

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

2024;18(5)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.

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

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

Современная ревматология. 2024;18(5):1–151

Подписано в печать 16.10.2024
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(5)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Кондрашов А.А., Андрияшкина Д.Ю., Демидова Н.А., Саакян Ю.М., Клименко А.А.

Фосфопеническая остеомаляция опухолевого генеза: современные подходы к диагностике и лечению	7
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Губарь Е.Е., Корсакова Ю.Л., Насонов Е.Л.

Трудный для лечения (difficult-to-treat) псориатический артрит.

Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом	16
---	----

Янушоните А.А., Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю.,
Урумова М.М., Димитрева А.Е., Глухова С.И.

Сравнительный анализ частоты коморбидной патологии при псориатическом артрите с поражением позвоночника и других вариантах аксиального спондилоартрита. Данные госпитальной когорты

22

Герасимова Д.А., Гонтаренко В.А., Герасимова Е.В., Захарова О.В.,
Лобутева Л.А., Попкова Т.В., Лиля А.М.

Фармакоэкономический анализ терапии ритуксимабом и белимумабом больных системной красной волчанкой	31
--	----

Хван Ю.И., Торгашина А.В., Волков А.В., Глухова С.И.

Ультразвуковое исследование слюнных желез при болезни Шегрена: анализ собственных данных	38
--	----

Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Пожидаяев Е.В., Зоткин Е.Г., Лиля А.М.

«Атеросклеротический» фенотип ревматоидного артрита. Что мы знаем о нем?	44
--	----

Шестерня П.А., Баранов А.А., Виноградова И.Б., Аношенкова О.Н., Антипова О.В., Богданова Е.А.,
Грабовецкая Ю.Ю., Иливанова Е.П., Калягин А.Н., Блинова А.А., Лапкина Н.А., Мокроусова М.В.,
Несмеянова О.Б., Никитина Н.М., Юдина Н.В., Алексеев Е.Н., Насонов Е.Л., Лиля А.М.

Переключение с ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 олокизумаб

у пациентов с ревматоидным артритом: эффективность и безопасность в течение 1 года терапии	54
--	----

Исаева Б.Г., Дильманова Д.С., Аманжолова А.С., Исаева С.М., Канапина А.Б.,
Туртаева А.Е., Тримова Г.Ш.

Эффективность и безопасность применения биоаналога этанерцепта в лечении пациентов

с ревматоидным артритом и спондилоартритом	65
--	----

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

Клиническая характеристика пациентов с хронической посттравматической болью: данные проспективного исследования	75
---	----

Таскина Е.А., Лиля А.М., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Михайлов К.М., Хальметова А.Р.,
Стребкова Е.А., Шарпова Е.П., Савушкина Н.М., Кудинский Д.М., Раскина Т.А., Виноградова И.Б.

Клинико-инструментальная характеристика остеоартрита при гиперурикемии	81
--	----

Карибова А.К., Ахмедханов С.Ш., Кудаяев М.Т., Малаев Х.М.

Клинико-иммунологические нарушения при COVID-19	90
---	----

Стребкова Е.А., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Шарпова Е.П., Савушкина Н.М.,
Короткова Т.А., Алексеева Л.И., Лиля А.М.

Изучение анальгетической эффективности локальной терапии нестероидными

противовоспалительными препаратами у пациентов с остеоартритом коленных суставов	95
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Паневин Т.С., Зоткин Е.Г.

Применение ритуксимаба при сочетании иммуновоспалительных ревматических заболеваний с болезнью Грейвса

(аутоиммунным полиглангулярным синдромом взрослых): описание случаев и обзор литературы	103
---	-----

ОБЗОРЫ

Егорова О.Н., Тарасова Г.М., Дацина А.В., Исаева Б.Г., Дильманова Д.С., Исаева С.М., Лиля А.М.

Стероидсберегающая стратегия терапии васкулита, ассоциированного

с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами	107
---	-----

Елисеев М.С.

Актуальные вопросы практического применения аллопуринола у пациентов с подагрой и гиперурикемией	116
--	-----

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

Является ли вакцинация против вирусного гепатита В безопасной и иммуногенной

у пациентов с ревматическими заболеваниями?	121
---	-----

Каратеев А.Е.

Применение цеlexоксига при ревматических заболеваниях: возможности и перспективы. Краткий описательный обзор	127
--	-----

Елисеев М.С., Кузьмина Я.И.

Фебуксостат у пациентов с гиперурикемией и подагрой: реален ли нефропротективный эффект?	135
--	-----

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Ахтямов И.Ф., Антоненко Л.М., Девликамова Ф.И., Дыдыкина И.С.,
Живолупов С.А., Кузин А.В., Парфенов В.А., Самарцев И.Н., Танащян М.М., Титова Н.В.

Комплексная терапия скелетно-мышечной боли: место центральных миорелаксантов	141
--	-----

C O N T E N T S

LECTURE

*Kondrashov A.A., Andriyashkina D.Yu., Demidova N.A.,
Sahakyan Yu.M., Klimenko A.A.*

Tumor-induced phosphopenic osteomalacia: modern approaches to diagnostics and treatment	7
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Gubar E.E., Korsakova Yu.L., Nasonov E.L.

Difficult-to-treat psoriatic arthritis. Data from the All-Russian registry of patients with psoriatic arthritis	16
---	----

*Yanushonite A.A., Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V., Gubar E.E., Loginova E.Yu.,
Urumova M.M., Dimitreva A.E., Glukhova S.I.*

Comparative analysis of the frequency of comorbid diseases in axial psoriatic arthritis and other variants of axial spondyloarthritis. Data from a hospital cohort	22
---	----

*Gerasimova D.A., Gontarenko V.A., Gerasimova E.V., Zakharova O.V.,
Lobuteva L.A., Popkova T.V., Lila A.M.*

Pharmacoeconomic analysis of rituximab and belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus	31
--	----

Khvan Yu.I., Torgashina A.V., Volkov A.V., Glukhova S.I.

Ultrasonography of the salivary glands in Sjögren's disease: own data analysis	38
--	----

Gordeev A.V., Matyanova E.V., Pozhidaev E.V., Zotkin E.G., Lila A.M.

"Atherosclerotic" phenotype of rheumatoid arthritis. What do we know about it?	44
--	----

*Shesterniya P.A., Baranov A.A., Vinogradova I.B., Anoshenkova O.N., Antipova O.V., Bogdanova E.A.,
Grabovetskaya Yu.Yu., Ilivanova E.P., Kalyagin A.N., Blinova A.A., Lapkina N.A., Mokrousova M.V.,
Nesmeyanova O.B., Nikitina N.M., Yudina N.V., Alekseev E.N., Nasonov E.L., Lila A.M.*

Switching from interleukin-6 receptor inhibitors to the direct interleukin-6 inhibitor olokizumab in patients with rheumatoid arthritis: efficacy and safety during one year of therapy	54
--	----

*Issayeva B.G., Dilmanova D.S., Amanzholova A.S., Issayeva S.M.,
Kanapina A.B., Turtaeva A.E., Trimova G.Sh.*

Efficacy and safety of the biosimilar etanercept in the treatment of patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis	65
---	----

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

Clinical characteristics of patients with chronic post-traumatic pain: data from a prospective study	75
--	----

*Taskina E.A., Lila A.M., Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Mikhailov K.M., Halmetova A.R., Strebkova E.A.,
Sharapova E.P., Savushkina N.M., Kudinskiy D.M., Raskina T.A., Vinogradova I.B.*

Clinical and instrumental characteristics of osteoarthritis in hyperuricemia	81
--	----

Karibova A.K., Akhmedkhanov S.S., Kudaev M.T., Malaev H.M.

Clinical and immunologic abnormalities in COVID-19	90
--	----

*Strebkova E.A., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Sharapova E.P., Savushkina N.M.,
Korotkova T.A., Alekseeva L.I., Lila A.M.*

Investigation of the analgesic efficacy of local therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with knee osteoarthritis	95
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Panevin T.S., Zotkin E.G.

Use of rituximab in the of immunoinflammatory rheumatic diseases combined with Graves' disease (autoimmune polyglandular syndrome in adults): case report and literature review	103
--	-----

REVIEWS

Egorova O.N., Tarasova G.M., Datsina A.V., Issayeva B.G., Dilmanova D.S., Issayeva S.M., Lila A.M.

Steroid-sparing strategy for the treatment of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies	107
--	-----

Eliseev M.S.

Current issues in the practical use of allopurinol in patients with gout and hyperuricemia	116
--	-----

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

Is vaccination against viral hepatitis B safe and immunogenic in patients with rheumatic diseases?	121
--	-----

Karateev A.E.

Celecoxib in rheumatic diseases: possibilities and prospects. Brief descriptive survey	127
--	-----

Eliseev M.S., Kuzmina Ya.I.

Febuxostat in patients with hyperuricemia and gout: is the nephroprotective effect real?	135
--	-----

EXPERT ADVICE

*Karateev A.E., Alekseeva L.I., Akhtyamov I.F., Antonenko L.M., Devlikamova F.I., Dydykina I.S.,
Zhivolupov S.A., Kuzin A.V., Parfenov V.A., Samartsev I.N., Tanashyan M.M., Titova N.V.*

Complex therapy of musculoskeletal pain: the role of centrally acting muscle relaxants	141
--	-----

Фосфопеническая остеомалация опухолевого генеза: современные подходы к диагностике и лечению

Кондрашов А.А., Андрияшкина Д.Ю., Демидова Н.А., Саакян Ю.М., Клименко А.А.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва

Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова 1

Фосфопеническая остеомалация (ФПОМ) — редкий вариант паранеопластического синдрома, возникающий при синтезе опухоли фактора роста фибробластов (ФРФ) 23. Под действием ФРФ23 происходит снижение реабсорбции фосфатов, уровня кальцитриола, что приводит к развитию выраженной гипофосфатемии и гипокальциемии. Синтез ФРФ23 ассоциирован преимущественно с доброкачественными мезенхимальными опухолями, однако описан и для злокачественных новообразований. Основными клиническими проявлениями ФПОМ являются генерализованная миалгия и миопатия, остеоалгия, патологические переломы и др. Диагностика заболевания предполагает поэтапное обследование с применением методов визуализации, основанных на идентификации рецепторов соматостатина, поскольку именно они обладают самой высокой чувствительностью для выявления новообразований, вызывающих остеомалацию. Хирургическое вмешательство, безусловно, является предпочтительным методом лечения. К перспективным нехирургическим методам можно отнести лечение бурсумабом и аналогами соматостатина.

Ключевые слова: остеомалация; гипофосфатемия; фосфопеническая остеомалация; опухоль-индуцированная остеомалация; фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23); переломы.

Контакты: Артем Александрович Кондрашов; kaartem@gmail.com

Для ссылки: Кондрашов АА, Андрияшкина ДЮ, Демидова НА, Саакян ЮМ, Клименко АА. Фосфопеническая остеомалация опухолевого генеза: современные подходы к диагностике и лечению. Современная ревматология. 2024;18(5):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-7-15

Tumor-induced phosphopenic osteomalacia: modern approaches to diagnostics and treatment

Kondrashov A.A., Andriyashkina D.Yu., Demidova N.A., Sahakyan Yu.M., Klimenko A.A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia

Phosphopenic osteomalacia (PPOM) is a rare variant of paraneoplastic syndrome caused by tumor synthesis of fibroblast growth factor 23 (FGF23). FGF23 secretion leads to a decrease in phosphate reabsorption and calcitriol levels, which leads to the development of severe hypophosphataemia and hypocalcaemia. FGF23 synthesis is predominantly associated with benign mesenchymal tumors, but has also been described in malignant neoplasms. The main clinical manifestations of PPOM are generalized myalgias and myopathy, ostealgia, pathological fractures, etc. The diagnosis of the disease requires a step-by-step investigation using somatostatin receptor-based imaging techniques, as these have the highest sensitivity for the detection of neoplasms causing osteomalacia. Surgical intervention is clearly the treatment of choice. Promising non-surgical methods include treatment with burosumab and somatostatin analogues.

Keywords: osteomalacia; hypophosphatemia; phosphopenic osteomalacia; tumour-induced osteomalacia; fibroblast growth factor 23 (FGF23); fractures.

Contact: Artem Aleksandrovich Kondrashov; kaartem@gmail.com

For reference: Kondrashov AA, Andriyashkina DY, Demidova NA, Sahakyan YuM, Klimenko AA. Tumor-induced phosphopenic osteomalacia: modern approaches to diagnostics and treatment. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(5):7–15.

DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-7-15

Остеомалация (ОМ) — метаболическое системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением минерализации костного матрикса [1]. В результате накопления неминерализованного остеоида происходит нарушение микроархитектоники и снижение прочности костной ткани, что приводит к развитию патологических переломов [2].

К основным причинам ОМ относятся дефицит витамина D, синдром мальабсорбции, заболевания паращитовидных желез и почек, воздействие различных лекарственных средств и химических соединений, а также такие редкие врожденные заболевания, как X-связанный или аутосомно-доминантный гипофосфатемические рахиты (табл. 1) [3].

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 1. Причины ОМ
Table 1. Causes of osteomalacia

Причина	Характеристика
Нарушение питания	Снижение потребления кальция, фосфора или синдром мальабсорбции
Лекарственные препараты (антиконвульсанты, фосфат-связывающие антациды и др.)	Повышение метаболизма витамина D
Эндокринные заболевания (гиперпаратиреоз, псевдогиперпаратиреоз)	Первичный гиперпаратиреоз: увеличение уровня кальция и ПТГ, камни в почках и др. Псевдогиперпаратиреоз: снижение уровня кальция, повышение содержания фосфатов
Экологические факторы (недостаток инсоляции, воздействие фтора)	Уменьшение продукции витамина D в коже
Заболевания ЖКТ и печени	Расстройства циркуляции витамина D в ЖКТ, мальабсорбция, снижение печеночного гидроксилирования витамина D
Хроническая болезнь почек	Уменьшение почечного гидроксилирования 25-гидроксивитамина D
Неопластические процессы (опухоль-индуцированная ОМ)	Доброкачественные мезенхимальные опухоли. Наиболее частое гистологическое происхождение: фосфатурическая мезенхимальная опухоль, смешанный соединительнотканый вариант. Другие гистологические типы встречаются редко (гигантоклеточная опухоль, гемангиоперитиома и др.)
Синдром Фанкони	Глюкозурия, аминокислотурия, почечный проксимальный канальцевый ацидоз, указание на интоксикацию солями тяжелых металлов, химиотерапия и др.
Другие состояния, нейрофиброматоз	Генетические повреждения: варибельная симптоматика

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Наибольшие трудности для диагностики и лечения представляет фосфопеническая ОМ (ФПОМ), которая может быть приобретенной или наследственной. Основными причинами приобретенной ФПОМ являются либо недостаточное поступление фосфора с пищей, либо наличие мезенхимальной опухоли, секретирующей один из основных регуляторов метаболизма фосфора — фактор роста фибробластов (ФРФ) 23 [4]. Кроме ФРФ23, в регуляции фосфорно-кальциевого обмена участвуют паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитриол и кальцитонин [5]. Так, ПТГ вызывает мобилизацию ионов фосфора в костной ткани (за счет активации остеокластов), подавляет реабсорбцию фосфора в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, увеличивая его содержание в моче и, соответственно, снижает уровень фосфатов в крови, а также стимулирует второе гидроксилирование витамина D₃ в почках, превращая этот прогормон в активный гормон 1,25-дигидроксихолекальциферол D₃ (кальцитриол). Кальцитриол увеличивает содержание фосфора в плазме крови за счет усиления реабсорбции фосфата в почечных канальцах и абсорбции из кишечника. Кальцитонин, в свою очередь, подавляет реабсорбцию фосфата в почках, приводя к развитию гипофосфатемии.

