. она была зарегистрирована в Российской Федерации. Преимуществом указанной вакцины для больных с ИВРЗ является возможность ее применения на фоне антиревматической терапии.

По данным двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (фаза II), проведенного в 62 исследовательских центрах 12 стран, рекомбинантная адъювантная вакцина была безопасной (при использовании как стандартной дозы, так и дозы с высоким содержанием антигена) и иммуногенной у больных с аутоиммунными заболеваниями (в том числе с РА, СКВ, спондилоартритами), получающих синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В целом ≥ 1 местное НЯ зарегистрировано у 56,7% (164/289) вакцинированных больных и 21,0% (13/62) пациентов, получивших плацебо ($p<0,05$), ≥ 1 системное НЯ – у 51,6% (149/289) и 46,8% (29/62) соответственно ($p>0,05$). Все местные НЯ (кроме сильной боли в месте инъекции у 1 пациента) были легкими. Наиболее частыми системными НЯ в группе вакцинированных были головная боль (6,9%), назофарингит (5,9%) и лихорадка (4,5%), в группе плацебо – инфекции нижних дыхательных путей (6,5%) и сыпь (4,8%). Серьезные НЯ зарегистрированы у 8 вакцинированных больных (в том числе у 6 с ИВРЗ) и 1 пациента с ИВРЗ из группы плацебо. При этом только 2 события (кератит с вторичной бактериальной инфекцией и амнезия) – оба у больных РА – были расценены как связанные с вакциной. О случаях обострения основного заболевания не сообщалось. Вакцина оказалась достаточно иммуногенной, что подтверждалось значимым нарастанием уровня специфичных антител к VZV (анти-VZV, 95% доверительный интервал, ДИ 1,4–1,7; $p<0,0001$) и клеточно-опосредованного иммунного ответа (95% ДИ 1,6–2,6; $p<0,0001$) через 28 дней после введения 4-й дозы. При этом иммунные реакции, специфичные для VZV, в целом были сопоставимы у пациентов, получавших сБПВП и ГИБП, что является обнадеживающим, поскольку у больных с ИВРЗ на фоне применения ГИБП чаще развивается НЗ [26].

В настоящее время исследований, посвященных оценке безопасности, иммуногенности и эффективности рекомбинантной адъювантной вакцины, все еще недостаточно, данные продолжают накапливаться.

Согласно результатам зарубежных работ, на момент вакцинации пациенты находились в ремиссии или имели низкую и умеренную активность ИВРЗ [27–31]. Вместе с тем в некоторых случаях не сообщается об активности основного заболевания при включении в исследование [32–36]. Среди вакцинированных преобладали женщины, средний возраст пациентов составлял 60 лет. Вакцинация, как правило, проводилась на фоне терапии ГК, иЯК, МТ, иФНО α , реже – другими сБПВП и ГИБП. Частота НЗ до вакцинации, по данным ряда исследований, варьировалась от 3,85 до 36% [27–31, 33].

В табл. 1 представлены основные исследования, касающиеся безопасности рекомбинантной адьювантной вакцины против HZ. Как видно из табл. 1, на фоне иммунизации рекомбинантной адьювантной вакциной против HZ как местные, так и системные НЯ у больных ИВРЗ встречались достаточно часто. Одни исследователи сообщают о большей частоте НЯ после введения 1-й дозы [28, 32, 35], другие — 2-й дозы [30]. Однако в подавляющем большинстве случаев НЯ были легкими, реже — умеренно выраженными. Серьезные НЯ (2 системных, 1 местное) зарегистрированы у 3 пациентов, при этом истинно тяжелым НЯ, вероятно, можно считать лишь анафилактическую реакцию [28, 33].

Частота обострений после вакцинации составила от 3,8 до 16% [28–34]. Чаше они регистрировались у больных РА

[32, 33]. В большинстве случаев обострения были умеренными, купировались ГК, только в 17 случаях потребовалась коррекция иммуносупрессивной терапии и в 3 — госпитализация [28, 30–33]. Вместе с тем, по данным Е. Stevens и соавт. [32], частота обострений в течение 6 мес наблюдения у вакцинированных больных РА была ниже, чем у невакцинированных (6,7 и 30% соответственно). Более того, сравнение течения ИВРЗ у одних и тех же больных до и после вакцинации показало меньшую частоту обострений основного заболевания до ее проведения (9,2 и 12,3% соответственно) [34]. Терапия сБПВП, ГИБП и иJAK не влияла на частоту как поствакцинальных НЯ, так и обострений ИВРЗ [30, 34].

Рекомбинантная адьювантная вакцина против HZ содержит антиген гликопротеина Е (gE) VZV и адьювантную

Таблица 1. Оценка безопасности рекомбинантной адьювантной вакцины против HZ у больных ИВРЗ
Table 1. Safety evaluation of recombinant adjuvant vaccine against HZ in patients with IIRZ

Источник	Тип исследования	ИВРЗ	Безопасность
V. Venerito и соавт., 2023 [27]	Проспективное	РА (n=52)	НЯ — у 45 (86,5%) больных: местные реакции, слабость, лихорадка, головная боль. Все НЯ легкие, краткосрочные. Обострения не зарегистрированы
A. Esteban-Vazquez и соавт., 2023 [28]	Ретроспективное	РА (n=36), ПсА (n=7), АС (n=5), СКВ (n=1)	НЯ — у 17 (34,7%) больных после введения 1-й и у 15 (30,6%) 2-й дозы. Все НЯ легкие, за исключением 1 (выраженный местный отек). Обострения отмечены у 3 (6,1%) больных
H. Källmark и соавт., 2024 [29]	Проспективное	РА (n=82), контроль (n=51)	НЯ — у 93% больных и 94% лиц контрольной группы: чаще боль в месте инъекции, лихорадка, головная боль. Серьезные НЯ не зарегистрированы. Обострения возникли у 6 (6,5%) больных
S. Kojima и соавт., 2024 [30]	Проспективное	РА (n=53), контроль (n=10)	Местные НЯ — у 43,4% больных после введения 1-й и у 54,7% 2-й дозы, системные НЯ — у 18,9 и 39,6% больных соответственно. НЯ встречались одинаково часто у больных и лиц контрольной группы, за исключением более частого появления припухлости (p=0,017) и покраснения (p=0,001) в месте инъекции у больных после введения 1-й дозы. Серьезные НЯ не зарегистрированы. Обострение выявлено у 2 (3,8%) больных
I. Andreica и соавт., 2023 [31]	Проспективное	РА (n=18), АС (n=12), СВ (n=20)	Местные НЯ встречались чаще, чем системные. О серьезных НЯ не сообщалось. Обострения — у 3 (6%) больных
E. Stevens и соавт., 2020 [32]	Ретроспективное	РА (n=239), системные ИВРЗ (n=164)	НЯ отмечены у 51 (12,7%) больной: боль в месте инъекции, сыпь, лихорадка, боль в животе, тошнота, гриппоподобные симптомы. Все НЯ легкие. Обострение — у 27 (6,7%) больных. Все обострения умеренные. НЯ и обострения чаще наблюдались после введения 1-й дозы
T. Lenfant и соавт., 2021 [33]	Ретроспективное	ИОВЗ (n=359), невоспалительные РЗ (n=263)	НЯ — у 54 (8,7%) больных: местные реакции (19,3%), слабость и миалгии (по 2%), лихорадка (1%), головная боль, тошнота и гриппоподобные симптомы (<1%). НЯ легкие (72%) и умеренные (24%). Тяжелые НЯ (анафилаксия и выраженные миалгии) отмечены у 2 пациентов. Обострения возникли у 59 (16%) больных ИОВЗ
S. Gupta и соавт., 2022 [34]	Ретроспективное	ИВРЗ (n=65)	Системные НЯ — у 4 (6,2%) больных. Серьезные НЯ не зарегистрированы. Обострения — у 3 (9,2%) больных
A. Pons-Bas и соавт., 2023 [35]	Ретроспективное	РА (n=129 и n=113) — 1-я и 2-я дозы соответственно	Местные (чаще боль в месте инъекции) и системные (чаще слабость, артралгии, лихорадка, головная боль) НЯ после введения 1-й дозы наблюдались у 97 (75,2%) больных, 2-й дозы — у 62 (54,9%). О серьезных НЯ не сообщалось. Обострения не зарегистрированы
K. Winthrop и соавт., 2023 [36]	Проспективное	РА (n=95)	НЯ, возможно связанные с вакцинацией, — у 16 (17%) больных. Серьезные НЯ не зарегистрированы. О случаях обострений не сообщалось

Примечание. ИОВЗ — иммуноопосредованные воспалительные заболевания. Здесь и в табл. 2: ПсА — псориатический артрит; АС — анкилозирующий спондилит.