ФРФ23: регуляция, эффекты

ФРФ23 — белок из семейства ФРФ, который был обнаружен в 2000 г. японским исследователем Т. Yamashita [5] в вентролатеральном ядре таламуса мыши. ФРФ23 представляет собой протеин, состоящий из 251 аминокислоты, с молекулярной массой 30 кДа [6]. Существует две формы белка ФРФ23 — неактивная и активная, баланс между ними имеет важное значение и, вероятно, зависит от концентрации фосфора в крови. Высокая концентрация фосфора опосредованно увеличивает экспрессию белка GALNT3 (UPD-N-ацетил-альфа-D-галактозамин/полипептид-N-ацетилгалактоза-

минил трансфераза 3). Функцией данного фермента является гликозилирование белков. GALNT3 гликозилирует ФРФ23, тем самым осуществляя его посттрансляционную модификацию. Гликозилированный ФРФ23 становится более активным и меньше подвергается протеолизу. Таким образом, GALNT3 увеличивает как активность, так и количество ФРФ23 [7, 8].

Основным индуктором секреции ФРФ23 остеокитами костной ткани является высокий уровень внеклеточного фосфата, который приводит к экспрессии различных генов и фосфорилированию белков, участвующих в обмене ФРФ23 [9, 10]. Также было доказано, что ПТГ стимулирует синтез ФРФ23 [11].

Интересно, что ФРФ23 обладает низким сродством к гепарину и гепарансульфату (в отличие от других представителей семейства ФРФ), поэтому данный пептид не задерживается во внеклеточном матриксе и поступает в системный кровоток [12].

Считается, что для действия ФРФ23 необходима его связь с корецептором — трансмембранным белком α -Klotho. Данный комплекс, в свою очередь, позволяет пептиду связываться с рецептором ФРФ23 типа 1 [13]. После связывания пептида со своим рецептором происходит активация сигнальных путей передачи, что приводит к снижению реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах и уменьшению всасывания фосфатов в кишечнике [14]. Снижение реабсорбции фосфатов отмечается в результате действия на котранспортеры натрия/фосфата (NaPi2a и NaPi2c) в проксимальных извитых канальцах, что вызывает развитие гипофосфатемии и гиперфосфатурии [15]. Также ФРФ23 снижает концентрацию кальцитриола за счет ингибирования 1 α -гидроксилазы и активации 24-гидроксилазы, что способствует накоплению неактивной формы витамина D₃ [15].

Эпидемиология ФПОМ

Впервые ФПОМ опухолевого генеза была описана R.A. McCance [16] в 1947 г. Однако авторы сочли опухоль бедра у пациента не причиной заболевания, а его проявлением. Патогенетическую же связь опухоли с возникновением ОМ предположили A. Prader и соавт. [17] в 1959 г., а в отдельную категорию опухолей с особыми морфологическими характеристиками (в то время использовалось название «витамин-D-резистентная ОМ») ее выделили практически одновременно в 1972 г. D.J. Evans и J.G. Azzopardi [18] и J. Olefsky и соавт. [19]. Сам термин «фосфатурическая мезенхимальная опухоль» был введен в 1987 г., а в классификацию опухолей костей и мягких тканей ВОЗ она была внесена в 2013 г. [20].

ФПОМ, ассоциированная с секрецией опухолью ФРФ23, относится к редким паранеопластическим заболеваниям. При анализе поисковых баз (PubMed, MEDLINE, Elsevier) на 2024 г. выявлено около 1979 клинических случаев ФПОМ, представленных в 769 статьях, при этом чаще всего опухоли были доброкачественные мезенхимальные (гемангиоперицитомы, липомы, опухоли околоушной железы) [21–23]. Интересно, что даже для немезенхимальных злокачественных опухолей описан данный паранеопластический синдром, который связывают с эпителиально-мезенхимальным переходом в процессе метастазирования [24, 25]. Однако злокачественные новообразования составляют не более 5% всех ФРФ23-продуцирующих опухолей [26].

Описано 15 клинических случаев трансформации мезенхимальных фосфатурических опухолей в саркому. Время от появления опухоли до ее злокачественной трансформации варьировалось в широких пределах (максимально — 22 года). N. Oyama и соавт. [27] попытались выделить предикторы злокачественной трансформации, изучая уровень ФРФ23, количество опухолей, их размер, однако ни один из этих маркеров не был информативен. В свою очередь, для ранней диагностики злокачественной трансформации может быть полезен постоянный контроль уровня ФРФ23.

Чаще всего мезенхимальные опухоли, продуцирующие ФРФ23, выявляются у пациентов среднего возраста (40–55 лет), но могут встречаться в любом возрасте [28, 29]. Самый ранний дебют заболевания описан у девятимесячного ребенка [30]. У детей отмечено преобладание врожденных (генетических) форм гиперсекреции ФРФ23 (РНХ-синдром, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта, аутосомно-доминантный гипопаратиреоз и др.) [31].

По данным системного анализа N. Alvarez-Rivas и соавт. [23], включавшего 1979 пациентов с ФПОМ, среди которых было 56,6% мужчин и 43,4% женщин, эпидемиологические гендерные различия практически отсутствовали. В то же время среди пациентов со злокачественными опухолями, продуцирующими ФРФ23, преобладали женщины в соотношении 1:2 [32]. Чаще всего опухоль локализовалась в области нижних конечностей (n=979), головы и шеи (n=534), верхних конечностей (n=146), грудной клетки и брюшной полости (n=66), позвоночника (n=92). При этом локализация в нижних конечностях в основном отмечалась у мужчин, а в области головы — у женщин. Соотношение между костными и мягкоткаными опухолями составляло примерно 1:1. У 97 пациентов первичная опухоль не выявлена [23].

Как показало гистологическое исследование, большинство опухолей были доброкачественными фосфатурическими мезенхимальными (81,2%), у 1,7% пациентов опухоль носила

злокачественный характер. Более редкими гистологическими вариантами были: гемангиоперицитома (6,3%), гигантоклеточные опухоли (1,8%), доброкачественные опухоли костей (1,6%), костные саркомы (0,9%) и т. д. [23].

По данным датского национального регистра, с 2008 по 2018 г. заболеваемость ФПОМ составила менее 0,13 на 100 тыс. в общей популяции и менее 0,10 на 100 тыс. у взрослых, а распространенность — соответственно менее 0,70 на 100 тыс. и менее 0,43 на 100 тыс. [33].

Клинические проявления

Практически все симптомы заболевания ассоциированы с гипопаратиреозом. Так, ранними признаками фосфатурических опухолей являются генерализованные миалгии и миопатии, которые могут персистировать месяцы и годы [28]. Важно отметить, что поражение мышц — это не только ранний признак заболевания, но и высокочувствительный симптом, который встречается у 65% больных. Позже присоединяются выраженные остеалгии, которые наблюдаются практически у всех пациентов с ФРФ23-продуцирующими опухолями. Поражение мышц и остеалгии вызывают нарушение походки (до 93% случаев). Также характерной чертой заболевания является развитие патологических переломов (у 79% пациентов), среди которых преобладают переломы бедренной кости (до 50%), реже отмечаются компрессионные переломы позвонков [28, 34].

При длительной и тяжелой ОМ у взрослых развиваются деформации скелета: искривление позвоночника, деформация грудной клетки и костей таза, реже — длинных трубчатых костей. В ряде случаев могут возникать расстройства психоэмоциональной сферы [22].

Совокупность таких неспецифических симптомов является одной из причин поздней верификации заболевания. По данным разных клинических наблюдений, от манифестации до диагностики заболевания проходит не менее 4–8 лет [35]. Как правило, в 95% случаев первоначально диагностируются межпозвоночная грыжа, спондилоартрит, другие артриты, остеопороз, гиперпаратиреоз, костные метастазы и другие заболевания опорно-двигательного аппарата [34]. Также могут отмечаться внескелетные проявления ФРФ23-продуцирующих опухолей — нефрокальциноз и нефролитиаз как следствие хронической гиперфосфатемии [8].

ФРФ23 является независимым фактором риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, что, вероятно, связано с кальцификацией коронарных, периферических артерий и аорты [36].

Редко симптомы могут быть обусловлены местным действием опухолевого процесса (например, кровотечение из носа, нарушение оттока из околоносовых пазух и наличие пальпируемых опухолевых образований под кожей) [34].

Диагностика

Диагностика ФРФ23-продуцирующих опухолей — сложная задача. Так, по данным W.H. Chong и соавт. [37], от появления симптомов до установления диагноза проходит в среднем 3 года, а до проведения хирургического лечения — 5 лет.

При лабораторном исследовании у таких пациентов отмечаются гипопаратиреоз <0,8 ммоль/л, повышение активности щелочной фосфатазы, ниже-нормальный уровень 25(ОН) витамина D₃ и низкая концентрация активного ме-

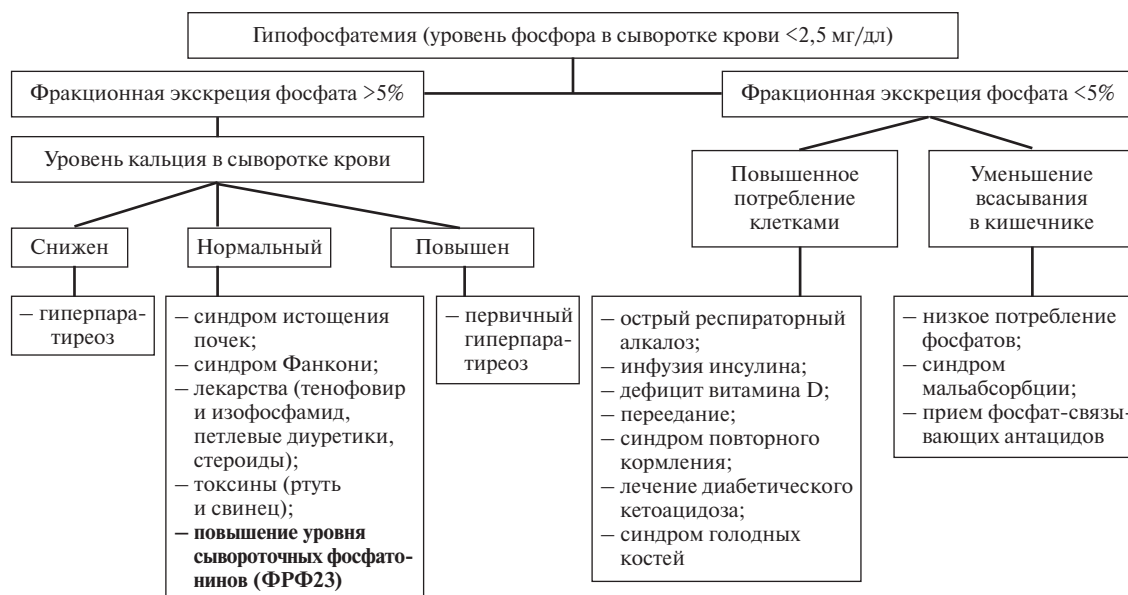


Рис. 1. Дифференциальная диагностика гипофосфатемии

Fig. 1. Differential diagnosis of hypophosphatemia

таболита 1,25(OH)₂D₃, что может привести к повышению уровня ПТГ и кальция [4, 38].

Подходы к дифференциальной диагностике гипофосфатемии представлены на рис. 1.

Повышение уровня ПТГ требует дифференциальной диагностики с гиперпаратиреозом, который может быть ошибочно принят за ведущую причину развития ОМ. Так как основное действие ФРФ23 — индукция фосфатурии, важнейшей частью диагностики является оценка потери фосфора с мочой. Для этого рассчитывают тубулярный индекс реабсорбции фосфора (Tubular Reabsorption of Phosphate, TRP), который в норме равен 85–95% [37]. При ФРФ23-опухоли фосфор активно экскретируется с мочой, и индекс TRP составляет <85%.

Расчет TRP проводится по формуле:

$$TRP = [1 - ((U_{ph}/U_{Cr}) \times (P_{Cr}/P_{ph}))] \times 100\%,$$

где U_{ph} — фосфор разовой мочи (ммоль/л); U_{Cr} — креатинин разовой мочи (ммоль/л); P_{Cr} — креатинин плазмы либо сыворотки (ммоль/л); P_{ph} — фосфор плазмы либо сыворотки (ммоль/л).

При наличии хронической болезни почек стоит рассчитать индекс максимальной реабсорбции фосфатов — TmP/GRF (Glomerular Filtration Rate) с поправкой на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). TmP/GRF рассчитывается по одной из двух формул, в зависимости от уровня TRP. Если TRP ≤ 0,86 (86%), используют формулу:

$$TmP/GRF = P_{ph} \times TRP,$$

где P_{ph} — фосфор плазмы либо сыворотки (ммоль/л); TRP выражают в долях.

Низкодоступным лабораторным методом диагностики является определение сывороточного уровня ФРФ23, но необходимо помнить, что данный пептид является крайне нестойким и распадается в течение 15–20 мин после получения

крови [39]. Увеличение концентрации ФРФ23 >30 пг/мл позволяет заподозрить наличие ФРФ23-опосредованной гипофосфатемии [40]. При этом уровень сывороточного ФРФ23 у пациентов с подтвержденной фосфатурической мезенхимальной опухолью может быть нормальным. Учитывая это, определение уровня сывороточного ФРФ23 не является основным методом диагностики данного заболевания.

Когда ФПОМ подтверждена, необходимо исключить наследственные причины болезни. Наиболее известные варианты наследственных синдромов — мутации, влияющие на экспрессию гена ФРФ23 (врожденные рахиты с мутациями в генах *FGF23*, *DMP1*, *ENPP1*, *PHEX*). Краткая характеристика наследственных синдромов, ассоциированных с нарушением обмена ФРФ23, приведена в табл. 2 [41]. Реже встречаются мутации рецепторов (FGFR1) и кофактора α-Klotho, с которыми связывается ФРФ23. Если невозможно провести генетическое тестирование, необходимо ориентироваться на возраст пациентов, наследственность, характер заболевания [42].

Если генетические причины ОМ исключены, рекомендуется начать топический поиск новообразования. Возможно использование мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), однако, к сожалению, опухоли не всегда выявляются при этих исследованиях. Более высокой чувствительностью обладает скintiграфия с радиофармпрепаратом, визуализирующим опухолевые рецепторы (соматостатиновые 2A типа, SSTR2A) [28]. Наиболее часто применяется скintiграфия с ^{99m}Tc-тектротидом или ¹¹¹In-октреотидом либо позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с радиофармпрепаратом, содержащим соли галлия, — Ga DOTA-TATE. Широко используемый для поиска новообразований препарат 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) оказался не столь успешным в диагностике ФРФ23-опухолей. Исследование с 18F-ФДГ обладает меньшей чувствительностью по сравнению со скintiграфией, а лучшим визуализирующим методом считается ПЭТ/КТ с Ga DOTA-TATE [43]. Поскольку 21% опухолей не

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 2. Некоторые заболевания, ассоциированные с нарушением обмена ФРФ23
Table 2. Some diseases associated with FGF23 metabolism disturbances

Заболевание	Тип наследования	Ген	Механизм	Комментарии
Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз типа 1	АР	<i>GALNT3</i>	Дефицит ФРФ23	Отсутствует О-гликозилирование ФРФ23, в итоге наблюдается избыточная инактивация ФРФ23
Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз типа 2	АР	<i>FGF23</i>	Дефицит ФРФ23	Мутации ФРФ23
Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз типа 3	АР	<i>KL</i>	Дефицит ФРФ23	Мутации ФРФ23
Х-связанный гипофосфатемический рахит	Х-сцепленный	<i>PHEX</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в <i>PHEX</i> стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23
Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит	АД	<i>FGF23</i>	Избыток ФРФ23	Мутантный белок ФРФ23 резистентен к инактивации и протеолизу
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 1-го типа	АР	<i>DMP1</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в генах стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 2-го типа	АР	<i>ENPP1</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в генах стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23
Остеоглофоническая дисплазия	АД?	<i>FGFR1</i>	Резистентность к ФРФ23	Резистентность к ФРФ23

Примечание. АР – аутосомно-рецессивный; АД – аутосомно-доминантный.

имеют на поверхности рецепторов SSTR2A, их поиск на данный момент затруднен [41].

Гистологически фосфатурические опухоли чаще всего представлены остеокластоподобными гигантскими клетками, множественными веретенообразными клетками, зрелым жиром, гиперваскуляризованная капсула отсутствует, а опухоль может инфильтрировать кость между трабекулами и соседними тканями [44]. Признаки клеточной атипии, как правило, отсутствуют. К морфологическим особенностям фосфатурических мезенхимальных опухолей относятся: различная клеточность, миксоматоз матрикса, веретеновидный клеточный компонент, грубодисперсный кальциноз, жировые включения, сосудистые фокусы гемангиоперицитарного строения, микрокисты, кровоизлияния, группы гигантских остеокластов, нечеткий ободок оссификации по периферии; возможен матрикс типа остеоида [28]. Даже доброкачественные ФРФ23-продуцирующие опухоли часто не инкапсулируются и проникают в соседние соединительные ткани и костные трабекулы [4, 28]. Гораздо реже встречаются злокачественные фосфатурические опухоли, которые могут быть первично злокачественными (например, саркомы) или изначально доброкачественными, но с дальнейшей трансформацией в злокачественный процесс. Описаны варианты фосфатурических опухолей, которые при гистологическом исследовании не имели признаков клеточной атипии, однако метастазировали, поэтому точно ответить на вопрос, злокачественная эта опухоль или нет, до сих пор невозможно [45]. При иммуногистохимическом исследованием определяется экспрессия ФРФ23, рецептора соматостатина 2A (в 79% случаев), гена ФРФ23 (в 82%) [41].

Диагностика ФРФ23-продуцирующей опухоли требует комплексной клинической и лабораторно-инструментальной оцен-

ки. Скелетно-мышечные симптомы и гипофосфатемия – основополагающие признаки, позволяющие заподозрить данную патологию. При рассмотрении причин гипофосфатемии нужно исключить особенности диеты, сниженную инсоляцию, прием лекарственных средств (парентеральные препараты железа, цисплатин, изофосфамид, азатиоприн и др.) [46]. Исследуется уровень общего и ионизированного кальция, 25(ОН)D₃, 1,25(ОН)₂D₃, ПТГ.

S. Minisola и соавт. [8] предложили алгоритм диагностического поиска при подозрении на ФП ОМ (рис. 2).

Лечение

Так как большинство ФРФ23-продуцирующих опухолей являются доброкачественными, хирургическое лечение (резекция) считается главным методом при этой патологии. Важно, что частота рецидивов опухоли после резекции, по разным данным, достигает 57% [8]. Вероятно, это связано с тем, что даже доброкачественная опухоль нередко бывает неинкапсулированной. В итоге объем резекции является неполным и часть клеток остается в пределах здоровых тканей [47]. Также, по данным X. Li и соавт. [44], были определены факторы неблагоприятного прогноза: женский пол, опухоль с локализацией в кости, злокачественные опухоли, более низкий уровень фосфатов до операции и высокий уровень ФРФ23 в крови. К сожалению, у больных с мультифокальными злокачественными опухолями при наличии метастазов и ранней манифестации заболевания нередко не достигается ремиссия после хирургического лечения [45, 48, 49].

В послеоперационном периоде при полном удалении фосфатурической опухоли отмечается быстрое (за несколько часов) снижение уровня ФРФ23 в крови и повышение уровня фосфата и 1,25(ОН)₂D₃ в течение 2 нед [50], а в последующие

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

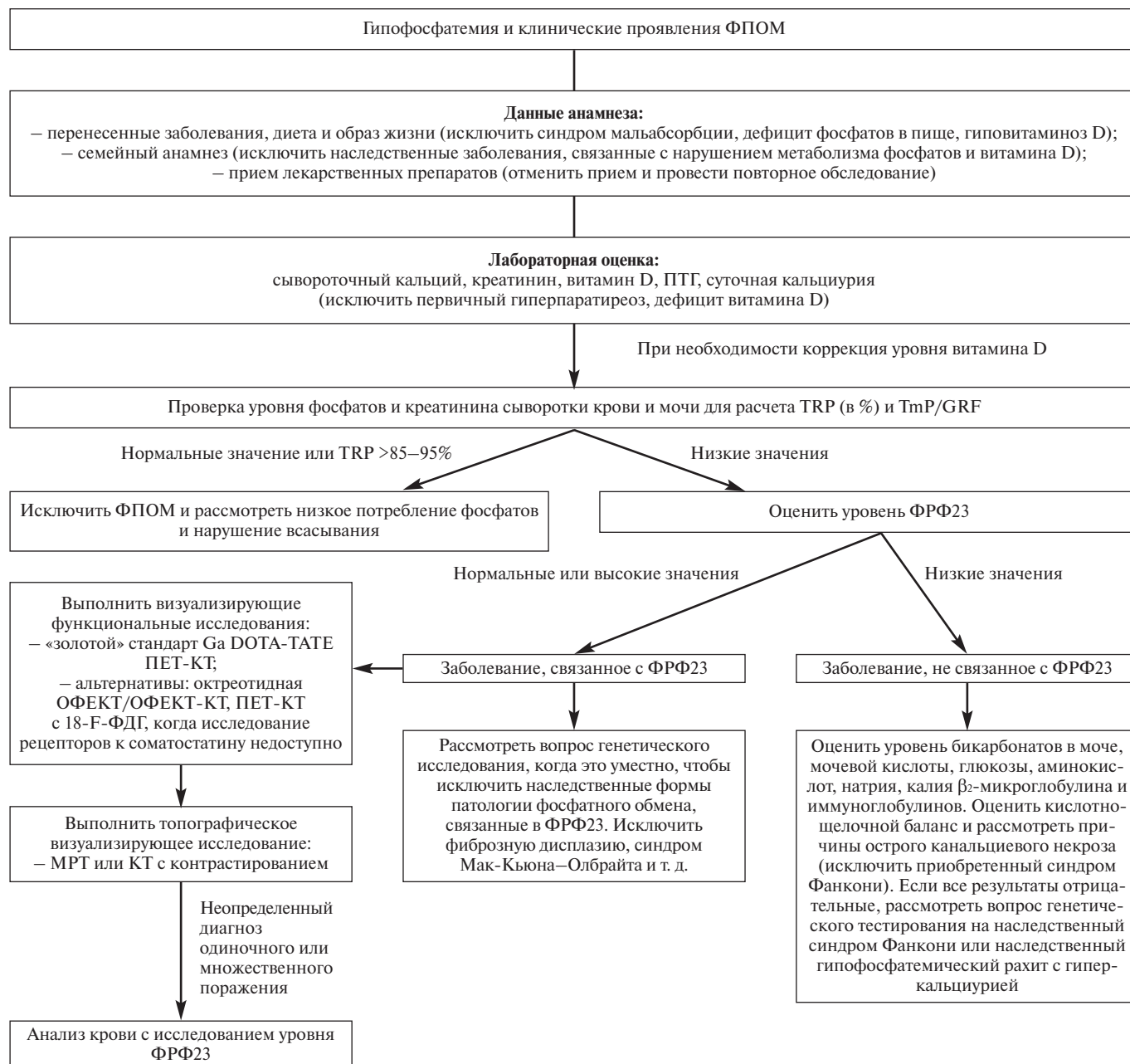


Рис. 2. Алгоритм диагностического поиска ФПОМ (адаптировано из [8]).

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Fig. 2. Algorithm for the diagnostic search for PPOM (adapted from [8]).

ОФЭКТ – Single Photon Emission Computed Tomography

несколько недель или месяцев – регресс клинической симптоматики и увеличение минеральной плотности костной ткани [50, 51].

Медикаментозная терапия носит вспомогательный характер и используется, когда хирургическое лечение невозможно и/или развивается послеоперационный рецидив. В этих случаях применяется заместительная терапия фосфатными добавками и активными формами витамина D₃ [52].

Целью консервативного лечения является поддержание в крови уровня фосфора в ниже-нормальных пределах, а концентрации ПТГ, щелочной фосфатазы, кальция – в ре-

ференсных интервалах [53]. Консенсус 2021 г. по консервативному лечению опухоли-индуцированной ОМ рекомендует дозу фосфатов 20–40 мг/кг/сут (1–3 г/сут для взрослых), разделенную на 4–6 приемов, и дозу кальцитриола 20–30 нг/кг/сут (0,5–1,5 мкг/сут для взрослых) [52]. Нужно помнить, что длительный прием фосфатных добавок может привести к вторичному и, возможно, третичному гиперпаратиреозу [54]. Риск возникновения этого побочного эффекта снижается при введении кальцитриола и регулярном контроле уровня магния и витамина D. Нормальный уровень магния в сыворотке крови помогает предотвращать развитие вто-



Рис. 3. Алгоритм лечения ФПОМ. * — не зарегистрирован в Российской Федерации
Fig. 3. Algorithm for the treatment of PPOM. * — Not registered in the Russian Federation

ричного гиперпаратиреоза, поскольку способствует подавлению секреции паратгормона и усилению регуляции рецепторов витамина D, α -Klotho, ФРФ23 и рецептора, чувствительного к кальцию [55].

Вместе с тем, если медикаментозная терапия избыточна и проводится долгое время, последствием является гиперкальциурия, которая, в свою очередь, может привести к нефрокальцинозу или нефролитиазу с дальнейшим развитием гиперфосфатурии [37]. Поэтому обязательным является регулярное наблюдение пациентов, получающих такое лечение, чтобы адаптировать терапию к каждому случаю. Предлагается оценивать уровни паратгормона, витамина D, креатинина, кальция, фосфора, альбумина и магния в сыворотке крови, а также 24-часовую экскрецию кальция, креатинина и фосфора с мочой 1 раз в 3 мес.

Когда невозможно определить опухоль, индуцирующую ОМ, назначается консервативная терапия, основанная на приеме кальцитриола (1,0–3,0 мкг/сут) и фосфатных солей (средняя доза — 2,0 г/сут) у пациентов с повышенным уровнем сывороточного ФРФ23, гипофосфатемией и гиперфосфатурией [54].

С 2020 г. используется препарат бурсумаб (KRN23), эффективный и безопасный у данной группы пациентов. Это полностью человеческое моноклональное антитело к ФРФ23, применение которого обеспечивает улучшение качества жизни, восстановление уровня фосфора, увеличение мышечной силы и нормализацию гистоморфометрических параметров (снижение объема неминерализованного остеоида) [56]. Ни в одном исследовании не зарегистрированы неблагоприятные реакции препарата. Бурсумаб был одобрен для лечения онкогенной ОМ в Японии и США. В России препарат не зарегистрирован.

Также разрабатываются препараты, направленные на рецептор ФРФ типа 1, для блокирования роста опухоли и секреции ФРФ23 [57, 58]. Создан ингибитор рецепторов ФРФ типов 1–4, pan-FGFR BGJ398/инфигратиниб, нормализующий содержание ФРФ23 и снижающий опухолевую нагрузку у пациентов с метастазами ФРФ23-опухоли [53]. Однако из-за высокой токсичности препарат показан только при наличии метастазов. В России препарат также не зарегистрирован. В настоящее время безопасность и эффективность ингибиторов FGFR активно изучаются.

Для мониторинга терапии каждые 3 мес исследуются показатели минерально-костного обмена. Кроме того, ежегодно проводится УЗИ почек, чтобы не пропустить развитие мочекаменной болезни на фоне медикаментозной терапии. Адаптированный алгоритм лечения ФПОМ, предложенный S.M. Jan De Beur и соавт. [59], с дополнениями представлен на рис. 3.

Закключение

Таким образом, ФПОМ — редкое, трудно диагностируемое заболевание, заподозрить которое на ранних сроках позволяет определение содержания фосфора в крови. Заболевание может поражать различные органы и ткани, но в подавляющем большинстве случаев — костную и мягкие ткани. Диагностика ФПОМ предполагает поэтапное обследование с применением методов визуализации, основанных на выявлении рецепторов соматостатина, поскольку именно эти методы обладают самой высокой чувствительностью для идентификации новообразований, вызывающих ОМ. Хирургическое вмешательство, безусловно, является предпочтительным методом лечения. К перспективным нехирургическим методам можно отнести терапию бурсумабом и аналогами соматостатина.