систему AS01B. Для создания вакцины был выбран gE, поскольку он представляет собой наиболее распространенный гликопротеин, экспрессируемый на поверхности VZV-инфицированных клеток, и является мишенью для нейтрализации антител и Т-клеток при VZV-инфекции. Однако неадьювантный gE оказался слабо иммуногенным. Напротив, в сочетании с адьювантной системой AS01B gE обеспечивает наиболее выраженный клеточный (в ≥ 5 раз выше) и гуморальный (в ≥ 15 раз выше) иммунный ответ [37].

В табл. 2 представлены данные об иммуногенности рекомбинантной адьювантной вакцины против HZ. Как видно из табл. 2, в целом гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ был достигнут у большинства больных с ИВРЗ. При этом в одном исследовании уровни поствакцинальных антител

рального иммунного ответа на 1-ю дозу вакцины он не развивается и на 2-ю дозу [27].

Возраст и сопутствующие заболевания, по сообщениям ряда авторов, не влияли на иммуногенность вакцины [28, 36]. Напротив, в двух исследованиях продемонстрировано, что пожилой возраст ассоциируется с более низкими уровнями поствакцинальных антител [29, 38].

Данные об эффективности рекомбинантной адьювантной вакцины у больных ИВРЗ представлены в нескольких исследованиях. HZ развивался после введения как 1-й (минимальный период наблюдения — 6 дней), так и 2-й дозы (максимальный период наблюдения — 11 мес). Все случаи (n=10) были ограничены одним дерматомом, симптомы быстро купировались на фоне противовирусной терапии. Следует под-

Таблица 2. Оценка иммуногенности рекомбинантной адьювантной вакцины против HZ
Table 2. Evaluation of the immunogenicity of recombinant adjuvant HZ vaccine

Источник	Тип исследования	ИВРЗ	Иммуногенность
V. Venerito и соавт., 2023 [27]	Проспективное	РА (n=49)	Через 1 мес после введения 1-й и 2-й дозы концентрация IgG к VZV значительно увеличилась (p<0,001 и p<0,03 соответственно). Не ответили на вакцинацию 3 больных
A. Esteban-Vázquez и соавт., 2023 [28]	Ретроспективное	РА (n=36), ПсА (n=7), АС (n=5), СКВ (n=1)	Повышение концентрации IgG к VZV через 1 мес после введения 2-й дозы: в ≥ 4 раза — у 19 (38,8%), в ≥ 3 раза — у 3 (6,1%), в ≥ 2 раза — у 18 (36,7%), <2 раз — у 9 (18,4%) больных
H. Källmark и соавт., 2024 [29]	Проспективное	РА (n=82), контроль (n=51)	Увеличение концентрации IgG к VZV в ≥ 4 раза — у 66 (80,5%) больных и 50 (98,0%) лиц контрольной группы (p<0,0001). Уровни поствакцинальных антител у больных были ниже, чем в контроле (p<0,0001)
S. Kojima и соавт., 2024 [30]	Проспективное	РА (n=53), контроль (n=10)	Через 1 мес после введения 2-й дозы концентрация IgG к VZV и содержание CD4+ Т-клеток, специфичных к VZV, у больных, получающих сБПВП, ГИБП и иЯК, значительно увеличилась по сравнению с исходными уровнями (p<0,001, p<0,001, p=0,002 и p<0,001, p<0,001, p=0,014 соответственно); в контроле — p=0,002 для обоих определений
K. Winthrop и соавт., 2023 [36]	Проспективное	РА (n=95)	Через 16 нед после вакцинации 84 (88%) и 63 (66%) пациента достигли удовлетворительного гуморального и клеточного иммунного ответа соответственно
C. Sieiro Santos и соавт., 2023 [38]	Проспективное	ИВРЗ (n=38)	Концентрация IgG к VZV через 4–8 нед после введения 2-й дозы значительно увеличилась (p<0,0001). Ответили на вакцинацию 33 (86%) пациента

у больных и лиц контрольной группы были сопоставимы [30], а в другом — значительно различались [29]. Частота gE-специфических CD4+ Т-клеток увеличилась в 6,7 раза в контроле и в 4,6; 4,5 и 2,9 раза у пациентов с РА, получавших сБПВП, ГИБП и иЯК соответственно, а уровень анти-VZV IgG — соответственно в 5,8 раза и в 7,3; 5,6 и 4,1 раза. Таким образом, у пациентов, использовавших различную терапию, гуморальный и Т-клеточный иммунные ответы значительно не различались [30]. Сходные данные в отношении гуморального иммунного ответа получены и другими исследователями [27, 28]. Статистически значимых различий по иммуногенности вакцины на фоне применения различных иЯК не зарегистрировано [29]. В то же время выявлена отрицательная корреляция между уровнем анти-VZV IgG и кумулятивной дозой ГК ($\beta=0,42$, p=0,02) [38]. По данным A. Esteban-Vázquez и соавт. [28], все пациенты, у которых исходно отсутствовали IgG к VZV, достигли положительной концентрации поствакцинальных антител после введения 2-й дозы вакцины. Вместе с тем в другой работе показано, что при отсутствии гумо-

черкнуть, что 4 пациента получали иЯК в сочетании с МТ или ГК, по 1 — только иЯК, ГК или микофенолата мофетил в сочетании с белимумабом. У 3 больных с невоспалительными РЗ терапия не проводилась. Примечательно, что у 1 пациента HZ развивался через 2,5 мес после введения 2-й дозы, несмотря на 50-кратное нарастание исходного уровня IgG к VZV. Данные об иммуногенности вакцины у других пациентов с HZ не представлены. В контрольной группе зарегистрировано 12 случаев HZ, 3 из которых были мультидерматомными. В целом частота HZ у вакцинированных больных варьировалась от 0 до 2,2%, в контрольной группе — от 0 до 5,8% [29, 32, 33, 35, 39].

Таким образом, согласно представленным данным, иммунизация больных с ИВРЗ рекомбинантной адьювантной вакциной против HZ является достаточно безопасной, иммуногенной и эффективной. По мнению экспертов ACR (American College of Rheumatology), пациентов с ИВРЗ старше 18 лет, принимающих иммуносупрессивные препараты, настоятельно рекомендуется иммунизировать рекомбинантной

адьювантной вакциной против HZ [40]. В статье, недавно опубликованной на сайте журнала *The Lancet Rheumatology*, голландские ревматологи призывают коллег «систематически рекомендовать вакцинацию против HZ взрослым пациентам с СКВ и тем, кто получает иАК или ГК» [41]. Вне всякого сомнения, требуются дальнейшие крупномасштабные сравни-

тельные исследования для получения более полной и точной информации, касающейся вопросов применения этой вакцины у пациентов с РЗ, с целью разработки персонализированных подходов к эффективному предупреждению HZ и его осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Юшук НД, Венгеров ЮЯ, редакторы. Инфекционные болезни: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Yushchuk ND, Vengerov YuYa, editors. Infectious diseases: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2021].
2. Johnson RW, Alvarez-Pasquin M-J, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015 Jul;3(4):109-20. doi: 10.1177/2051013615599151.
3. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019 Sep 19;5(2):e001041. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001041. eCollection 2019.
4. Chen SY, Suaya JA, Li Q, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection*. 2014 Apr;42(2):325-34. doi: 10.1007/s15010-013-0550-8. Epub 2013 Nov 10.
5. Dlamini ST, Htet KM, Theint ECC, et al. Herpes zoster risk in patients with rheumatoid arthritis and its association with medications used. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 24;20(3):2123. doi: 10.3390/ijerph20032123.
6. Liao TL, Lin CH, Chen HH, et al. Significant associations of neurological complications of herpes zoster with stroke in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 19;6(7):e006304. doi: 10.1161/JAHA.117.006304.
7. Nakajima A, Urano W, Inoue E, et al. Incidence of herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010. *Mod Rheumatol*. 2015 Jul;25(4):558-61. doi: 10.3109/14397595.2014.984829. Epub 2015 Feb 4.
8. Yamaguchi R, Tanaka E, Nakajima A, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the biologics era from 2011 to 2015 and its association with methotrexate, biologics, and corticosteroids. *Mod Rheumatol*. 2022 Apr 18;32(3):522-527. doi: 10.1093/mr/roab026.
9. Zhang N, Wilkinson S, Riaz M, et al. Does methotrexate increase the risk of varicella or herpes zoster infection in patients with rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Nov-Dec;30(6):962-71. Epub 2012 Dec 17.
10. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Nov;45(11):1370-5. doi: 10.1093/rheumatology/kei328. Epub 2006 Sep 26.
11. Mok CC, Ho LY, Tse SM, et al. Prevalence and risk factors of herpes zoster infection in patients with rheumatic diseases not receiving biologic or targeted therapies. *Clin Rheumatol*. 2023 Apr;42(4):1019-1026. doi: 10.1007/s10067-022-06450-2. Epub 2022 Nov 16.
12. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014 May;81(3):215-21. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009. Epub 2013 Aug 7.
13. Redeker I, Albrecht K, Kekow J, et al. Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jan;81(1):41-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220651. Epub 2021 Jul 28.
14. Atzeni F, Gozza F, Riva A, et al. Conventional, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and Janus kinase inhibitors and varicella zoster virus. *Expert Opin Pharmacother*. 2023 Apr;24(6):679-689. doi: 10.1080/14656566.2023.2195050. Epub 2023 Mar 28.
15. Sakai R, Kasai S, Hirano F, et al. No increased risk of herpes zoster in TNF inhibitor and non-TNF inhibitor users with rheumatoid arthritis: epidemiological study using the Japanese health insurance database. *Int J Rheum Dis*. 2018 Sep;21(9):1670-1677. doi: 10.1111/1756-185X.13300. Epub 2018 Apr 17.
16. Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct;75(10):1843-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209131. Epub 2016 Apr 25.
17. Liu Z, Cheng R, Liu Y. Evaluation of anifrolumab safety in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis and systematic review. *Front Immunol*. 2022 Sep 23;13:996662. doi: 10.3389/fimmu.2022.996662. eCollection 2022.
18. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 1;58(10):1755-1766. doi: 10.1093/rheumatology/kez087.
19. Sanchez Gonzalez CO, Nieto Gonzalez JC. JAK kinase inhibitors and varicella zoster virus infection in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review of the literature. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022 Oct;18(8):453-458. doi: 10.1016/j.reuma.2021.06.001. Epub 2021 Dec 8.
20. Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. The risk of infections associated with JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2022 Mar 1;28(2):e407-e414. doi: 10.1097/RHU.0000000000001749.
21. Gialouri CG, Moustafa S, Thomas K, et al. Herpes zoster in patients with inflammatory arthritides or ulcerative colitis treated with tofacitinib, baricitinib or upadacitinib: a systematic review of clinical trials and real-world studies. *Rheumatol Int*. 2023 Mar;43(3):421-435. doi: 10.1007/s00296-022-05270-6. Epub 2023 Jan 13.
22. Koh JH, Lee J, Kim SH, et al. Safety, and humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):465-469. doi: 10.3899/jrheum.170936. Epub 2018 Feb 1.
23. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012 Jul 4;308(1):43-9. doi: 10.1001/jama.2012.7304.
24. Calabrese LH, Abud Mendoza C, Stephen M, et al. Live zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib with or without methotrexate, or adalimumab with methotrexate: A Post Hoc Analysis of Data From a Phase IIb/IV Randomized Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Mar;72(3):353-359. doi: 10.1002/acr.24010.
25. Yun H, Xie F, Baddley JW, et al. Longterm effectiveness of herpes zoster vaccine among patients with autoimmune and inflammatory diseases. *J Rheumatol*. 2017 Jul;44(7):1083-1087. doi: 10.3899/jrheum.160685. Epub 2017 Mar 15.

26. Eberhardson M, Hall S, Papp KA, et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with autoimmune disease: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 1;65(7):1174-1182. doi: 10.1093/cid/cix484.
27. Venerito V, Stefanizzi P, Cantarini L, et al. Immunogenicity and safety of adjuvanted recombinant zoster vaccine in rheumatoid arthritis patients on anti-cellular biologic agents or JAK inhibitors: a prospective observational study. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 9;24(8):6967. doi: 10.3390/ijms24086967.
28. Esteban-Vázquez A, Steiner M, Castañeda E, et al. The real-world study of immunogenicity and safety of the adjuvant recombinant vaccine against varicella zoster virus in patients with immune-mediated inflammatory diseases treated with Janus Kinase inhibitors. *Vaccines (Basel)*. 2023 Oct 18;11(10):1610. doi: 10.3390/vaccines11101610.
29. Källmark H, Bergström T, Nagel J, et al. Serologic immunogenicity and safety of herpes zoster subunit vaccine in patients with rheumatoid arthritis receiving Janus kinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Jul 1;63(7):2024-2033. doi: 10.1093/rheumatology/kead552.
30. Kojima S, Iwamoto T, Kobayashi Y, et al. Immunogenicity and influence on disease activity of recombinant zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with DMARDs. *RMD Open*. 2024 Feb 21;10(1):e003902. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003902.
31. Andreica I, Reale S, Intini G, et al. Tolerability and safety of recombinant zoster vaccine in patients with inflammatory rheumatic musculoskeletal diseases – a prospective longitudinal study over 6 months. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(suppl. 1):550. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.2827.
32. Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E, et al. Safety of the zoster vaccine recombinant adjuvanted in rheumatoid arthritis and other systemic rheumatic disease patients: a single center's experience with 400 patients. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Jun;2(6):357-361. doi: 10.1002/acr2.11150. Epub 2020 May 15.
33. Lenfant T, Jin Y, Kirchner E, et al. Safety of recombinant zoster vaccine: a retrospective study of 622 rheumatology patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5149-5157. doi: 10.1093/rheumatology/keab139.
34. Gupta S, Arasaratnam RJ, Solow EB, Bajaj P. A medical records review study assessing safety of zoster vaccine recombinant, adjuvanted in patients with rheumatic disease. *J Clin Rheumatol*. 2022 Mar 1;28(2):e528-e531. doi: 10.1097/RHU.0000000000001790.
35. Pons-Bas A, Rosas J, Pons-Canet L, et al. Safety of the recombinant herpes zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with JAKI drugs. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(suppl. 1):2121. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.1013.
36. Winthrop K, Klaff J, Liu Y, et al. Evaluation of response to adjuvant recombinant zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: results from a randomized trial sub-study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(suppl. 1):148. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.2386.
37. Heineman TC, Cunningham A and Levin M. Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. *Curr Opin Immunol*. 2019 Aug;59:42-48. doi: 10.1016/j.coi.2019.02.009. Epub 2019 Apr 17.
38. Sieiro Santos C, Lopez Robles A, Alvarez Castro C, et al. Immune responses to vaccination against herpes zoster (HZ) in patients with rheumatic diseases under treatment with JAK-inhibitors: our preliminary results. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(suppl. 1):1186. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.998.
39. Mas Sanchez L, Munoz Martinez P, Grau Garcia E, et al. Experience in real-world conditions of the effectiveness of the vaccine against herpes zoster. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(suppl. 1):2027. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.4258.
40. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Mar;75(3):333-348. doi: 10.1002/art.42386. Epub 2023 Jan 4.
41. Pier M, Wolbink G, Boekel L. Time to talk to adults with rheumatic diseases about herpes zoster vaccination. *Lancet Rheumatol*. 2024 Apr;6(4):e247-e251. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00019-5. Epub 2024 Feb 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.04.2024/19.06.2024/23.06.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания 1021051503137-7.

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

The article was prepared as part of the 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.

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

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

Об иммуотропных эффектах нового комбинированного фармаконутрицевтика при остеоартрите

Сарвилина И.В.¹, Лиля А.М.^{2,3}, Громова О.А.⁴

¹ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва
¹Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44

Остеоартрит (ОА) является одной из основных причин инвалидности в мире, однако эффективность и безопасность его терапии остаются крайне низкими. В обзоре представлены эпидемиология ОА, а также механизм развития и современные возможности фармакологической регуляции иммуопосредованного воспаления при ОА. Проанализированы иммунные звенья феномена оральной толерантности и перспективы его использования для подавления аутовоспаления при ОА на основе применения комбинированного фармаконутрицевтика Хондрогард® ТРИО как элемента нутритивной поддержки пациентов с этим заболеванием. Подчеркивается целесообразность формирования научно обоснованного рационального подхода к лечению ОА, облегчающего симптомы, уменьшающего аутовоспалительное повреждение суставного хряща и улучшающего его регенерацию с участием компонентов внеклеточного матрикса.

Ключевые слова: остеоартрит; оральная толерантность; неденатурированный коллаген II типа; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат.