1. Bhatt AA, Mathews SS, Kumari A, Paul TV. Tumour-induced osteomalacia. *Hong Kong Med J*. 2014 Aug;20(4):350.e1-2. doi: 10.12809/hkmj133981.
2. Anumula S, Magland J, Wehrli SL, et al. Multi-modality study of the compositional and mechanical implications of hypomineralization in a rabbit model of osteomalacia. *Bone*. 2008;42:405–13. doi: 10.1016/j.bone.2007.10.011.
3. Еремкина АК, Мирная СС, Горбачева АМ и др. Случай гипофосфатемической остеомалии опухолевого генеза. Ожирение и метаболизм. 2020;17(2):220–227 [Eremkina AK, Mirnaya SS, Gorbacheva AM, et al. The case of oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Ozhirenie i metabolismm*. 2020;17(2):220–227. (In Russ.)].
4. Folpe AL. Phosphaturic mesenchymal tumors: A review and update. *Semin Diagn Pathol*. 2019 Jul;36(4):260–268. doi: 10.1053/j.semdp.2019.07.002. Epub 2019 Jul 5.
5. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a Novel Fibroblast Growth Factor, FGF-23, Preferentially Expressed in the Ventrolateral Thalamic Nucleus of the Brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Oct 22;277(2):494–8. doi: 10.1006/bbrc.2000.3696.
6. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 May 22;98(11):6500–5. doi: 10.1073/pnas.101545198. Epub 2001 May 8.
7. Takashi Y, Fukumoto S. Phosphate-sensing and regulatory mechanism of FGF23 production. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jul;43(7):877–883. doi: 10.1007/s40618-020-01205-9. Epub 2020 Mar 5.
8. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, et al. Tumor-induced Osteomalacia: A Comprehensive Review. *Endocr Rev*. 2023 Mar 4;44(2):323–353. doi: 10.1210/endrev/bnac026.
9. Yamazaki M, Ozono K, Okada T, et al. Both FGF23 and extracellular phosphate activate Raf/MEK/ERK pathway via FGF receptors in HEK293 cells. *J Cell Biochem*. 2010 Dec 1;111(5):1210–21. doi: 10.1002/jcb.22842.
10. Takashi Y, Kosako H, Sawatsubashi S, et al. Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jun 4;116(23):11418–11427. doi: 10.1073/pnas.1815166116. Epub 2019 May 16.
11. Rhee Y, Bivi N, Farrow E, et al. Parathyroid hormone receptor signaling in osteocytes increases the expression of fibroblast growth factor-23 in vitro and in vivo. *Bone*. 2011 Oct;49(4):636–43. doi: 10.1016/j.bone.2011.06.025. Epub 2011 Jun 25.
12. Goetz R, Beenken A, Ibrahim OA, et al. Molecular Insights into the Klotho-Dependent, Endocrine Mode of Action of Fibroblast Growth Factor 19 Subfamily Members. *Mol Cell Biol*. 2007 May;27(9):3417–28. doi: 10.1128/MCB.02249-06. Epub 2007 Mar 5.
13. Chen G, Liu Y, Goetz R, et al. α -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling. *Nature*. 2018 Jan 25;553(7689):461–466. doi: 10.1038/nature25451. Epub 2018 Jan 17.
14. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of Fibroblast Growth Factor-23 Signaling by Klotho. *J Biol Chem*. 2006 Mar 10;281(10):6120–3. doi: 10.1074/jbc.C500457200. Epub 2006 Jan 25.
15. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004 Mar;19(3):429–35. doi: 10.1359/JBMR.0301264. Epub 2003 Dec 29.
16. McCance RA. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med*. 1947 Jan;16(1):33–46.
17. Prader A, Illig R, Uehlinger E, Stalder G. Rickets following bone tumor. *Helv Paediatr Acta*. 1959 Dec;14:554–65.
18. Evans DJ, Azzopardi JG. Distinctive tumours of bone and soft tissue causing acquired vitamin-D-resistant osteomalacia. *Lancet*. 1972 Feb 12;1(7746):353–4. doi: 10.1016/s0140-6736(72)92844-9.
19. Olefsky J, Kempson R, Jones H, Reaven G. "Tertiary" Hyperparathyroidism and Apparent "Cure" of Vitamin-D-Resistant Rickets after Removal of an Ossifying Mesenchymal Tumor of the Pharynx. *N Engl J Med*. 1972 Apr 6;286(14):740–5. doi: 10.1056/NEJM197204062861402.
20. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology*. 2014 Feb;46(2):95–104. doi: 10.1097/PAT.0000000000000050.
21. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006 Dec 7;444(7120):770–4. doi: 10.1038/nature05315. Epub 2006 Oct 29.
22. Гребенникова ТА, Умярова ДШ, Слащук КЮ и др. Фосфопеническая остеомалия опухолевого генеза: клинический случай. Остеопороз и остеопатии. 2018;21(4):24–28. [Grebennikova TA, Umiarova DSh, Slashchuk KY, et al. Tumor-induced osteomalacia: a clinical case report. *Osteoporoz i osteopatii*. 2018;21(4):24–28. (In Russ.)].
23. Alvarez-Rivas N, Lugo-Rodriguez G, Maneiro JR, et al. Tumor-induced osteomalacia: A systematic literature review. *Bone Rep*. 2024 May 8;21:101772. doi: 10.1016/j.bonr.2024.101772. eCollection 2024 Jun.
24. Layman AAK, Joshi S, Shah S. Metastatic prostate cancer presenting as tumour-induced osteomalacia. *BMJ Case Rep*. 2019 Jul 16;12(7):e229434. doi: 10.1136/bcr-2019-229434.
25. Abramson M, Glezerman IG, Srinivasan M, et al. Hypophosphatemia and FGF23 tumor-induced osteomalacia in two cases of metastatic breast cancer. *Clin Nephrol*. 2021 Feb;95(2):104–111. doi: 10.5414/CN110242.
26. Гронская СА, Голоунина ОО, Буклемисhev ЮВ и др. Клинический случай фосфопенической формы остеомалии вследствие паранеопластической секреции метастатического рака предстательной железы. Остеопороз и остеопатии. 2022;25(4):43–51. [Gronskaya SA, Golounina OO, Buklemishev YuV, et al. A clinical case of phosphopenic osteomalacia due to paraneoplastic secretion of metastatic prostate cancer. *Osteoporoz i osteopatii*. 2022;25(4):43–51. (In Russ.)].
27. Oyama N, Kojima-Ishii K, Toda N, et al. Malignant transformation of phosphaturic mesenchymal tumor: a case report and literature review. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(2):69–75. doi: 10.1297/cpe.29.69. Epub 2020 Apr 16.
28. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most Osteomalacia-associated Mesenchymal Tumors Are a Single Histopathologic Entity: An Analysis of 32 Cases and a Comprehensive Review of the Literature. *Am J Surg Pathol*. 2004 Jan;28(1):1–30. doi: 10.1097/0000478-200401000-00001.
29. Agaimy A, Michal M, Chiosea S, et al. Phosphaturic Mesenchymal Tumors: Clinicopathologic, Immunohistochemical and Molecular Analysis of 22 Cases Expanding their Morphologic and Immunophenotypic Spectrum. *Am J Surg Pathol*. 2017 Oct;41(10):1371–1380. doi: 10.1097/PAS.0000000000000890.
30. Jung GH, Kim JD, Cho Y, et al. A 9-month-old phosphaturic mesenchymal tumor mimicking the intractable rickets. *J Pediatr Orthop B*. 2010 Jan;19(1):127–32. doi: 10.1097/BPB.0b013e32832f59cb.
31. Tella SH, Amalou H, Wood BJ, et al. Multimodality Image-Guided Cryoablation for Inoperable Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2017 Nov;32(11):2248–2256. doi: 10.1002/jbmr.3219. Epub 2017 Sep 6.
32. Rendina D, Abate V, Cacace G, et al. Tumor-induced Osteomalacia: A Systematic Review and Individual Patient's Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):e3428–e3436. doi: 10.1210/clinem/dgac253.
33. Abrahamsen B, Smith CD, Minisola S. Epidemiology of Tumor-Induced Osteomalacia in Denmark. *Calcif Tissue Int*. 2021 Aug;109(2):147–156. doi: 10.1007/s00223-021-00843-2. Epub 2021 Apr 5.
34. Feng J, Jiang Y, Wang O, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J*. 2017 Jul 28;64(7):675–683. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0587. Epub 2017 May 26.
35. Гронская СА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ и др. Клинические проявления, принципы диагностики и лечения фосфатурических мезенхимальных опухолей, секретирующих фактор роста фибробластов 23: результаты наблюдения 40 случаев. Проблемы эндокринологии. 2023;69(5):25–38. [Gronskaya SA, Belaya ZHe, Rozhinskaya LYa, et al. Clinical features, diagnostics and treatment of FGF23 secreting tumors: series of 40 clinical cases. *Problemy Endokrinologii*. 2023;69(5):25–38. (In Russ.)].
36. Balci M, Kirkpantur A, Gulbay M, Gurbuz OA. Plasma fibroblast growth factor 23 levels are independently associated with

- carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2010 Oct; 14(4):425-32. doi: 10.1111/j.1542-4758.2010.00480.x.
37. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Jun 8;18(3):R53-77. doi: 10.1530/ERC-11-0006. Print 2011 Jun.
38. Mamedova E, Dimitrova D, Przhival-kovskaya E, et al. Non-lethal Raine Syndrome in a Middle-Aged Woman Caused by a Novel FAM20C Mutation. *Calcif Tissue Int*. 2019 Nov;105(5):567-572. doi: 10.1007/s00223-019-00599-w. Epub 2019 Aug 30.
39. Hana T, Tanaka S, Nakatomi H, et al. Definitive surgical treatment of osteomalacia induced by skull base tumor and determination of the half-life of serum fibroblast growth factor 23. *Endocr J*. 2017 Oct 28;64(10):1033-1039. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0177. Epub 2017 Aug 2.
40. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, et al. Tumor-Induced Osteomalacia. *Calcif Tissue Int*. 2021 Jan;108(1):128-142. doi: 10.1007/s00223-020-00691-6. Epub 2020 Jun 5.
41. Гронская СА, Белая ЖЕ, Мельниченко ГА. ФРФ23-индуцированная остеомалиция опухолевого генеза. Проблемы эндокринологии. 2022;68(5):56-66. [Gronskaya SA, Belaya ZhE, Melnichenko GA. FGF23 tumor induced osteomalacia. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(5):56-66. (In Russ.)].
42. Гребенникова ТА, Белая ЖЕ, Цориев ТТ и др. Эндокринная функция костной ткани. Остеопороз и остеопатии. 2015;18(1):28-37. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Tsoriev TT, et al. The endocrine function of the bone tissue. *Osteoporoz i osteopatii*. 2015;18(1):28-37. (In Russ.)].
43. El-Maouche D, Sadowski SM, Papadakis GZ, et al. 68Ga-DOTATATE for Tumor Localization in Tumor-Induced Osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Oct;101(10):3575-3581. doi: 10.1210/je.2016-2052. Epub 2016 Aug 17.
44. Li X, Jiang Y, Huo L, et al. Nonremission and Recurrent Tumor-Induced Osteomalacia: A Retrospective Study. *J Bone Miner Res*. 2020 Mar;35(3):469-477. doi: 10.1002/jbmr.3903. Epub 2019 Nov 15.
45. Yavropoulou MP, Poullos C, Foroulis C, et al. Distant lung metastases caused by a histologically benign phosphaturic mesenchymal tumor. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018 May 16;2018:18-0023. doi: 10.1530/EDM-18-0023. eCollection 2018.
46. Naswa N, Sharma P, Kumar A, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT in Patients With Carcinoma of Unknown Primary of Neuroendocrine Origin. *Clin Nucl Med*. 2012 Mar;37(3):245-51. doi: 10.1097/RLU.0b013e31823ea730.
47. Sun Z, Jin J, Qiu G, et al. Surgical treatment of tumor-induced osteomalacia: a retrospective review of 40 cases with extremity tumors. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 26;16:43. doi: 10.1186/s12891-015-0496-3.
48. Higley M, Beckett B, Schmahmann S, et al. Locally aggressive and multifocal phosphaturic mesenchymal tumors: two unusual cases of tumor-induced osteomalacia. *Skeletal Radiol*. 2015 Dec;44(12):1825-31. doi: 10.1007/s00256-015-2246-x. Epub 2015 Sep 4.
49. Qiu S, Cao LL, Qiu Y, et al. Malignant phosphaturic mesenchymal tumor with pulmonary metastasis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(17):e6750. doi: 10.1097/MD.00000000000006750.
50. Jiang Y, Xia W, Xing X, et al. Tumor-induced osteomalacia: An important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res*. 2012 Sep;27(9):1967-75. doi: 10.1002/jbmr.1642.
51. Colangelo L, Pepe J, Nieddu L, et al. Long-term bone mineral density changes after surgical cure of patients with tumor-induced osteomalacia. *Osteoporos Int*. 2020 Jul;31(7):1383-1387. doi: 10.1007/s00198-020-05369-1. Epub 2020 Mar 17.
52. Jiang Y, Li X, Huo L, et al. Consensus on clinical management of tumor-induced osteomalacia. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Apr 1;134(11):1264-1266. doi: 10.1097/CM9.0000000000001448.
53. Miller CB, Bergwitz C, Blau J, et al. Response of tumor-induced osteomalacia (TIO) to the FGFR inhibitor BGJ398. *JCO*. 2016;34(15_suppl):e22500-e22500. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e22500.
54. Huang QL, Feig DS, Blackstein ME. Development of tertiary hyperparathyroidism after phosphate supplementation in oncogenic osteomalacia. *J Endocrinol Invest*. 2000 Apr; 23(4):263-7. doi: 10.1007/BF03343720.
55. Rodriguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb;29(2):282-9. doi: 10.1093/ndt/gft400. Epub 2013 Oct 8.
56. Jan De Beur S, Miller P, Weber T, et al. OR13-1 Burosumab Improves the Biochemical, Skeletal, and Clinical Symptoms of Tumor-Induced Osteomalacia Syndrome. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(Supplement 1):OR13-1. doi: 10.1210/js.2019-OR13-1.
57. Федянин МЮ, Хмелькова ДН, Серебрянская ТС и др. Перспективы терапевтического воздействия на сигнальный путь FGFR. Успехи молекулярной онкологии. 2015;(2):027. [Fedyanin MYu, Khmelkova DN, Serebriyskaya TS, et al. Prospects of therapeutic action on FGFR signaling pathway. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii*. 2015;(2):027. (In Russ.)].
58. Fumarola C, Bozza N, Castelli R, et al. Expanding the Arsenal of FGFR Inhibitors: A Novel Chloroacetamide Derivative as a New Irreversible Agent With Anti-proliferative Activity Against FGFR1-Amplified Lung Cancer Cell Lines. *Front Oncol*. 2019 Mar 26;9:179. doi: 10.3389/fonc.2019.00179. eCollection 2019.
59. Jan De Beur SM, Minisola S, Xia W, et al. Global guidance for the recognition, diagnosis, and management of tumor induced osteomalacia. *J Intern Med*. 2023 Mar;293(3):309-328. doi: 10.1111/joim.13593. Epub 2022 Dec 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.08.2024/30.09.2024/03.10.2024

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.