Контакты: Ирина Владиславовна Сарвилина; isarvilina@mail.ru

Для ссылки: Сарвилина ИВ, Лила АМ, Громова ОА. Об иммуотропных эффектах нового комбинированного фармаконутрицевтика при остеоартрите. Современная ревматология. 2024;18(4):121–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-121-127

On the immunotropic effects of a new combined pharmaconutraceutical preparation in osteoarthritis

Sarvilina I.V.¹, Lila A.M.^{2,3}, Gromova O.A.⁴

¹LLC "Medical Center" Novomeditina", Rostov-on-Don; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ⁴Federal Research Center "Informatics and Management", Moscow
¹74, Socialisticheskaya Street, Rostov-on-Don 344002, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴44, Vavilov Street, Moscow 119333, Russia

Osteoarthritis (OA) is one of the leading causes of disability in the world, but the efficacy and safety of its treatment remain extremely low. This review presents epidemiology of OA, mechanism of its development and modern possibilities of pharmacological regulation of immune-mediated inflammation in OA. We analyze the immunological aspects of oral tolerance phenomenon and the prospects for its use to suppress autoinflammation in OA using combined pharmaconutraceutical preparation Chondroguard® TRIO as an element of nutritional support for patients with this disease. It is emphasized that it is advisable to develop a scientifically based rational approach to the treatment of OA that alleviates symptoms, reduces autoinflammatory affection of articular cartilage and improves its regeneration with the involvement of extracellular matrix components.

Keywords: osteoarthritis; oral tolerance; undenatured collagen type II; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate.

Contact: Irina Vladislavovna Sarvilina; isarvilina@mail.ru

For reference: Sarvilina IV, Lila AM, Gromova OA. On the immunotropic effects of a new combined pharmaconutraceutical preparation in osteoarthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(4):121–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-121-127

Остеоартрит (ОА) считается одной из основных причин инвалидности. С 1990 по 2019 г. число больных ОА в мире увеличилось на 48% и превысило 500 млн [1, 2]. Заболевание чаще всего поражает людей пожилого возраста: более половины пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава (КС) — лица 65 лет и старше [3]. Рост случаев спортивных травм суставов, профессионального воздействия и

ожирения привел к увеличению заболеваемости ОА у молодых людей [4].

ОА характеризуется воспалением и прогрессирующей дегенерацией суставного хряща (СХ), чаще всего поражаются КС, тазобедренные, межфаланговые суставы и суставы позвоночника. ОА вызывает боль, нарушение функции суставов и ухудшение качества жизни пациентов [5]. По мере про-

грессирования разрушения СХ уменьшается количество хондроцитов и снижается синтез компонентов СХ — коллагена II типа и гликозаминогликанов (ГАГ) хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС). Это приводит к общему дисбалансу между избыточной продолжающейся потерей СХ и недостаточным синтезом его компонентов [6]. Хотя ОА относится к дегенеративным заболеваниям, в его патогенезе участвуют иммунный ответ Т-клеток и аутовоспаление, что обуславливает появление боли, отека и функциональной недостаточности с прогрессирующей потерей СХ [7, 8]. Параллельно с процессом старения постепенно нарастает системное воспаление за счет увеличения содержания маркеров возрастного воспаления, в связи с чем повышается риск прогрессирования ОА у пожилых людей, снижается восприимчивость к индукции оральных антигенов [9, 10].

Эффективность и безопасность методов лечения ОА остаются крайне низкими [11]. Для облегчения боли при ОА применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [12], но из-за проблем безопасности их длительное использование ограничено, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями [13]. Современным направлением научных исследований является поиск методов лечения с улучшенным профилем безопасности и переносимости при положительной динамике клинической картины ОА. Сегодня к таким методам относят симптоматические средства замедленного действия для лечения ОА, прежде всего ГС и ХС с высоким уровнем значимости доказательств и убедительности рекомендаций [14]. ХС и ГС также продемонстрировали болезнь-модифицирующий эффект при ОА. Они задерживают прогрессирование ОА, уменьшают боль, скованность и отечность суставов, увеличивают время до проведения эндопротезирования сустава [15, 16]. Уменьшение активности аутовоспаления и разрушения СХ путем предотвращения иммунного ответа против коллагена II типа является научно обоснованным вариантом вспомогательной болезнь-модифицирующей терапии (Disease-Modifying Adjunctive Therapy, DMAT) при ОА. Методы вспомогательной терапии, основанные на использовании коллагена II типа, представляют интерес как эффективное средство профилактики и лечения ОА [17].

Механизм развития иммуноопосредованного воспаления при ОА

Ускоренное разрушение коллагена при ОА сопровождается развитием иммунного ответа с увеличением количества CD4-клеток в крови и синовиальной жидкости (СЖ) [18]. Т-лимфоциты в СЖ пациентов с ОА экспрессируют HLA II класса, являющиеся индикатором активированных Т-клеток. При этом процентное содержание CD4+ и CD8+ клеток в СЖ при ОА оказалось сходным с таковым при ревматоидном артрите (РА) [19]. Т-лимфоциты распознают изменения гликозилирования в поврежденном коллагене II типа в СХ и активируются с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6 и фактора некроза опухоли α (ФНО α), — которые повышают активность матриксной металлопротеиназы (ММП), вызывающей дальнейшее воспалительное разрушение СХ [20]. Происходит снижение активности Т-регуляторных клеток (Tregs) и противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ10 и трансформирующий фактор роста β (ТФР β), которые оказывают подавляющее действие на ММП [21].

Разрушение СХ способствует высвобождению фосфолипидов с формированием из них арахидоновой кислоты (АК) под действием фосфолипаз. АК является источником простагландинов и лейкотриенов, образующихся при участии циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и 5-липоксигеназы (5-ЛОГ) соответственно. Хорошо известно провоспалительное действие простагландинов, вызывающих боль, отек и повышение температуры, в таких ситуациях назначают НПВП, но они не влияют на иммунный механизм разрушения СХ [22]. Лейкотриены, в частности лейкотриен В4, опосредуют разрушение СХ за счет увеличения количества провоспалительных цитокинов (ИЛ1 и ФНО α) и ММП, при этом повышается активность молекул клеточной адгезии (ICAM), стимулирующих миграцию и активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к увеличению фагоцитарной активности и высвобождению активных форм кислорода (АФК) [23, 24].

Чрезмерная активация пути ядерного фактора NF- κ B стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6 и ФНО α) в хондроцитах, это приводит к разрушению СХ и возникновению ОА [25]. ИЛ1 β и ФНО α являются важными триггерами развития ОА, тогда как ИЛ4, ТФР β и интерферон (ИФН) γ относятся к противовоспалительным цитокинам [26]. Увеличение количества провоспалительных цитокинов и АФК с возрастом стимулирует выработку ММП, разрушающих СХ при ОА [27]. Дисбактериоз кишечной микробиоты способствует прогрессированию ОА из-за хронического системного воспалительного процесса, вызывающего дегенерацию СХ [28]. Старение усугубляет дисбактериоз кишечника, увеличивает количество симбионтов с противовоспалительной активностью и снижает активацию антигенпрезентирующих клеток [29]. Модуляция микробиоты кишечника с помощью биологически активных добавок (пробиотики, пероральный ХС) облегчает симптомы индуцированного ОА в эксперименте [28]. Механические перегрузки сустава в более молодом возрасте стимулируют образование АФК и ингибируют синтез протеогликанов, что способствует повышению выработки провоспалительных цитокинов и раннему старению хондроцитов [30, 31].

ММП3 опосредует разрушение матрикса СХ в результате ускорения деградации коллагена II типа [32]. Стимуляция NF- κ B усугубляет воспалительные процессы и выработку суставной ММП3 [33]. Tregs выделяют противовоспалительные цитокины, особенно ТФР β [34], и сдерживают аутоиммунное разрушение СХ посредством распознавания специфических аутоантигенов, таких как коллаген II типа [35].

Предотвращение и подавление опосредованного Т-лимфоцитами ответа на коллаген II типа, который приводит к воспалительному повреждению СХ при ОА, с помощью негидролизованного коллагена (НК) II типа является долгосрочной терапевтической стратегией, дополняющей краткосрочное и периодическое симптоматическое лечение НПВП.

Концепция оральной толерантности как современное направление фармакологической регуляции при ОА

Оральная толерантность — физиологический феномен, связанный с подавлением клеточного и гуморального иммунного ответа на антигены, попадающие в организм пероральным путем. При этом феномене возникают локальные и системные иммунные эффекты, а особенно важную роль играет генерация индуцированных Tregs (iTregs) в слизистой

оболочке. В ряде исследований изучался эффект перорального введения целевых антигенов для ослабления клинических признаков аутоиммунных заболеваний, в том числе артрита при приеме коллагена [36]. При оральной иммунотерапии используются широкий спектр модуляторов, увеличивающих пролиферацию и активацию Tregs в кишечнике (ИЛ10, ИЛ4, моноклональные антитела к CD3) [37–39], и целевые пероральные антигены для специфического подавления аллергических и аутоиммунных заболеваний [36]. Особенностью перорального пути введения является большая поверхность контакта со слизистой оболочкой кишечника и множеством иммунорегуляторных элементов на ней, прежде всего с лимфоидной тканью, связанной с кишечником (gut-associated lymphoid tissue, GALT) [40], а также с комменсальными бактериями в дистальных отделах толстой кишки [41].

Проксимальные лимфатические узлы (gLN), дренирующие двенадцатиперстную и тощую кишку, содержат больше толерогенных CD103+ CD11b-дендритных клеток (ДК) и CD4+ Forkhead Boxp3 (Foxp3)+ iTregs при пероральном введении антигена. Дистальные gLN, дренирующие подвздошную и толстую кишку, содержат больше провоспалительных ДК, эффекторных лимфоцитов TH17 и RAR-связанных орфанных рецепторов γ (ROR γ) + iTregs при воздействии антигена подвздошной кишки. Поэтому проксимальные gLN способствуют индукции толерантности, тогда как дистальные gLN – развитию воспалительных реакций [42].

В ответ на белковые антигены в тонкой кишке генерируется местная и системная толерантность. Пищевые антигены попадают в кровь и печень и индуцируют клетки CD4+ CD25+ Foxp3+ iTregs [43, 44]. Введение антигена активирует специфические Т-лимфоциты в периферических лимфатических узлах [45].

Индукция оральной толерантности и ее системный эффект являются результатом действия iTregs в слизистой оболочке кишечника при стимуляции антигенами, достигающими кишечника, и дренирующих gLN [42]. В gLN iTregs приобретают хоминг-рецепторы (α 4 β 7 и CCR9/CCR10), которые помогают им мигрировать обратно в собственную пластинку кишечника (LP), где их количество увеличивается под влиянием продуцирующих ИЛ10 макрофагов CXCR3+ и других клеток, которые вырабатывают ИЛ10 и ТФР β [46, 47]. Хоминговые рецепторы (α 4 β 7 и хемокиновые рецепторы) iTregs позволяют им мигрировать в зоны воспаления по всему организму [48]. Вероятно, активированные Tregs отражают способность эффекторных клеток Th1, Th2, Th17 возвращаться к местам воспаления и действовать там в качестве клеточесупрессоров [49–51].

Клеточным подтипом Т-regs является CD4+ LAP+ Tregs с экспрессией на поверхности латентно-ассоциированного пептида (LAP)/ТФР β . Эти клетки могут быть либо FoxP3+, либо FoxP3- [52]. LAP+ iTregs выполняют супрессивную роль при участии ТФР β [53]. Действие iTregs слизистой оболочки опосредовано выработкой ингибирующих цитокинов (ИЛ10, ИЛ35, ТФР β) [36].

Регуляторные клетки типа 1 (Tr1) индуцируются ИЛ27 и ТФР β , секретируемыми ДК, и опосредуют супрессивную функцию за счет секреции ИЛ10 и ТФР β [54]. Макрофаги CX3CR1+ переносят захваченные антигены на CD103+ ДК через коннексин 43 [55], а CD103+ ДК, полученные из LP,

мигрируют в лимфатические узлы брыжейки (ЛУБ), где продуцируют большое количество ретиноевой кислоты (РК) и ТФР β [56], индуцируя дифференцировку iTregs. ДК в LP с хемокиновым рецептором 7 (CCR7) мигрируют через афферентные лимфатические сосуды в ЛУБ, где локальные процессы опосредуют формирование системной оральной толерантности [57].

Т-лимфоциты – естественные киллеры – участвуют в обеспечении оральной толерантности, так как экспрессируют лиганд Fas, продуцируют большое количество ИЛ4, участвуют в апоптозе активированных Т-лимфоцитов и индуцируют трансформацию Th1-клеток в Th2-клетки [58]. Субпопуляция $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов, экспрессирующих LAP (TCR $\gamma\delta$ + LAP+), обнаружена в пейеровых бляшках и LP тонкой кишки. Эти клетки представляют антигены и индуцируют CD4+ Foxp3+ Tregs [59]. CD8+ Т-лимфоциты участвуют в индукции оральной толерантности, а синтез ИЛ4 или ИЛ10 активируется регуляторными CD8+ Т-лимфоцитами [60]. Описана популяция CD8+ Т-лимфоцитов, несущих поверхностный LAP и проявляющих супрессивные свойства [61]. Врожденные лимфоидные клетки ILC3 секретируют ИЛ22, участвующий в поддержании гомеостаза слизистой оболочки, и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, способствующий выработке молекул РК и ИЛ10 толерогенными ДК кишечника [62].

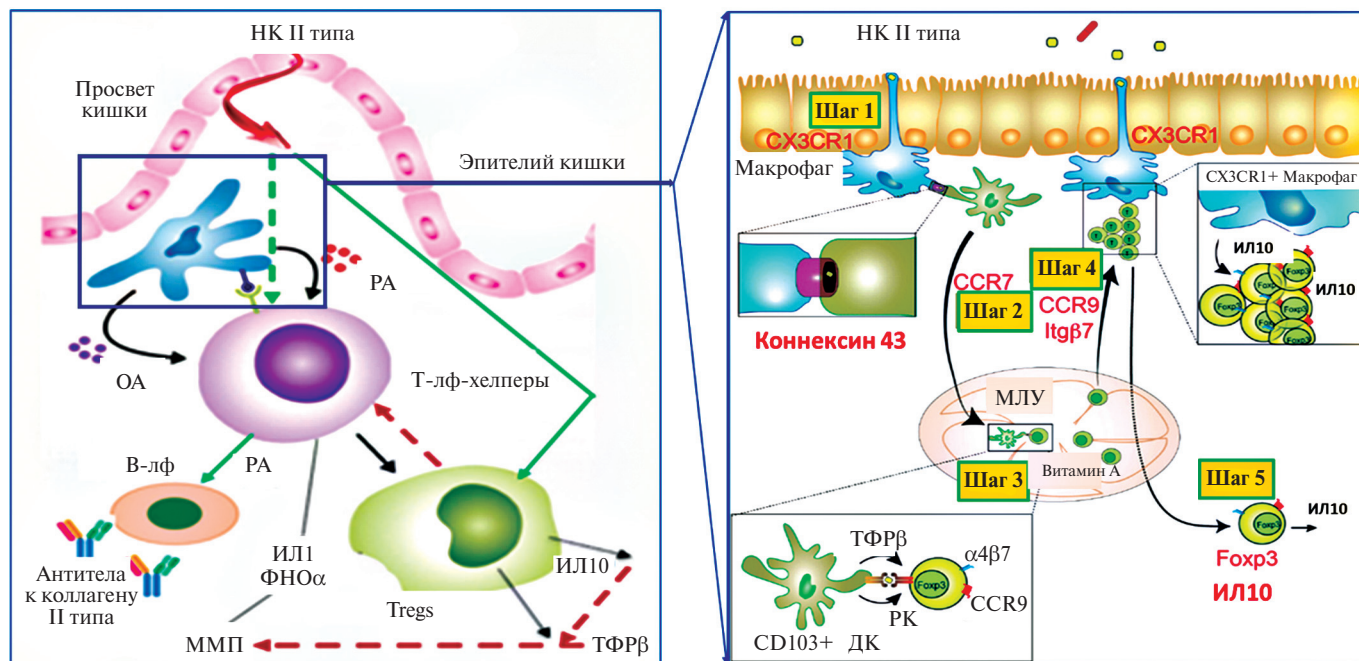
Для лучшего понимания роли иммунных клеток и цитокинов в развитии локальных и системных эффектов оральной толерантности необходимы дальнейшие исследования.

Комплексный подход к терапии ОА

В настоящее время применение научно обоснованного подхода к лечению ОА может способствовать облегчению симптомов заболевания, уменьшению активности аутовоспаления в СХ и улучшению процессов его регенерации с участием компонентов внеклеточного матрикса. Примером такого подхода является внедрение в клиническую практику для нутритивной поддержки пациентов с ОА фармаконутрицевтика Хондрогард® ТРИО¹, содержащего ГС 1500 мг, ХС 1200 мг, НК II типа 40 мг [63].

СХ состоит преимущественно из коллагена II типа, сложного белка с тройной спиральной структурой, синтезируемого хондроцитами человека [64]. НК II типа представляет собой негидролизированный коллаген с неповрежденной структурой, активными эпитопами и антигенностью, которая отсутствует у гидролизованного коллагена. НК II типа экстрагируется из грудины цыплят при невысокой температуре, или низкотемпературным методом (в отличие от высокотемпературного метода при получении гидролизованного коллагена). НК II остается биологически активным в нативной форме тройной спирали с интактными антигенными участками (эпитопами) для иммуномодуляции. Иммуноферментный анализ с имитацией желудочного сока человека при 32 °С и pH=2 показал сохранение тройной спиральной формы НК II типа. Действие НК (см. рисунок) не связано с его абсорбцией или ассимиляцией, он действует в тонкой кишке посредством механизма оральной толерантности, помогая замедлить воспалительное повреждение коллагена II типа, опосредованное Т-лимфоцитами в СХ [65]. Повторное введение низких доз НК II типа заставляет ДК в GALT поглощать его в гликозилированной форме. При этом

¹ЗАО «ФармФирма «Сотекс». СоГР БАД к пище ТРИО т.з. Хондрогард АМ.01.06.01.003.R.000220.10.22 от 19.10.2022, сертификат соответствия AA01.01.RU.Ф.000047.03.24 от 04.03.2024, приложение 3.