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

Андряшкина Д.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

Демидова Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Саакян Ю.М. <https://orcid.org/0000-0002-0457-8921>

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

Трудный для лечения (difficult-to-treat) псориатический артрит. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом

Логинова Е.Ю.¹, Коротаева Т.В.¹, Губарь Е.Е.¹, Корсакова Ю.Л.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — охарактеризовать пациентов с трудным для лечения (difficult-to-treat, D2T) псориатическим артритом (ПсА) и оценить факторы риска его развития.

Материал и методы. В исследование включено 263 пациента с ПсА, получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) и наблюдавшихся ≥ 2 года в Общероссийском регистре больных ПсА. Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, регистрировались сопутствующие заболевания. Активность ПсА оценивали с помощью индекса DAPSA и критериев минимальной активности болезни.

Результаты и обсуждение. 152 (57,8%) пациента, получавшие 1 ГИБП/тсБПВП в течение 2 лет, достигли ремиссии/низкой активности болезни (НАБ) по DAPSA и расценивались как не имеющие D2T ПсА. Еще 111 (42,2%) пациентов сменили ≥ 2 ГИБП/тсБПВП в течение 2 лет, 71 (27%) из них достиг ремиссии/НАБ, а 40 (15,2%) больных, у которых сохранялась высокая или умеренная активность ПсА, соответствовали критериям D2T.

Проведен сравнительный анализ 40 (20 мужчин и 20 женщин) пациентов с D2T ПсА и 152 пациентов (78 мужчин и 74 женщины) с ПсА, не соответствовавших критериям D2T. Установлено, что пациенты с D2T ПсА имели значительно большую длительность ПсА ($p=0,017$), у них чаще встречались полиартрит ($p=0,014$), дактилит ($p=0,004$), энтезит ($p=0,001$), BSA $>10\%$ ($p=0,008$), онихолизис ($p=0,001$), HAQ $>0,5$ ($p=0,039$), депрессия ($p=0,007$) и повышенный уровень мочевой кислоты в крови ($p=0,023$).

Заключение. В реальной клинической практике D2T-вариант ПсА отмечается в 15% случаев. Резистентные к лечению пациенты с ПсА характеризуются большей длительностью ПсА, более распространенным тяжелым псориазом с онихолизисом, к моменту назначения ГИБП у них чаще выявляются полиартрит, дактилит, энтезит и функциональные нарушения, а также сопутствующая патология, в частности депрессия и гиперурикемия.

Ключевые слова: псориатический артрит; трудный для лечения псориатический артрит.

Контакты: Елена Юрьевна Логинова; eyloginova@mail.ru

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Насонов ЕЛ. Трудный для лечения (difficult-to-treat) псориатический артрит. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. Современная ревматология. 2024;18(5):16–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-16-21

Difficult-to-treat psoriatic arthritis.

Data from the All-Russian registry of patients with psoriatic arthritis

Loginova E.Yu.¹, Korotaeva T.V.¹, Gubar E.E.¹, Korsakova Yu.L.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to characterize patients with difficult-to-treat (D2T) psoriatic arthritis (PsA) and to assess risk factors for its development.

Material and methods. The study included 263 PsA patients treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) and followed up for ≥ 2 years in the All-Russian Registry of PsA Patients. All patients underwent a standard clinical and laboratory examination, and concomitant diseases were recorded. PsA activity was assessed using DAPSA index and minimal disease activity criteria.

Results and discussion. 152 (57.8%) patients who received 1 bDMARD/tsDMARD for 2 years achieved remission/low disease activity (LDA) according to DAPSA and were categorized as having non-D2T PsA. Other 111 (42.2%) patients switched ≥ 2 bDMARDs/tsDMARDs within 2 years, 71 (27%) of them achieved remission/LDS, and 40 (15.2%) patients who continued to have high or moderate PsA activity met the D2T criteria. A comparative analysis of 40 patients (20 men and 20 women) with D2T PsA and 152 patients (78 men and 74 women) with PsA who did not fulfil the D2T criteria was performed. It was found that patients with D2T PsA had a significantly longer duration of PsA ($p=0.017$), more frequent polyarthritis ($p=0.014$), dactylitis ($p=0.004$), enthesitis ($p=0.001$), BSA $>10\%$ ($p=0.008$), onycholysis ($p=0.001$), HAQ >0.5 ($p=0.039$), depression ($p=0.007$) and elevated blood uric acid levels ($p=0.023$).

Conclusion. In real-life clinical practice, the D2T variant of PsA is reported in 15% of cases. Treatment-resistant PsA patients are characterized by a longer duration of PsA, more widespread severe psoriasis with onycholysis and are more likely to have polyarthritis, dactylitis, enthesitis and functional disorders at the time of bDMARD prescription, as well as concomitant diseases, especially depression and hyperuricaemia.

Keywords: psoriatic arthritis; difficult-to-treat psoriatic arthritis.

Contact: Elena Yurievna Loginova; eyloginova@mail.ru

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Korsakova YuL, Nasonov EL. Difficult-to-treat psoriatic arthritis. Data from the All-Russian registry of patients with psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):16–21.

DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-16-21

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуно-воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое встречается более чем у трети больных псориазом. ПсА характеризуется многообразными скелетно-мышечными проявлениями (артрит, спондилит, дактилит, энтезит), поражением кожи и ногтей, которые могут сочетаться и оказывать негативное влияние на функциональные способности и качество жизни пациентов [1]. В 2021 г. экспертами GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) для наилучшего контроля заболевания было предложено считать основной целью терапии ПсА достижение ремиссии или максимально возможной низкой активности болезни (НАБ) во всех доменах [2]. Несмотря на значительные успехи в лечении ПсА, обобщенные данные регистров EuroSpA, DANBIO и CORRONA, как и результаты наблюдательных и клинических исследований, показывают, что ответа по ACR70 и минимальной активности болезни (МАБ) достигают лишь 20–30% больных ПсА после ≥ 6 мес лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [3–6]. У некоторых пациентов все еще наблюдается высокая активность и тяжелое течение заболевания, что может быть связано с многодоменностью ПсА, препятствующей общему хорошему контролю заболевания и обуславливающей необходимость коррекции терапии с учетом преобладающей симптоматики для уменьшения лекарственной устойчивости [7]. Этот клинический сценарий может соответствовать концепции трудного для лечения (difficult-to-treat, D2T) варианта ПсА.

Недавно группа экспертов EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) определила критерии D2T для пациентов с ревматоидным артритом (РА), которые могут быть использованы в клинической практике и для будущих исследований. D2T РА характеризуется сохранением симптомов болезни при неэффективности по крайней мере 2 ГИБП или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) с различным механизмом действия [8]. В 2022 г. F.M. Perrotta и соавт. [9] модифицировали эти критерии для пациентов с ПсА и с их помощью оценили клинические характеристики больных и потенциальные факторы риска развития D2T ПсА. В дальнейшем были определены условия, которые могут препятствовать достижению целей терапии ПсА: а) наличие коморбидной патологии, которая поддерживает воспаление (ожирение, метаболический синдром, жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, курение); б) наличие коморбидной патологии, усиливающей боль и инвалидизацию (фибромиалгия, депрессия, тревожность, остеоартрит); в) наличие перекрестных диагнозов; г) отсутствие значимых коморбидных заболеваний и перекрестных диагнозов, что предполагает наличие истинной резистентности к лечению [10].

Выявление специфических факторов, способствующих развитию D2T ПсА, может иметь важное значение для выбора терапевтических стратегий и индивидуального подхода к ведению пациентов, включающего как фармакологическую, так и нефармакологическую терапию [11].

Цель исследования — охарактеризовать пациентов с D2T ПсА и оценить факторы риска его развития.

Материал и методы. В исследование включено 263 пациента с ПсА, соответствовавших критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) [12], получавших ГИБП или тсБПВП в связи с неэффективностью синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) и наблюдавшихся в Общероссийском регистре больных ПсА в течение ≥ 2 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в регистре. Средний возраст больных составил $46,1 \pm 12,5$ года. 152 пациента (78 мужчин и 74 женщины) на протяжении всего наблюдения получали терапию 1 ГИБП/тсБПВП с хорошим эффектом; у 71 (37 мужчин и 34 женщины) проведена замена ≥ 2 ГИБП/тсБПВП и достигнута НАБ или ремиссия; у 40 (20 мужчин и 20 женщин) пациентов в течение 2 лет использовано ≥ 2 ГИБП/тсБПВП с различным механизмом действия, включая ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), или интерлейкина (иИЛ) 17, иИЛ12/23, иИЛ23, или Янус-киназ (иЯК), и у них сохранялись признаки активности заболевания, т. е. эти больные соответствовали критериям D2T, модифицированным для ПсА (табл. 1) [9].

Исходно и каждые 6 мес пациентам проводилось стандартное клиническое обследование для оценки активности ПсА. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, выраженность боли в суставах, активность заболевания, по мнению пациента (ОАЗП) и врача (ОАЗВ), с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм). Состояние энтезисов оценивали с помощью индекса LEI (Leeds Enthesitis Index) по данным исследования латерального надмыщелка плечевой кости, медиального мыщелка бедренной кости, места прикрепления ахиллова сухожилия. Помимо этого, исследовали место прикрепления подошвенной фасции к пяточной кости с двух сторон. Учитывали число пальцев с дактилитом (максимальный счет — 20), функциональный индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire), а также уровень СРБ (в мг/л) в сыворотке крови и СОЭ по Вестергрену (в мм/ч).

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Нормальным считали ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$, повышенным — $25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$, ожирением — ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$.

Площадь псориатического поражения кожи определяли по BSA (Body Surface Area, от 0 до 100%). При BSA $> 3\%$ вычисляли индекс активности и тяжести псориаза (Psoriasis

Таблица 1. Критерии D2T, модифицированные для ПсА
Table 1. D2T criteria modified for PsA

1. Лечение в соответствии с рекомендациями EULAR и/или GRAPPA и неэффективность ≥ 2 ГИБП/тсБПВП (с различным механизмом действия)^a после неудачной терапии сБПВП (если нет противопоказаний)^b
2. Признаки, указывающие на активное/прогрессирующее заболевание, определяемые как ≥ 1 из:
 - a. По меньшей мере умеренная активность заболевания (в соответствии с утвержденными комплексными показателями, включая число суставов, например DAPSA >14 или недостижение критериев МАБ)
 - b. Признаки (в том числе острофазовые показатели и данные визуализации), указывающие на активное заболевание (связанное с суставами или иное)
 - c. Быстрое рентгенологическое прогрессирование (с признаками активного заболевания или без них)^c
 - d. Хорошо контролируемое заболевание в соответствии с вышеуказанными стандартами при сохранении симптомов ПсА, ухудшающих качество жизни
3. Коррекция имеющейся симптоматики воспринимается ревматологом и/или пациентом как проблематичная

Все три критерия должны присутствовать при D2T ПсА

^aЕсли доступ к лечению не ограничен в силу социально-экономических факторов.

^bЕсли противопоказано лечение сБПВП, неэффективность ≥ 2 ГИБП/тсБПВП с различным механизмом действия является вполне приемлемой альтернативой.

^cБыстрое рентгенологическое прогрессирование: изменение оценки по модифицированной шкале Шарпа—ван дер Хейде ≥ 5 баллов за 1 год.

Activity and Severity Index, PASI, от 0 до 72 баллов). PASI <5 или BSA <5 соответствовал низкой, $5 \leq \text{PASI} \leq 10$ или $5 \leq \text{BSA} \leq 10$ — умеренной, PASI >10 или BSA >10 — высокой активности псориаза.

Активность ПсА определяли по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis). DAPSA = ЧБС + ЧПС + боль + ОАЗП + СРБ (в мг/дл) [13]. DAPSA >28 соответствовал высокой, от 15 до 28 — умеренной, от 5 до 14 — низкой активности, от 0 до 4 — ремиссии. Для оценки активности использовали также критерии МАБ: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , боль ≤ 15 мм, ОАЗП ≤ 20 мм, HAQ $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1 [14].

Эффективность терапии оценивали по достижению ремиссии или НАБ по DAPSA и МАБ (5 критериев из 7).

У всех больных регистрировали сопутствующие заболевания.

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием пакета программ Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). При этом рассчитывали частоту качественных признаков, средние значения количественных показателей (M) и их стандартное отклонение (SD). При отличии распределения количественного показателя от нормального рассчитывали медиану и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Сравнение групп по качественным параметрам проводили с использованием двустороннего z-критерия и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемых частот <5). Межгрупповые сравнения по количественным показателям выполняли с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни, анализ динамики количественных данных проводили с применением критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По данным Общероссийского регистра больных ПсА, больше половины пациентов (57,8%) ответили на первый ГИБП, и у них сохранялась ремиссия/НАБ по DAPSA или МАБ в течение ≥ 2 лет наблюдения. Четверть больных (27%) достигли целей терапии на фоне использования ≥ 2 ГИБП/тсБПВП. Лишь 15,2% больных ПсА были резистентны к проводимой терапии ≥ 2 ГИБП/тсБПВП на протяжении всего наблюдения.

Во время последнего визита проведено сравнение по основным клиническим показателям групп пациентов, имевших ($n=40$) и не имевших ($n=152$) D2T ПсА (табл. 2).

Пациенты с D2T ПсА имели значимо большую длительность ПсА ($p=0,017$), у них значимо чаще выявлялись полиартрит ($p=0,014$), дактилит ($p=0,004$), энтезит (0,001), большая площадь поражения кожи псориазом (BSA $>10\%$; $p=0,008$), тяжелое псориатическое поражение ногтей в виде онихолизиса ($p=0,001$), умеренные функциональные нарушения по HAQ ($p=0,039$), депрессия ($p=0,007$) и повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в крови ($p=0,023$). При D2T ПсА несколько чаще, чем при его отсутствии, встречались метаболический синдром (10 и 4,7%) и неалкогольное поражение печени (10 и 6% соответственно), однако эти различия были статистически не значимы. Длительность псориаза, активность по DAPSA и ИМТ также существенно не различались.

Неблагоприятными прогностическими факторами, ассоциированными с D2T ПсА, являются большая длительность ПсА, наличие полиартрита, дактилита, энтезита, онихолизиса, депрессии и функциональных нарушений к моменту назначения ГИБП.

Приводим клиническое наблюдение D2T-варианта ПсА.