Механизм действия НК II типа при ОА.²

Пять шагов индукции оральной толерантности НК II. Шаг 1: макрофаги CX3CR1+ (миелоидные клетки, показаны синим цветом) могут распознавать и отбирать эпителии НК II типа через дендриты, пересекающие барьер эпителия кишечника, которые переносятся через щелевые контакты, сформированные коннексином 43+, к мигрирующим CD103+ ДК (миелоидные клетки, показаны зеленым цветом). Шаг 2: CD103+ ДК, несущие антиген, мигрируют в мезентериальные лимфатические узлы при участии CCR7 и опосредуют праймирование Foxp3+ Tregs посредством выработки ТФРβ и РК. Шаг 3: вновь созданные Tregs способны мигрировать в собственную пластинку тонкой кишки. Этот процесс основан на индукции рецепторов кишечника (CCR9 и α4β7) при посредстве витамина А. Шаг 4: Tregs мигрируют к эпителию тонкой кишки, в котором размножаются и приобретают толерогенные свойства, вероятно, при участии ИЛ10, продуцируемого макрофагами CX3CR1+. Шаг 5: полностью толерогенные Tregs, образующиеся в эпителии тонкой кишки, высвобождаются в системный кровоток и способствуют предотвращению периферического воспаления при участии Foxp3- и ИЛ10. Т-лф – Т-лимфоциты; В-лф – лимфоциты; МЛУ – мезентериальные лимфатические узлы; Igβ7 – интегрин β7

Mechanism of action of type II undenatured collagen (UDC) in OA.

Five steps of oral tolerance induction by type II UDC. Step 1: CX3CR1+ macrophages (myeloid cells, shown in blue) can recognize and select type II UDC epitopes via dendrites that cross the intestinal epithelial barrier, and are transferred via gap junctions that are formed by connexin 43+ to migrating CD103+ dendritic cells (ДК) (myeloid cells, shown in green). Step 2: CD103+ DC carrying antigen migrate via CCR7 to the mesenteric lymph nodes and mediate priming of Foxp3+ Tregs by producing TGFβ and retinoic acid (PK). Step 3: The newly formed Tregs are able to migrate into lamina propria of the small intestine. This process is based on the induction of intestinal receptors (CCR9 and α4β7) by vitamin A. Step 4: Tregs migrate to the small intestinal epithelium where they proliferate and acquire tolerogenic properties, probably with the involvement of IL10 produced by CX3CR1+ macrophages. Step 5: Fully tolerogenic Tregs formed in the small intestinal epithelium are released into the systemic circulation and contribute to the prevention of peripheral inflammation with the involvement of Foxp3- and IL10.

T-лф – T-lymphocytes; B-лф – B-lymphocytes; МЛУ – mesenteric lymph nodes; Igβ7 – integrin β7

Т-лимфоциты-хелперы распознают эпитопы антигена, вызывая начальный невысокий иммунный ответ, после чего постепенно развивается «толерантность» и ослабляется иммунный ответ против коллагена II типа в СХ. В результате происходят стимуляция Tregs и уменьшение активности Т-лимфоцитов-хелперов с повышением уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ10 и ТФРβ), которые подавляют активность ММП, разрушающих коллаген СХ [66, 67].

Разница между НК II типа и добавками гидролизованного коллагена заключается в том, что первый уменьшает разрушение СХ, а вторые предназначены для регенерации и восстановления СХ. Пероральный прием НК II типа осуществляется в небольших дозах (40 мг) 1 раз в день, тогда как гидролизированный коллаген используется в больших дозах (5–10 г/сут). S. Schadow и соавт. [68] оценили различия

между тремя типами гидролизованного коллагена у пациентов с ОА: во всех случаях стимуляция биосинтеза коллагена II типа отсутствовала, что требует стандартизации состава пептидов коллагена.

Несколько публикаций подтверждают преимущества НК II типа в лечении ОА [69, 70]. В клинических исследованиях назначение НК II типа позволяло эффективно уменьшать боль у пациентов с ОА [65, 71].

Высокие дозы НК II типа (480 и 640 мг/сут) были более эффективными, чем низкие (80 мг/сут), для устранения симптомов артрита в эксперименте [72]. Поскольку старение способствует увеличению воспалительных изменений и снижению оральной толерантности, при ОА требуются более высокие дозы НК II типа. Вместе с тем воспалительные реакции [73], оральная толерантность [74] и восстановление

²Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: mrj.ima-press.net

СХ могут быть более активными в более молодом возрасте [75]. Следовательно, эффективность одной и той же дозы НК II типа может снижаться с возрастом.

Фармакологические эффекты ХС включают противовоспалительное действие, стимуляцию синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, ингибирование синтеза протеолитических ферментов, разрушающих СХ [14]. ХС влияет на воспалительные процессы, ограничивая передачу сигналов NF-κB [76], ингибирует ИЛ1β-индуцированное высвобождение провоспалительных цитокинов и медиаторов (ИЛ6, синтаза оксида азота 2 и простагландина E₂) [77]. ХС блокирует связывание липополисахарида с CD44 на макрофагах костного мозга, ингибируя путь LPS/CD44/NF-κB [78], регулирует функцию ДК посредством модуляции активности σ-протеин тирозинфосфатазы рецепторного типа (RPTP), что имеет значение для подавления аутовоспаления при ОА [79].

ГС угнетает активацию Т-лимфоцитов и ДК, способствует повышению активности гликозилтрансфераз, участвующих в посттрансляционных модификациях путей сигнальной трансдукции, которые в Т-лимфоцитах представлены семейством транскрипционных факторов NFAT [80]. В клинических исследованиях наблюдалось уменьшение боли и функциональной недостаточности, а также замедление деструкции СХ на фоне лечения ГС [81, 82]. Комбинация ГАГ с низкой дозой НК II типа является эффективным обезболивающим средством [83].

В настоящее время наиболее благоприятные результаты при лечении ОА могут быть получены с помощью комплексного подхода, который предполагает использование активных молекул, ингибирующих воспалительные пути на нескольких уровнях. В то время как НПВП действуют на ЦОГ, НК II типа благодаря механизму оральной толерантности ослабляет воспалительную реакцию Т-лимфоцитов и активирует Tregs, ХС и ГС подавляют аутоиммунитет и аутовоспаление при ОА посредством плейотропных иммунных эффектов. Совместное применение НК II типа, ХС и ГС в составе фармаконутрицевтика Хондрогард® ТРИО является эффективным способом уменьшения повреждения и увеличения регенерации СХ с поддержанием длительной иммунной толерантности. В клинической практике у пациентов с ОА НПВП могут использоваться в начале лечения, чтобы обеспечить немедленное облегчение симптомов. В то же время назначение фармаконутрицевтиков, содержащих НК II типа, ХС и ГС (например, БАД к пище Хондрогард® ТРИО), может способствовать формированию иммунной толерантности и уменьшению аутовоспаления в суставах. В дальнейшем может быть целесообразной постепенная отмена НПВП в течение нескольких недель и продолжение приема фармаконутрицевтика на протяжении не менее 2 мес¹. Необходимо проведение исследований для оценки влияния фармаконутрицевтика Хондрогард® ТРИО в качестве нутритивной поддержки в группах риска развития ОА и при разных его фенотипах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Peat G, Thomas M. Osteoarthritis Year in Review 2020: Epidemiology & Therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Feb;29(2):180-189. doi: 10.1016/j.joca.2020.10.007. Epub 2020 Nov 23.
2. Hunter D, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: A Lancet commission. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1711-1712. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3. Epub 2020 Nov 4.
3. Deshpande B, Katz JN, Solomon DH, et al. Number of persons with symptomatic knee osteoarthritis in the us: Impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Dec;68(12):1743-1750. doi: 10.1002/acr.22897. Epub 2016 Nov 3.
4. Driban J, Harkey M, Liu SH, et al. Osteoarthritis and aging: Young adults with osteoarthritis. *Curr Epidemiol Rep*. 2020;7(1):9-15. doi:10.1007/s40471-020-00224-7.
5. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1145-53. doi: 10.1016/j.joca.2013.03.018.
6. Maldonado M, Nam J. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:284873. doi: 10.1155/2013/284873. Epub 2013 Aug 28.
7. Haq I, Murphy E, Dacre J. Osteoarthritis. *Postgrad Med J*. 2003 Jul;79(933):377-83. doi: 10.1136/pmj.79.933.377.
8. Loeser R, Collins J, Diekmann B. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jul;12(7):412-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.65. Epub 2016 May 19.
9. Greene M, Loeser R. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1966-71. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.008.
10. Santiago A, Alves AC, Oliveira RP, et al. Aging correlates with reduction in regulatory-type cytokines and T cells in the gut mucosa. *Immunobiology*. 2011 Oct;216(10):1085-93. doi: 10.1016/j.imbio.2011.05.007. Epub 2011 May 14.
11. Permuy M, Guede D, Lypcz-Peca M, et al. Comparison of various SYSADOA for the osteoarthritis treatment: an experimental study in rabbits. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 May 20;16:120. doi: 10.1186/s12891-015-0572-8.
12. Stewart M, Cibere J, Sayre E, Kopec J. Efficacy of commonly prescribed analgesics in the management of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018 Nov;38(11):1985-1997. doi: 10.1007/s00296-018-4132-z. Epub 2018 Aug 17.
13. Bruyere O, Honvo G, Veronesi 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.
14. Reginster J, Veronesi N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Jan;33(1):37-47. doi: 10.1007/s40520-020-01643-8. Epub 2020 Jul 7.
15. Hochberg M, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
16. Минасов ТБ, Лиля АМ, Назаренко АГ и др. Морфологические проявления действия высокоочищенного хондроитина сульфата у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита коленных суставов. *Современная ревматология*. 2022;16(6):55-63.
17. [Minasov TB, Lila AM, Nazarenko AG, et al. Morphological reflection of highly purified chondroitin sulfate action in patients with decompensated form of knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):55-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-55-63
18. Honvo G, Lengele L, Charles A, et al. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):703-740. doi: 10.1007/s40744-020-00240-5. Epub 2020 Oct 17.
19. Li Y, Luo W, Zhu S, Lei G. T Cells in Osteoarthritis: Alterations and Beyond. *Front Immunol*. 2017 Mar 30;8:356. doi: 10.3389/fimmu.2017.00356. eCollection 2017.
20. Hussein M, Fathi N, El-Din A, et al. Alterations of the CD4(+), CD8 (+) T cell sub-