Клиническое наблюдение

Пациентка Г., 32 лет, наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 2018 г. с диагнозом: псориатический спондилит, HLA-B27-ассоциированный, двусторонний сакроилит II стадии, эрозивный полиартрит III рентгенологической стадии с явлениями остеолита в суставах кистей и стоп, дактилит стоп и кистей, множественный энтезит, высокая активность (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI — 4,4, DAPSA — 70), функциональная недостаточность II. Псориаз бляшечный, распространенная форма, прогрессирующая стадия. PASI — 21. Псориатическая ониходистрофия стоп. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3, нестабильность артериального давления. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Недостаточность кровообращения 0. Ожирение 2-й степени (ИМТ — 35,35 кг/м²).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов, имевших и не имевших D2T PsA (n=192)
Table 2. Comparative characteristics of patients with and without D2T PsA (n=192)

Показатель	Пациенты, не имевшие D2T PsA (n=152)	Пациенты, имевшие D2T PsA (n=40)	p
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,1 [23,9; 29,9]	26,5 [22,8; 30,9]	> 0,05
Длительность псориаза, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	214 [130; 318]	256 [187; 348]	> 0,05
Длительность PsA, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	118,0 [83,5; 185,5]	157,0 [102,5; 199,5]	0,017
DAPSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,3 [12,8; 37,7]	23,7 [17,1; 44,2]	> 0,05
Периферический полиартрит, n (%)	29 (19,1)	15 (37,5)	0,014
Дактилит, n (%)	13 (8,6)	10 (25)	0,004
Энтезит, n (%)	9 (5,9)	12 (30)	0,001
BSA >10, n (%)	24 (16)	14 (35)	0,008
Онихолизис, n (%)	7 (4,7)	11 (27,5)	0,001
Депрессия, n (%)	1 (0,7)	3 (7,5)	0,007
Умеренные функциональные нарушения по HAQ, n (%)	52 (34,7)	21 (52,5)	0,039
Повышенный уровень МК, n (%)	14 (9,3)	9 (22,5)	0,023
Метаболический синдром, n (%)	7 (4,7)	4 (10)	> 0,05
Неалкогольное поражение печени (гепатоз), n (%)	9 (6)	4 (10)	> 0,05

Предъявляла жалобы на боль и скованность в шейном и грудном отделах позвоночника, боль и припухлость в мелких суставах кистей и стоп, коленных, правом локтевом суставе с ограничением движений, утреннюю скованность в течение часа.



Рис. 1. Полиартрит суставов кистей и стоп, дактилит стоп
Fig. 1. Polyarthritides of the hands and feet joints, feet dactylitis



Рис. 2. Распространенный бляшечный псориаз тяжелого течения
Fig. 2. Disseminated plaque psoriasis, severe course

Страдает псориазом с 2007 г., заболевание возникло после родов. PsA и спондилит дебютировали в 2013 г. с артрита коленных суставов, мелких суставов кистей и стоп. По месту жительства получала терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (нимесулид до 400 мг/сут, эторикоксиб 90 мг/сут), бетаметазоном 1 раз в месяц до 2016 г., когда развился синдром Иценко–Кушинга. В 2018 г. назначены сБПВП: метотрексат 15–20 мг/нед (на фоне его длительного приема появились тошнота и головокружение, эффект был недостаточный) и лефлуномид 20 мг/сут без эффекта.

В связи с сохраняющейся высокой активностью и неэффективностью сБПВП к лечению добавлены ГИБП. Первым препаратом был иФНОα адалимумаб (Хумира) 40 мг/2 нед, который пациентка получала нерегулярно с 04.2018 по 06.2020, при этом эффекта не наблюдалось. Вторым иФНОα был цертолизумаб пэгол (Симзия) 400 мг/4 нед – терапия этим препаратом проводилась с 09.09.2020 по 04.2022, получен хороший эффект в отношении суставов, однако псориаз лечению не поддавался. В дальнейшем отмечалось постепенное ускользание эффекта, и через год, с октября 2021 г., развилось обострение артрита, спондилита и псориаза. При обследовании в мае 2022 г.: BSA – 14%, PASI – 18%. BASDAI – 4, DAPSA – 60, прогрессирование рентгенологических изменений в суставах и позвоночнике (рис. 1–4).

В мае 2022 г. выполнено однократное введение иИЛ17A/F иксекизумаба (Талс) 160 мг. Лечение не продолжено по месту жительства в связи с отсутствием препарата. С июня 2022 г. переведена на иИЛ23 гуселькумаб (Тремфья) 100 мг/4 нед, затем 100 мг каждые 8 нед. Отмечала кратковременное улучшение, но эффект был недостаточным, особенно в отношении суставов. С августа 2022 г. – обострение артрита и псориаза: BASDAI – 4,4, DAPSA – 70, BSA – 18%, PASI – 21. С 20.01.2023 проведена смена ГИБП на иИЛ17A секукинумаб (Козэнтикс)

300 мг. После 5 мес постоянной терапии в сентябре 2023 г. наблюдалось постепенное ускользание эффекта с последующим обострением артрита и псориаза в декабре того же года.

При обследовании в НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2024 г. установлена высокая активность заболевания: BASDAI – 4,6, DAPSA – 31,2, BSA – 16%, PASI – 19,6. В биоптате слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки были выявлены отложения амилоида. Пациентка переведена на терапию третьим иФНОα – голимумабом.

В представленном клиническом наблюдении у пациентки с ПсА, несмотря на постоянную терапию, отмечены неэффективность сБПВП и 4 ГИБП различного механизма действия: 2 иФНОα, иИЛ23 и иИЛ17, высокая активность заболевания, рентгенологическое прогрессирование в суставах стоп и кистей с развитием остеолитов, вторичный амилоидоз. Причинами безуспешного лечения у данной больной могут быть плохая приверженность лечению (несоблюдение режима введения ГИБП), повышение ИМТ (ожирение), различное действие ГИБП на клинические проявления ПсА (недостаточный эффект иИЛ в отношении суставов или иФНОα в отношении псориаза), а также, возможно, наличие истинной резистентности к лечению.

Обсуждение. Проблема резистентности к терапии и трудных для лечения вариантов заболевания впервые в нашей стране была поднята при РА [15, 16]. В 2021 г. группой экспертов EULAR было дано определение и предложены критерии D2T при РА [8]. В дальнейшем критерии D2T были модифицированы для пациентов с ПсА [9] и дополнены условиями, при которых лечение воспринимается ревматологом и/или пациентом как проблематичное, в основном из-за наличия коморбидных заболеваний, перекрестных диагнозов или истинной резистентности к лечению [10].

В исследовании F.M. Perrotta и соавт. [9], в котором из 106 больных ПсА 36 (33,9%) соответствовали критериям D2T, сравнивались исходные демографические данные и характеристики заболевания у потенциальных пациентов с D2T ПсА и без D2T. Было выявлено множество факторов, способствующих развитию D2T ПсА. Это значительно более высокие показатели BSA, HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index), ОАЗП, боли, а также более низкий процент пациентов, достигших приемлемого для себя состояния (Patient Acceptable Symptom State, PASS), что свидетельствует о более высоком бремени заболевания. Были обнаружены также и другие важные факторы: наличие фибромиалгии, более высокий ИМТ и сопутствующие заболевания, связанные с риском развития D2T.

В нашем исследовании пациенты с D2T ПсА тоже характеризовались тяжелым псориазом кожи и ногтей, полиартритом, наличием дактилита и энтезита, ограничением функциональных способностей. Из сопутствующих заболеваний отмечались депрессия и гиперурикемия, которая ранее не упоминалась как фактор риска D2T. ИМТ, напротив, значимо не различался, возможно, из-за малочисленности группы больных.

Кроме того, как в нашей работе, так и в исследовании F.M. Perrotta и соавт. [17], у пациентов с D2T ПсА были выявлены большая длительность заболевания и значительное время от установления диагноза до первого назначения ГИБП/тсБПВП, что подтверждает ключевую роль раннего



Рис. 3. Рентгенограммы кистей (а) и стоп (б): эрозивный артрит суставов кистей и стоп с остеолитом
Fig. 3. X-ray images of the hands (a) and feet (b): erosive arthritis of the joints of the hands and feet with osteolysis



Рис. 4. Рентгенограмма таза. Двусторонний сакроилиит II стадии по классификации Kellgren, двусторонний коксит 2-2 по BASRI-hip
Fig. 4. Pelvic X-ray. Bilateral sacroiliitis stage II according to Kellgren classification, bilateral coxitis 2-2 according to Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI-hip)

лечения, так называемого окна возможностей, которое должно привести к лучшим результатам.

В связи с многодоменностью ПсА и различной эффективностью ГИБП в отношении артрита, спондилита и псориаза у рефрактерных пациентов, которые не достигают ремиссии во всех клинических областях при монотерапии ГИБП, возможными вариантами лечения являются, или двойная таргетная антицитокиновая терапия, например чередование иИЛ17 (секукинумаб), иИЛ23 (гуселькумаб) [18], или комбинация ГИБП с пероральными низкомолекулярным таргетным препаратом – иЯК [19], или последовательное назначение ГИБП и тсБПВП у пациентов, достигших МАБ/НАБ при сохранении остаточной активности болезни или обострении в некоторых доменах после применения иФНОα [20].

Заключение. Пациенты с D2T ПсА по сравнению с пациентами, отвечающими на терапию, характеризуются большей длительностью ПсА, распространенным тяжелым псориазом с онихолизисом, наличием полиартрита, дактилита, энтезита и функциональных нарушений к моменту назначения ГИБП, а также наличием сопутствующей патологии, в част-

ности депрессии и гиперурикемии. Выявление специфических факторов, способствующих развитию резистентности у пациентов с ПсА, может иметь важное значение для разработки

терапевтических стратегий и индивидуального подхода к ведению больных, который может включать как фармакологическую, так и нефармакологическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9; 376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMra1505557.
- Coates LC and the GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug;18(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0. Epub 2022 Jun 27.
- Smolen JS, Siebert S, Korotaeva TV, et al. Effectiveness of IL-12/23 inhibition (ustekinumab) versus tumour necrosis factor inhibition in psoriatic arthritis: observational PsABio study results. *Ann Rheum Dis*. 2021 Nov; 80(11):1419-1428. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220263. Epub 2021 Jun 23.
- Brahe CH, Ørnbjerg LM, Jacobsson L, et al. Retention and response rates in 14 261 PsA patients starting TNF inhibitor treatment—results from 12 countries in EuroSpA. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jul 1;59(7):1640-1650. doi: 10.1093/rheumatology/kez427.
- Glintborg B, Østergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum*. 2013 May;65(5):1213-23. doi: 10.1002/art.37876.
- Mease PJ, Karki C, Liu M, et al. Discontinuation and switching patterns of tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) in TNFi-naïve and TNFi-experienced patients with psoriatic arthritis: an observational study from the US-based Corrona registry. *RMD Open*. 2019 Apr 24;5(1):e000880. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000880. eCollection 2019.
- Haddad A, Gazitt T, Feldhamer I, et al. Treatment persistence of biologics among patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jan 29;23(1):44. doi: 10.1186/s13075-021-02417-x.
- Nagy G, Roodenrijs 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.
- Perrotta FM, Sciffignano S, Ciccio F, Lubrano E. Clinical Characteristics of Potential “Difficult-to-treat” Patients with Psoriatic Arthritis: A Retrospective Analysis of a Longitudinal Cohort. *Rheumatol Ther*. 2022 Aug; 9(4):1193-1201. doi: 10.1007/s40744-022-00461-w. Epub 2022 May 25.
- Fagni F, Motta F, Schett G, Selmi C. Difficult-to-treat psoriatic arthritis: a conceptual approach. *Arthritis Rheumatol*. 2024 May; 76(5):670-674. doi: 10.1002/art.42780. Epub 2024 Jan 24.
- Perrotta FM, Sciffignano S, Benfaremo D, et al. New insights in physical therapy and rehabilitation in psoriatic arthritis: a review. *Rheumatol Ther*. 2021 Jun;8(2):639-649. doi: 10.1007/s40744-021-00298-9. Epub 2021 Mar 12.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al; CASPAR Study Group. 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.
- Schoels M, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016 May; 75(5):811-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507. Epub 2015 Aug 12.
- Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053.
- 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: problems of remission and resistance to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263-271. (In Russ.)].
- 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
- Gladman DD. Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 May;38(2): 373-86. doi: 10.1016/j.rdc.2012.05.005. Epub 2012 Jun 29.
- Simon D, Fagni F, Schett G. Sequential interleukin-17/interleukin-23 inhibition in treatment-refractory psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Aug 11;81(9):1334-1336. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222415.
- Sundanum S, Gorman A, Veale D, et al. Dual immunomodulatory therapies in psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*. May 2022;81 (Suppl 1). doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2294
- Lubrano E, Sciffignano S, Perrotta FM. Sequencing of Biologic and Target Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Psoriatic Arthritis: Are we Ready to Redefine the Treatment Strategy? A Perspective. *Rheumatol Ther*. 2023 Apr;10(2):301-306. doi: 10.1007/s40744-022-00514-0. Epub 2022 Dec 10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
09.05.2024/19.07.2024/23.07.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме №1021051503111-9.

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

The article was prepared within the framework of the state assignment on the topic № 1021051503111-9.

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

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

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

Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>

Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

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

Сравнительный анализ частоты коморбидной патологии при псориатическом артрите с поражением позвоночника и других вариантах аксиального спондилоартрита. Данные госпитальной когорты

Янушоните А.А., Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю.,
Урумова М.М., Димитрева А.Е., Глухова С.И.

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

Цель исследования — сравнить частоту коморбидной патологии при псориатическом артрите с поражением позвоночника (аксПсА) и при других вариантах (ДВ) аксиального спондилоартрита (аксСпА).

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов, из них 30 с аксПсА (15 мужчин и 15 женщин, средний возраст — $49,1 \pm 10,4$ года, длительность болезни — $12,6 \pm 6,9$ года) и 30 с ДВ аксСпА (16 мужчин и 14 женщин, средний возраст — $42,9 \pm 9,7$ года, длительность болезни — $16,30 \pm 8,3$ года). Всем пациентам проводили стандартное ревматологическое обследование. Диагноз коморбидных заболеваний подтвержден по кодам МКБ-10. Для оценки сопутствующей патологии использовались кумулятивный индекс заболеваний (CIRS), индекс коморбидности Чарлсона (CCI), взвешенный функциональный индекс коморбидности (w-FCI).

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ двух групп выявил, что больные аксПсА были старше, чем пациенты с ДВ аксСпА ($p < 0,05$). Дебют боли в спине до 40 лет при аксПсА наблюдался в 60% случаев, при ДВ аксСпА — в 86,7% ($p < 0,05$). Ограничение подвижности позвоночника и тазобедренных суставов при аксПсА было менее выраженным, чем при ДВ аксСпА. Медиана боковых наклонов составляла соответственно 12,3 [10; 15] и 9,5 [8; 11] см, теста Шобера — 4,2 [3; 5] и 3,0 [2; 4] см, расстояния между лодыжками — 95,9 [86; 102] и 83,0 [75; 100] см ($p < 0,05$). У пациентов с аксПсА по сравнению с пациентами с ДВ аксСпА чаще наблюдались периферический артрит: в 27 (90%) и 11 (36,7%) случаев соответственно ($p < 0,05$) и более высокие лабораторные показатели активности: медиана СОЭ — 31,9 [10; 38] и 20,4 [5; 14] мм/ч, СРБ — 20,5 [2,8; 20,7] и 13,6 [0,9; 12,0] мг/л соответственно ($p < 0,05$). В группах аксПсА и ДВ аксСпА болезни системы кровообращения выявлены у 50 и 50% больных, метаболические нарушения — у 76,6 и 76,6%, заболевания желудочно-кишечного тракта — у 46,7 и 70%. При аксПсА ожирение встречалось чаще, чем при ДВ аксСпА, — у 40 и у 16,7% пациентов соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. В обеих группах отмечена высокая частота коморбидной патологии, преимущественно кардиоваскулярных и метаболических заболеваний. Эти данные следует учитывать при выборе терапии, а также при оптимизации существующих алгоритмов лечения.