- sets, interleukins1beta, IL-10, IL-17, tumor necrosis factor-alpha and soluble intercellular adhesion molecule-1 in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: preliminary observations. *Pathol Oncol Res.* 2008 Sep;14(3):321-8. doi: 10.1007/s12253-008-9016-1. Epub 2008 Apr 8.
20. Zhang J, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007 Spring; 45(2):27-37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
21. Wan Y, Flavell R. 'Yin-Yang' functions of transforming growth factor-beta and T regulatory cells in immune regulation. *Immunol Rev.* 2007 Dec;220:199-213. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00565.x.
22. Ricciotti E, FitzGerald G. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 May;31(5):986-1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
23. Martel-Pelletier J, Mineau F, Fahmi H, et al. Regulation of the expression of 5-lipoxygenase-activating protein/5-lipoxygenase and the synthesis of leukotriene B(4) in osteoarthritic chondrocytes: role of transforming growth factor beta and eicosanoids. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec;50(12):3925-33. doi: 10.1002/art.20632.
24. He W, Pelletier J, Martel-Pelletier J, et al. Synthesis of interleukin 1beta, tumor necrosis factor-alpha, and interstitial collagenase (MMP-1) is eicosanoid dependent in human osteoarthritis synovial membrane explants: interactions with antiinflammatory cytokines. *J Rheumatol.* 2002 Mar;29(3):546-53.
25. Rigoglou S, Papavassiliou A. The NF- κ B signalling pathway in osteoarthritis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 Nov;45(11):2580-4. doi: 10.1016/j.biocel.2013.08.018. Epub 2013 Sep 1.
26. Korotkyi O, Vovk A, Halenova T, et al. Cytokines profile in knee cartilage of rats during monoiodoacetate-induced osteoarthritis and administration of probiotic. *Biopolym Cell.* 2020;36(1):22-34. doi: 10.7124/bc.000A1E.
27. Houard X, Goldring M, Berenbaum F. Homeostatic mechanisms in articular cartilage and role of inflammation in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Nov;15(11):375. doi: 10.1007/s11926-013-0375-6.
28. Korotkyi O, Luhovska T, Serhiychuk T. The gut microbiota of rats under experimental osteoarthritis and administration of chondroitin sulfate and probiotic. *Mikrobiol Z.* 2020;82(6), 64-73. doi:10.15407/mikrobiolj.82.06.064.
29. Wu YL, Xu J, Rong XY, et al. Gut microbiota alterations and health status in aging adults: From correlation to causation. *Aging Med (Milton).* 2021 Jun 24;4(3):206-213. doi: 10.1002/agm2.12167. eCollection 2021 Sep.
30. Hsia A, Jbeily EH, Mendez ME, et al. Post-traumatic osteoarthritis progression is diminished by early mechanical unloading and anti-inflammatory treatment in mice. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021 Dec;29(12):1709-1719. doi: 10.1016/j.joca.2021.09.014. Epub 2021 Oct 13.
31. Heijink A, Gomoll AH, Madry H, et al. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012 Mar;20(3):423-35. doi: 10.1007/s00167-011-1818-0. Epub 2011 Dec 16.
32. Chen JJ, Huang JF, Du WX, Tong PJ. Expression and significance of MMP3 in synovium of knee joint at different stage in osteoarthritis patients. *Asian Pac J Trop Med.* 2014 Apr;7(4):297-300. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60042-0.
33. Sun C, Cao C, Zhao T, et al. A2M inhibits inflammatory mediators of chondrocytes by blocking IL-1/NF- κ B pathway. *J Orthop Res.* 2023 Jan;41(1):241-248. doi: 10.1002/jor.25348. Epub 2022 May 4.
34. Wan Y, Flavell R. "Yin-Yang" functions of transforming growth factor-beta and T regulatory cells in immune regulation. *Immunol Rev.* 2007 Dec;220:199-213. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00565.x.
35. Gencoglu H, Orhan C, Sahin E, Sahin K. Undenatured type II collagen (UC-II) in joint health and disease: A review on the current knowledge of companion animals. *Animals (Basel).* 2020 Apr 17;10(4):697. doi: 10.3390/ani10040697.
36. Faria A, Weiner H. Oral tolerance: therapeutic implications for autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol.* 2006 Jun-Dec;13(2-4):143-57. doi: 10.1080/17402520600876804.
37. Slavin A, Maron R, Weiner H. Mucosal administration of IL-10 enhances oral tolerance in autoimmune encephalomyelitis and diabetes. *Int Immunol.* 2001 Jun;13(6):825-33. doi: 10.1093/intimm/13.6.825.
38. Inobe J, Slavin A, Komagata Y, et al. IL-4 is a differentiation factor for transforming growth factor- β secreting Th3 cells and oral administration of IL-4 enhances oral tolerance in experimental allergic encephalomyelitis. *Eur J Immunol.* 1998 Sep;28(9):2780-90. doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199809)28:09<2780::AID-IMMU2780>3.0.CO;2-J.
39. Kuhn C, Weiner H. Therapeutic anti-CD3 monoclonal antibodies: from bench to bedside. *Immunotherapy.* 2016 Jul;8(8):889-906. doi: 10.2217/imt-2016-0049. Epub 2016 May 10.
40. Bertolini T, Biswas M, Terhorst C, et al. Role of orally induced regulatory T cells in immunotherapy and tolerance. *Cell Immunol.* 2021 Jan;359:104251. doi: 10.1016/j.cellimm.2020.104251. Epub 2020 Nov 14.
41. Hooper L, Littman D, Macpherson A. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012 Jun 8;336(6086):1268-73. doi: 10.1126/science.1223490. Epub 2012 Jun 6.
42. Esterhazy D, Canesso M, Mesin L, et al. Compartmentalized gut lymph node drainage dictates adaptive immune responses. *Nature.* 2019 May;569(7754):126-130. doi: 10.1038/s41586-019-1125-3. Epub 2019 Apr 15.
43. Pabst O, Mowat A. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012 May;5(3):232-9. doi: 10.1038/mi.2012.4. Epub 2012 Feb 8.
44. Goubier A, Dubois B, Gheit H, et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate oral tolerance. *Immunity.* 2008 Sep 19;29(3):464-75. doi: 10.1016/j.immuni.2008.06.017.
45. Zheng M, Tian Z. Liver-mediated adaptive immune tolerance. *Front Immunol.* 2019 Nov 5;10:2525. doi: 10.3389/fimmu.2019.02525. eCollection 2019.
46. Tordesillas L, Berin M. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Oct;55(2):107-117. doi: 10.1007/s12016-018-8680-5.
47. Cassani B, Villablanca E, Quintana F, et al. Gut-tropic T cells that express integrin $\alpha 4\beta 7$ and CCR9 are required for induction of oral immune tolerance in mice. *Gastroenterology.* 2011 Dec;141(6):2109-18. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.015. Epub 2011 Sep 16.
48. Rezende R, Oliveira R, Medeiros S, et al. Hsp65-producing *Lactococcus lactis* prevents experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by inducing CD4+LAP+ regulatory T cells. *J Autoimmun.* 2013 Feb;40:45-57. doi: 10.1016/j.jaut.2012.07.012. Epub 2012 Aug 28.
49. Cao D, Borjesson O, Larsson P, et al. FOXP3 identifies regulatory CD25bright CD4+ T cells in rheumatic joints. *Scand J Immunol.* 2006 Jun;63(6):444-52. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.001755.x.
50. Mora J, von Andrian U. Differentiation and homing of IgA-secreting cells. *Mucosal Immunol.* 2008 Mar;1(2):96-109. doi: 10.1038/mi.2007.14. Epub 2008 Jan 23.
51. Faria A, Gomes-Santos A, Goncalves J, et al. Food components and the immune system: from tonic agents to allergens. *Front Immunol.* 2013 May 17;4:102. doi: 10.3389/fimmu.2013.00102. eCollection 2013.
52. Oida T, Weiner H. TGF- β induces surface LAP expression on murine CD4 T cells independent of Foxp3 induction. *PLoS One.* 2010 Nov 24;5(11):e15523. doi: 10.1371/journal.pone.0015523.
53. Ochi H, Abraham M, Ishikawa H, et al. Oral CD3-specific antibody suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing CD4+CD25-LAP+T cells. *Nat Med.* 2006 Jun;12(6):627-35. doi: 10.1038/nm1408. Epub 2006 May 21.
54. Gagliani N, Magnani C, Huber S, et al. Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 cells. *Nat Med.* 2013 Jun;19(6):739-46. doi: 10.1038/nm.3179. Epub 2013 Apr 28.
55. Mazzini E, Massimiliano L, Penna G, et al. Oral tolerance can be established via gap junction transfer of fed antigens from CX3CR1+ macrophages to CD103+ dendritic cells. *Immunity.* 2014 Feb 20;40(2):248-61. doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.012. Epub 2014 Jan 23.
56. Hadis U, Wahl B, Schulz O, et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity.* 2011 Feb 25;34(2):237-46. doi: 10.1016/j.immuni.2011.01.016. Epub 2011 Feb 17.
57. Worbs T, Bode U, Yan S, et al. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med.* 2006 Mar 20;203(3):519-27. doi: 10.1084/jem.20052016. Epub 2006 Mar 13.
58. Margenthaler J, Landeros K, Kataoka M, et al. CD1-dependent natural killer (NK1.1+) T cells are required for oral and portal venous tolerance induction. *J Surg Res.* 2002 May 1;104(1):29-35. doi: 10.1006/jsre.2002.6400.