Ключевые слова: аксиальный псориатический артрит; аксиальный спондилоартрит; коморбидность; индекс коморбидности.

Контакты: Аделе Альгисовна Янушоните; adelia.yanushonite@gmail.com

Для ссылки: Янушоните АА, Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Урумова ММ, Димитрева АЕ, Глухова СИ. Сравнительный анализ частоты коморбидной патологии при псориатическом артрите с поражением позвоночника и других вариантах аксиального спондилоартрита. Данные госпитальной когорты. Современная ревматология. 2024;18(5):22–30.

DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-22-30

Comparative analysis of the frequency of comorbid diseases in axial psoriatic arthritis and other variants of axial spondyloarthritis. Data from a hospital cohort

Yanushonite A.A., Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V., Gubar E.E., Loginova E.Yu.,
Urumova M.M., Dimitreva A.E., Glukhova S.I.

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

Objective: to compare the frequency of comorbid diseases in axial psoriatic arthritis (axSpA) and in other variants (OV) of axial spondyloarthritis (axSpA).

Material and methods. We studied 60 patients, 30 with axPsA (15 men and 15 women, mean age — 49.1 ± 10.4 years, disease duration — 12.6 ± 6.9 years) and 30 with OV axSpA (16 men and 14 women, mean age — 42.9 ± 9.7 years, disease duration — 16.30 ± 8.3 years). All patients underwent a standard rheumatological examination. The diagnosis of comorbid diseases was confirmed using ICD-10 codes. The Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), Charlson comorbidity index (CCI) and the weighted version of Functional Comorbidity Index (w-FCI) were used to assess comorbidity.

Results and discussion. Comparative analysis of the two groups revealed that axPsA patients were older than OV axSpA patients ($p < 0.05$). Occurrence of back pain before the age of 40 was observed in 60% of axPsA cases, compared to 86.7% in OV axSpA ($p < 0.05$). The limitation of spinal and hip mobility was less severe in axPsA than in OV axSpA. The median side flexion was 12.3 [10; 15] and 9.5 [8; 11] cm, the Schober test was 4.2 [3; 5] and 3.0 [2; 4] cm and intermalleolar distance was 95.9 [86; 102] and 83.0 [75; 100] cm, respectively ($p < 0.05$). Patients with axPsA were more likely to have peripheral arthritis compared to patients with OV axSpA: 27 (90%) and 11 (36.7%) cases, respectively ($p < 0.05$) and higher laboratory indices of activity: median ESR, 31.9 [10; 38] and 20.4 [5; 14] mm/h, and CRP, 20.5 [2.8; 20.7] and 13.6 [0.9; 12.0] mg/L, respectively ($p < 0.05$). In the axPsA and OV axSpA groups, circulatory system diseases were found in 50 and 50% of patients, metabolic disorders in 76.6 and 76.6%, and gastrointestinal diseases in 46.7 and 70 %. Obesity was more common in axPsA than in OV axSpA – in 40 and 16.7% of patients, respectively ($p < 0.05$).

Conclusion. A high frequency of comorbidities, mainly cardiovascular and metabolic diseases, was found in both groups. These data should be considered in the choice of therapy and optimization of existing treatment algorithms.

Keywords: axial psoriatic arthritis; axial spondyloarthritis; comorbidity; comorbidity index.

Contact: Adele Algisovna Yanushonite; adela.yanushonite@gmail.com

For reference: Yanushonite AA, Korsakova YuL, Korotaeva TV, Gubar EE, Loginova EYu, Urumova MM, Dimitreva AE, Glukhova SI. Comparative analysis of the frequency of comorbid diseases in axial psoriatic arthritis and other variants of axial spondyloarthritis. Data from a hospital cohort. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):22–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-22-30

Спондилоартриты (СПА) — хронические иммуновоспалительные заболевания, сопровождающиеся поражением осевого скелета (крестцово-подвздошных сочленений, позвоночника), периферических суставов (артрит) околосуставных структур (энтезит, дактилит), других органов (увейт, воспалительные заболевания кишечника, псориаз), имеющие сходные визуализационные и иммуногенетические характеристики [1, 2]. Согласно современной классификации, выделяют аксиальный (аксСПА) и периферический СПА [3, 4]. Центральными заболеваниями группы СПА являются анкилозирующий спондилит и псориатический артрит (ПСА). При СПА отмечается высокая распространенность коморбидных заболеваний, главным образом сердечно-сосудистых (ССЗ) и метаболических, различных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), остеопороза и поражения глаз, психических расстройств, включая депрессию [5].

По последним данным, коморбидная патология при СПА влияет на активность и функциональные возможности пациентов, выбор терапии, уменьшает вероятность достижения ремиссии/низкой активности заболевания, участвует в формировании фармакорезистентности, а также повышает риск смертности больных по сравнению с общей популяцией. Кроме того, более чем у 60% пациентов с ПСА имеется сочетание коморбидных заболеваний, что влияет на прогноз в целом [6, 7]. По данным Общероссийского регистра больных ПСА (анализ проведен у 614 больных с различными клиническими фенотипами заболевания), в 48% случаев была выявлена различная сопутствующая патология, 61,6% из этих больных имели сочетание ≥ 2 коморбидных заболеваний. Болезни системы кровообращения отмечались у 77% пациентов, эндокринные и метаболические нарушения — более чем у 50%, заболевания ЖКТ — у 20,9%. Таким образом, данные как зарубежных, так и отечественных авторов сопоставимы [6, 8]. Хотя при ПСА наблюдаются главным образом внеаксиальные изменения (артрит, дактилит, энтезит), у 35–75% пациентов определяется вовлечение аксиальных структур [9]. Ранее было показано, что наличие спондилита ухудшает течение ПСА, заболевание характеризуется более высокой активностью периферического артрита, тяжелым псориазом, чаще выявляются эрозии суставов, вплоть до формирования мутилирующей формы, хуже параметры качества жизни.

В последнее время активно изучается аксиальный ПСА (аксПСА), в том числе в сравнении с другими вариантами (ДВ) аксСПА [10]. Имеются единичные публикации о сравнительных когортных исследованиях, в которых рассматривались клинические особенности таких пациентов. В работах зарубежных и отечественных авторов выявлен ряд различий между этими заболеваниями: при аксПСА HLA-B27 встречается реже, чем при ДВ аксСПА, аксПСА развивается в более старшем возрасте, при ДВ аксСПА преобладают лица мужского пола. У пациентов с ДВ аксСПА хуже были показатели активности заболевания, имелось более выраженное ограничение подвижности позвоночника, чаще использовались генно-инженерные биологические препараты [11, 12]. Однако сравнительное изучение коморбидной патологии при аксПСА и ДВ аксСПА практически не проводилось.

Под термином «коморбидность» в настоящее время понимают наличие, помимо основного, ≥ 1 сопутствующих синдромов или заболеваний, патогенетически связанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента независимо от активности каждого из них [13]. В то же время понятие «мультиморбидность» подразумевает сосуществование у пациента ≥ 2 хронических заболеваний без выделения основной и сопутствующей патологии. Таким образом, в концепции мультиморбидности пациент занимает центральное место, и все заболевания рассматриваются как равнозначные и взаимодействующие друг с другом. А в концепции коморбидности лечение в первую очередь ориентировано на подавление активности основного заболевания [14]. Изучение коморбидной патологии может способствовать разработке персонифицированного подхода к лечению пациентов, страдающих СПА.

Цель исследования — сравнительный анализ частоты коморбидной патологии у пациентов с аксПСА и ДВ аксСПА в госпитальной когорте.

Материал и методы. В исследование отобрано 60 больных, которые были распределены в две группы. В 1-ю группу вошло 30 пациентов с аксПСА (15 мужчин и 15 женщин, средний возраст — $49,1 \pm 10,4$ года, длительность аксПСА — $12,6 \pm 6,9$ года), соответствовавших критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) [15] и имевших поражение позвоночника. Во 2-ю группу включено 30 пациентов с ДВ аксСПА (16 мужчин и 14 женщин, средний возраст —

42,9±9,7 года, длительность аксСпА — 16,30±8,3 года), которые отвечали критериям аксСпА ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) 2009 г. [3]. Все пациенты после подписания информированного согласия были госпитализированы в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2022 г. Отбор пациентов в исследование проводился на основании кодов МКБ-10 для аксПсА (M07.2) и для ДВ аксСпА (M45 и M46.8).

Всем больным проводили стандартное ревматологическое обследование: определяли число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов, наличие воспалительной боли в спине (ВБС) по критериям ASAS [16], энтезита по индексам LEI (Leeds Enthesitis Index) и MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), ограничение подвижности позвоночника по BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), активность спондилита по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). BASDAI ≥4 соответствовал высокой активности заболевания, BASDAI <4 — низкой. Выполняли стандартный общий и биохимический анализы крови, оценивали СОЭ (в мм/ч), уровень СРБ (в мг/л), мочевой кислоты (МК, в ммоль/л) и общего холестерина (ОХ, в ммоль/л). Гиперурикемия регистрировалась при уровне МК >360 мкмоль/л, гиперхолестеринемия — при уровне ОХ >5,0 ммоль/л. Всем пациентам выполняли рентгенографию таза в прямой проекции, рентгенологически достоверным (р-д) считали двусторонний сакроилиит (СИ) ≥II стадии или односторонний СИ ≥III стадии по Kellgren [17]. У 14 пациентов с аксПсА и у 10 с ДВ аксСпА проведена рентгенография шейного отдела позвоночника (ШОП), при этом определяли число больных с синдесмофитами (в %). Активный спондилит выявляли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника: он имелся у 29 пациентов с аксПсА и у 28 с ДВ аксСпА. Рентгенография кистей и стоп проведена у 24 и 18 больных соответственно; оценивали наличие эрозий, ≥5 эрозий считали множественными.

Коморбидную патологию учитывали по данным медицинской документации и анамнеза пациента, а также по заключениям смежных специалистов. Диагноз коморбидных заболеваний был подтвержден смежными специалистами в соответствии с кодами по МКБ-10: заболевания системы кровообращения — I00–I99; заболевания органов пищеварения — K00–K93, B15–B19; болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, не связанные с аксПсА и ДВ аксСпА, — M00–M99; болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ — E00–E90; болезни мочеполовой системы — N00–N99. Проведен анализ частоты и структуры этих заболеваний. Для оценки сопутствующей патологии применяли кумулятивный индекс заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [18], индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI) [19], взвешенный функциональный индекс коморбидности (weighted version of the Functional Comorbidity Index, w-FCI) [20].

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Для описания качественных данных использовали абсолютную и относительную частоты (в %), количественных данных — среднее (М) и стандартное отклонение (σ) или медиану и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]) в случае параметров, распределение которых отличалось от нормального. Сравнение групп осуществляли с помощью t-критерия

Стьюдента. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни. Анализ качественных показателей проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Клинико-инструментальная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. В двух группах не выявлено значимых различий по полу. Средний возраст при аксПсА оказался выше, чем при ДВ аксСпА ($p < 0,05$). ВБС с одинаковой частотой наблюдалась в обеих группах, при этом дебют ВБС в возрасте до 40 лет в группе ДВ аксСпА отмечался значимо чаще, чем в группе аксПсА: у 86,7 и 60% пациентов соответственно. Значения BASDAI в обеих группах существенно не различались и составляли в среднем $5,6 \pm 1,4$ при аксПсА и $5,4 \pm 1,4$ при ДВ аксСпА ($p = 0,49$).

При оценке объема движений в позвоночнике и тазобедренных суставах оказалось, что у больных аксПсА ограничение подвижности было менее выраженным по сравнению с ДВ аксСпА по ряду показателей, включая боковые наклоны туловища, тест Шобера, расстояние между лодыжками ($p < 0,05$). У больных аксПсА чаще наблюдался периферический артрит, было выявлено большее ЧБС и ЧПС ($p < 0,05$), а также более высокие СОЭ и уровень СРБ ($p < 0,05$).

При сравнении данных визуализационных обследований выявлены следующие различия: р-д СИ наблюдался у 60% пациентов с аксПсА и у 80% ДВ аксСпА ($p < 0,05$). Синдесмофиты в ШОП чаще выявлялись при аксПсА ($n = 7$, 50%), чем при ДВ аксСпА ($n = 1$, 10%). Активный спондилит обнаружен у половины пациентов с аксПсА и ДВ аксСпА. Множественные эрозии в суставах кистей и стоп при аксПсА встречались значимо чаще, чем при ДВ аксСпА: в 58,3 и в 22,2% случаев соответственно (см. табл. 1).

Структура коморбидной патологии при аксПсА и ДВ аксСпА, включая внескелетные проявления СпА у госпитальной когорты больных

У большинства пациентов в обеих группах выявлены различные коморбидные заболевания. Отсутствие коморбидной патологии зафиксировано только у 2 (6,7%) пациентов с ДВ аксСпА (у 1 мужчины и 1 женщины с высокой активностью спондилита по BASDAI, возраст которых составил 27 и 30 лет). У всех 30 пациентов с аксПсА имелось хотя бы 1 коморбидное заболевание.