59. Rezende R, Da Cunha A, Kuhn C, et al. Identification and characterization of latency-associated peptide-expressing $\gamma\delta$ T cells. *Nat Commun*. 2015 Dec 8;6:8726. doi: 10.1038/ncomms9726.
60. Ke Y, Kapp J. Oral antigen inhibits priming of CD8+ CTL, CD4+ T cells, and antibody responses while activating CD8+ suppressor T cells. *J Immunol*. 1996 Feb 1; 156(3):916-21.
61. Chen M, Yan B, Kozoriz D, et al. Novel CD8+ Treg suppress EAE by TGF-beta- and IFN-gamma-dependent mechanisms. *Eur J Immunol*. 2009 Dec;39(12):3423-35. doi: 10.1002/eji.200939441.
62. Mortha A, Chudnovskiy A, Hashimoto D, et al. Microbiota dependent crosstalk between macrophages and ILC promotes intestinal homeostasis. *Science*. 2014 Mar 28;343(6178): 1249288. doi: 10.1126/science.1249288. Epub 2014 Mar 13.
63. Данилов АлБ, Лила АМ, Маджидова ЁН и др. Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО для профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция мультидисциплинарного экспертного совета. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):134-146. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-134-146 [Danilov AlB, Lila AM, Majidova YoN, et al. New pharmaconutraceutical Chondroguard® TRIO for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: an assessment of clinical options. Resolution of the Multidisciplinary Expert Council. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):134-146. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-134-146
64. Hay ED. Nature and cellular origin of connective tissue matrix. *Ups J Med Sci*. 1977; 82(2):99-100. doi: 10.3109/03009737709179081.
65. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2002;22(3-4):101-10.
66. Park K, Park M, Cho M, et al. Type II collagen oral tolerance; mechanism and role in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2009;19(6):581-9. doi: 10.1007/s10165-009-0210-0. Epub 2009 Aug 21.
67. Lugo J, Saiyed Z, Lau F, et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013 Oct 24;10(1):48. doi: 10.1186/1550-2783-10-48.
68. Schadow S, Simons V, Lochnit G, et al. Metabolic Response of Human Osteoarthritic Cartilage to Biochemically Characterized Collagen Hydrolysates. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 20;18(1):207. doi: 10.3390/ijms18010207.
69. Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, et al. Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Eurasian J Med*. 2016 Jun;48(2): 95-101. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.15030.
70. Cabezas M, Benito J, Ortega B, Garcia-Pedraza E. Long-term supplementation with an undenatured type-II collagen (UC-II®) formulation in dogs with degenerative joint disease: Exploratory study. *Open Vet J*. 2022 Jan-Feb;12(1):91-98. doi: 10.5455/OVJ.2022.v12.i1.11. Epub 2022 Feb 5.
71. Crowley D, Lau F, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009 Oct 9;6(6): 312-21. doi: 10.7150/ijms.6.312.
72. Gupta R, Canerdy TD, Skaggs P, et al. Therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses I. *J Vet Pharmacol Ther*. 2009 Dec;32(6):577-84. doi: 10.1111/j.1365-2885.2009.01079.x.
73. Kale S, Yende S. Effects of Aging on Inflammation and Hemostasis through the Continuum of Critical Illness. *Aging Dis*. 2011 Dec; 2(6):501-11. Epub 2011 Dec 2.
74. Kato H, Fujihashi K, Kato R, et al. Lack of oral tolerance in aging is due to sequential loss of Peyer's patch cell interactions. *Int Immunol*. 2003 Feb;15(2):145-58. doi: 10.1093/intimm/dxg011.
75. Wilson B, Novakofski K, Donocof R, et al. Telomerase activity in articular chondrocytes is lost after puberty. *Cartilage*. 2014 Oct;5(4): 215-20. doi: 10.1177/1947603514537518.
76. Jomphe C, Gabriac M, Hale T, et al. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor-kappaB in interleukin-1beta-stimulated chondrocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008 Jan;102(1): 59-65. doi: 10.1111/j.1742-7843.2007.00158.x. Epub 2007 Nov 5.
77. Da Cunha A, Aguiar J, Correa da Silva F, Michelacci Y. Do chondroitin sulfates with different structures have different activities on chondrocytes and macrophages? *Int J Biol Macromol*. 2017 Oct;103:1019-1031. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.05.123. Epub 2017 May 20.
78. Taraballi F, Corradetti B, Minardi S, et al. Biomimetic collagenous scaffold to tune inflammation by targeting macrophages. *J Tissue Eng*. 2016 Feb 1;7:2041731415624667. doi: 10.1177/2041731415624667. eCollection 2016 Jan-Dec.
79. Ohtake Y, Wong D, Abdul-Muneer P, et al. Two PTP receptors mediate CSPG inhibition by convergent and divergent signaling pathways in neurons. *Sci Rep*. 2016 Nov 16;6: 37152. doi: 10.1038/srep37152.
80. Ma L, Rudert W, Harnaha J, et al. Immunosuppressive effects of glucosamine. *J Biol Chem*. 2002 Oct 18;277(42):39343-9. doi: 10.1074/jbc.M204924200. Epub 2002 Aug 9.
81. Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T, et al. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:939265. doi: 10.1155/2011/939265. Epub 2011 Oct 9.
82. Marti-Bonmati L, Sanz-Requena R, Rodrigo J, et al. Glucosamine sulfate effect on the degenerated patellar cartilage: preliminary findings by pharmacokinetic magnetic resonance modeling. *Eur Radiol*. 2009 Jun;19(6): 1512-8. doi: 10.1007/s00330-008-1286-1. Epub 2009 Feb 13.
83. Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Aug 1;14:228. doi: 10.1186/1471-2474-14-228.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.01.2024/06.06.2024/18.06.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сарвилина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>