Болезни системы кровообращения (I11.9–I70) были выявлены у 15 (50%) пациентов с аксПсА и у 15 (50%) с ДВ аксСпА. В большинстве случаев в обеих группах имелась артериальная гипертензия — АГ (I11.9), которая обнаружена у 15 (50%) пациентов с аксПсА и у 13 (43,3%) с ДВ аксСпА. При аксПсА ишемическая болезнь сердца — ИБС (стенокардия; I20.8) наблюдалась у 2 (6,6%) больных. Кроме того, диагностированы другие ССЗ: атеросклероз брюшного отдела аорты (I70) — у 1 (3,3%); стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий (I65) — у 2 (6,6%); нарушение ритма сердца — НРС (I49) — у 2 (6,6%); перикардит (I30.9) — у 1 (3,3%); хроническая сердечная недостаточность — у 1 (3,3%). При ДВ аксСпА стенокардия также отмечалась в 2 (6,6%) случаях; атеросклероз брюшного отдела аорты — в 2 (6,6%); стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий (I65) — в 1 (3,3%); НРС — в 3 (9,9%); приобретенный порок сердца (I51.9) — в 1 (3,3%) (рис. 1).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

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

Показатель	1-я группа, (аксПсА, n=30)	2-я группа, (ДВ аксСпА, n=30)	p
Пол, n (%): мужчины женщины	15 (50) 15 (50)	16 (53) 14 (47)	0,86
Курение, n (%)	7 (23,3)	2 (6,7)	0,06
Возраст, годы, М±σ	49,1±10,4	42,9±9,7	0,02
Длительность заболевания, годы, М±σ	12,6±6,9	16,3±8,3	0,06
Дебют боли в спине до 40 лет, n (%)	18 (60,0)	26 (86,7)	0,02
Боковые наклоны туловища, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]: вправо влево	n=27 12,6 [11; 17] 12,3 [10; 15]	n=26 9,5 [8; 11] 9,5 [8; 11]	0,02
Расстояние козелок-стена, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	n=23 12,4 [11; 13]	n=24 13,4 [11; 15]	0,54
Дыхательные экскурсии, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	n=26 3,2 [2; 4]	n=28 3,0 [2; 4]	0,71
Тест Шобера, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	n=28 4,2 [3; 5]	n=28 3,0 [2; 4]	0,01
Ротация в шейном отделе позвоночника, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]: вправо влево	n=27 58,1 [45; 70] 58,3 [45; 70]	n=27 57,5 [40; 75] 56,9 [35; 75]	0,91 0,82
Расстояние между лодыжками, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	n=25 95,9 [86; 102]	n=27 83,0 [75; 100]	0,02
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [4,4; 6,2]	5,4 [4,7; 6,2]	0,56
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,4 [4; 14]	3,8 [1; 6]	<0,01
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,3 [2; 7]	1,7 [0; 2]	<0,01
Наличие периферического артрита, n (%)	27 (90)	11 (36,7)	<0,01
Наличие энтезита при осмотре, n (%)	27 (90)	25 (83,3)	0,4
Р-д СИ, n (%)	18 (60)	24 (80)	0,05
Синдесмофиты в ШОП, n (%)	7 из 14 (50)	1 из 10 (10)	0,07
Активный спондилит по данным МРТ, n (%)	14 из 29 (48,3)	15 из 28 (53,6)	0,6
Множественные эрозии суставов кистей и стоп по данным рентгенографии, n (%)	14 из 24 (58,3)	4 из 18 (22,2)	<0,01
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31,9 [10; 38]	20,4 [5; 14]	<0,01
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,5 [2,8; 20,7]	13,6 [0,9; 12,0]	<0,01

Заболевания ЖКТ (K29-K86, V19.8) при аксПсА наблюдались у 14 (46,7%), а при ДВ аксСпА — у 21 (70%) пациента (p=0,06). При аксПсА у 9 (30%) больных выявлен хронический гастрит (K29); у 8 (26,7%) — неалкогольная жировая болезнь печени — НЖБП (гепатоз, стеатогепатоз, фиброз; K76); у 1 (3,3%) — хронический гепатит смешанной этиологии (K71.5) с фиброзом печени F3 по шкале METAVIR; у 1 (3,3%) — синдром раздраженного кишечника; у 1 (3,3%) — хронический панкреатит (K86.1); 1 больной перенес резекцию желудка (рис. 2). При ДВ аксСпА хронический гастрит имелся

у 13 (43,3%) пациентов; НЖБП — у 8 (26,7%); неспецифический язвенный колит (K51) — у 3 (10%); хронический неинфекционный энтероколит (K52) — у 3 (10%); синдром раздраженного кишечника (K58) — у 1 (3,3%); хронический геморрой (K64) — у 3 (10%); хронический запор (K59) — у 1 (3,3%); см. рис. 2).

Заболевания эндокринной системы, метаболические нарушения выявлены у 7 (23,3%) пациентов с аксПсА и у 5 (16,7%) с ДВ аксСпА. В группе аксПсА у 5 (16,7%) больных диагностирован сахарный диабет (СД) 2-го типа (E11.9); у 1 — (3,3%)

узловой зоб (E04.2); у 1 (3,3%) — многоузловой зоб (E89.0). В группе ДВ акс-СПА СД 2-го типа выявлен в 3 (10%) случаях; узловой зоб — в 1 (3,3%); многоузловой зоб — в 1 (3,3%); гипотиреоз (E03) — в 1 (3,3%); синдром Иценко—Кушинга (E24) — в 1 (3,3%); климактерический синдром (N95.1) — в 1 (3,3%). По 23 (76,6%) пациента в каждой группе имели метаболические нарушения. У некоторых больных отмечено сочетание ≥ 2 метаболических нарушений. Однако ожирение (E66) при аксПсА встречалось статистически значимо чаще ($n=12$, 40%), чем при ДВ аксСПА ($n=5$, 16,7%), $p<0,05$. Гиперурикемия (E79) обнаружена у 12 (40%) пациентов с аксПсА и у 10 (33,3%) с ДВ аксСПА, гиперхолестеринемия (E78) — соответственно у 17 (56,6%) и 18 (60%) больных, статистически значимых различий между группами не выявлено (рис 3, 4).

Заболевания нервной системы зарегистрированы у 7 (23,3%) пациентов с аксПсА и у 2 (6,6%) с ДВ аксСПА. При аксПсА у 3 (10%) больных диагностирована полиневропатия (G62); у 2 (6,6%) — цереброваскулярная болезнь (G46.8); у 2 (6,6%) — мигрень (G43.0); у 1 (3,3%) — фибромиалгия (M79.8); у 1 (3,3%) — инсульт в анамнезе (I69); у 1 (3,3%) — обморок (синкопе; R55). В группе ДВ аксСПА у 1 (3,3%) больного зарегистрирована полиневропатия и у 1 (3,3%) — фибромиалгия.

Заболевания мочеполовой системы наблюдались у 5 (16,6%) пациентов с аксПсА и у 7 (23,3%) с ДВ аксСПА. У 3 (10%) больных аксПсА выявлена мочекаменная болезнь — МКБ (N20); у 2 (6,6%) — тубулоинтерстициальный нефрит, вызванный лекарственными средствами (N14.0); зарегистрировано по 1 (3,3%) пациенту с хронической болезнью почек (N18), нефроптозом и кистами почек (N28.1). В группе ДВ аксСПА у 4 (13,3%) пациентов отмечена МКБ, у 1 (3,3%) — тубулоинтерстициальный нефрит, вызванный лекарственными средствами, у 2 (6,6%) — хронический простатит (N41.1) и у 2 (6,6%) — хронический пиелонефрит (N11).

Заболевания глаз обнаружены у 7 (23,3%) пациентов с аксПсА и у 4 (13,3%) с ДВ аксСПА, в том числе увеит (H20) — у 3 (10%) и у 2 (6,6%) больных соответственно. Кроме того, при аксПсА были выявлены гиперметропия слабой степени (H52.0) у 4 (13,3%) больных, катаракта (H26) у 2 (6,6%), пингвекула сетчатки (H35) у 1 (3,3%) и ангиопатия сетчатки у 1 (3,3%). При ДВ аксСПА катаракта имела у 1 (3,3%) пациента, ангиопатия сетчатки — у 3 (10%), кератоконъюнктивит (H19.8) — у 2 (6,6%).

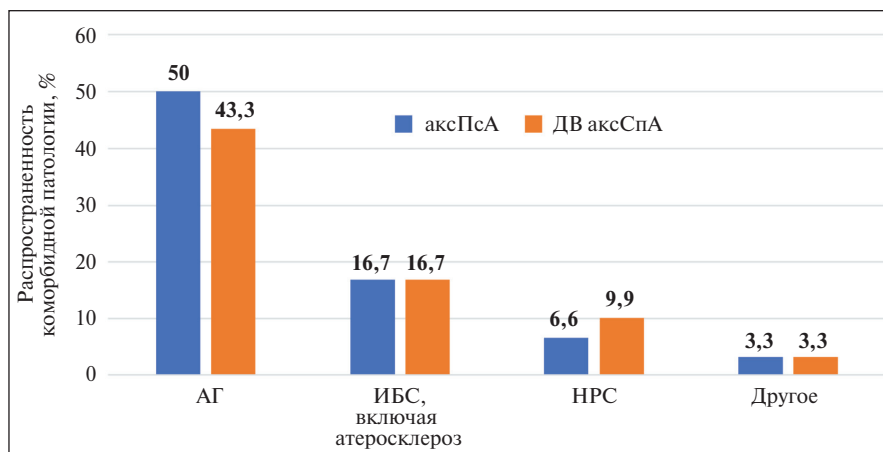


Рис. 1. Структура ССЗ ($p>0,05$ для всех сравнений)

Fig. 1. Structure of cardiovascular diseases ($p>0.05$)

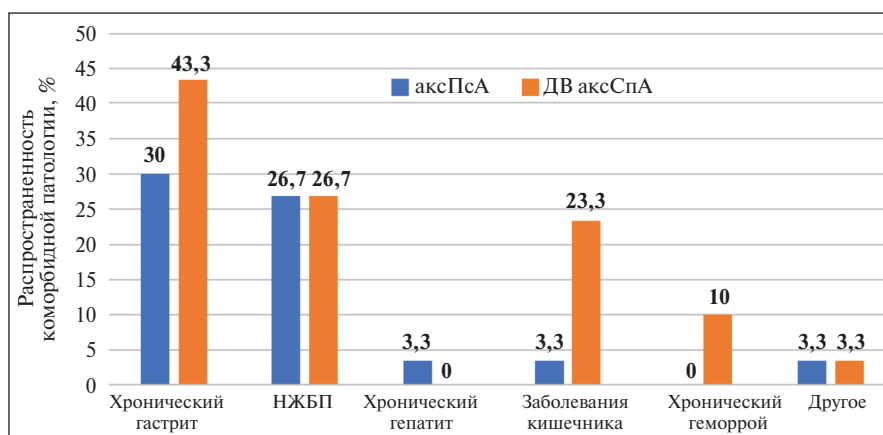


Рис. 2. Структура заболеваний ЖКТ ($p>0,05$ для всех сравнений)

Fig. 2. Structure of gastrointestinal diseases ($p>0.05$)

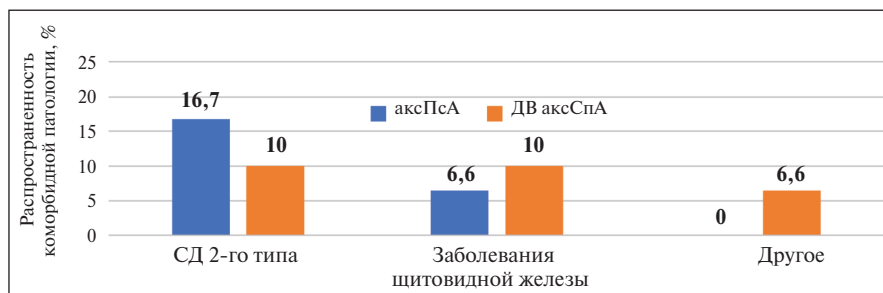


Рис. 3. Структура заболеваний эндокринной системы ($p>0,05$ для всех сравнений)

Fig. 3. Structure of diseases of the endocrine system ($p>0.05$)

Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, не связанные с аксПсА, обнаружены у 5 (16,7%) пациентов с аксПсА и у 3 (10%) с ДВ аксСПА (рис. 5), дегенеративные заболевания позвоночника (дорсопатия, остеохондроз — M42.1) — соответственно у 5 (16,7%) и 2 (6,6%). Кроме того, у 1 (3,3%) пациента с ДВ аксСПА наблюдалось состояние после хирургического лечения компрессионных переломов грудных позвонков (S22).

В единичных случаях были диагностированы следующие заболевания. При аксПсА латентная туберкулезная инфекция выявлена у 3 (10%) пациентов; анемия (D50) — у 2 (6,6%);

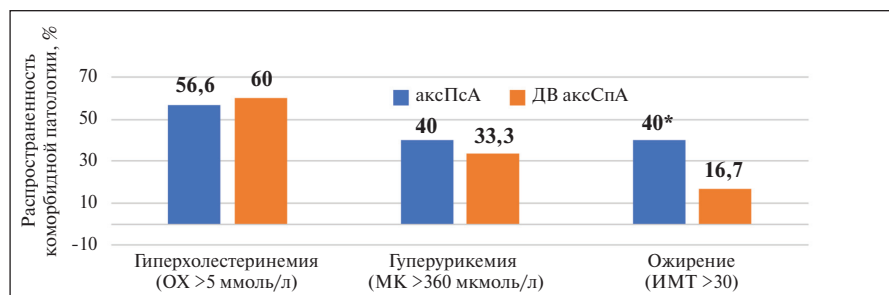


Рис. 4. Структура метаболических нарушений. * – $p < 0,05$. ИМТ – индекс массы тела
Fig. 4. Structure of metabolic disorders. * – $p < 0,05$. ИМТ – body mass index

зарегистрировано по 1 (3,3%) пациенту с варикозной болезнью вен нижних конечностей, хроническим вирусным гепатитом С – ХВГС (В18.2), хроническим фарингитом (J31.2), тревожным расстройством (F41.8), атипичным невусом (d22.7), другими доброкачественными новообразованиями кожи, в том числе мягкой фибромой, дерматофибромами (D23), ксерозом кожи (L85.3); эндопротезирование тазобедренных суставов выполнено (Z96) у 1 пациента. При ДВ аксСпА хронический бронхит (J42) имелся у 3 (10%) больных; тревожные расстройства, включая депрессию (F41.8, F32) – также у 3 (10%); анемия (D50) – у 2 (6,6%), выявлено по 1 (3,3%) случаю латентной туберкулезной инфекции, варикозной болезни вен нижних конечностей, афтозного стоматита (K12), аденомы обеих околоушных желез (D11.0), себорейного дерматита (L21), фиксированной эритемы

(L27.1); эндопротезирование тазобедренных суставов (Z96) проведено у 1 (3,3%) больного.

В обеих группах наиболее часто встречались болезни системы кровообращения, ЖКТ, а также метаболические нарушения, включая ожирение, гиперурикемию и гиперхолестеринемия (см. рис. 1–5). Ожирение статистически значимо чаще имелось у больных аксПсА. У 3 (10%) пациентов с ДВ аксСпА были выявлены воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в то время как в группе аксПсА этой патологии

не было. Частота обнаружения увеита значимо не различалась в двух группах. Депрессия имелась у 1 (3,3%) пациента с аксПсА ($p=0,29$) и у 3 (10%) с ДВ аксСпА. Хронический бронхит наблюдался у 3 пациентов с ДВ аксСпА и не выявлен в группе аксПсА.

Оценка индексов коморбидности

Индексы коморбидности у пациентов с аксПсА и ДВ аксСпА статистически значимо не различались (табл. 2, 3). Медиана общего счета CIRS у больных аксПсА составляла 5,3 [3; 7], а у больных ДВ аксСпА – 5,0 [3; 7] ($p=0,6$). Несколько более высокие показатели CCI, наблюдавшиеся при аксПсА, могут отражать более низкую 10-летнюю выживаемость больных.

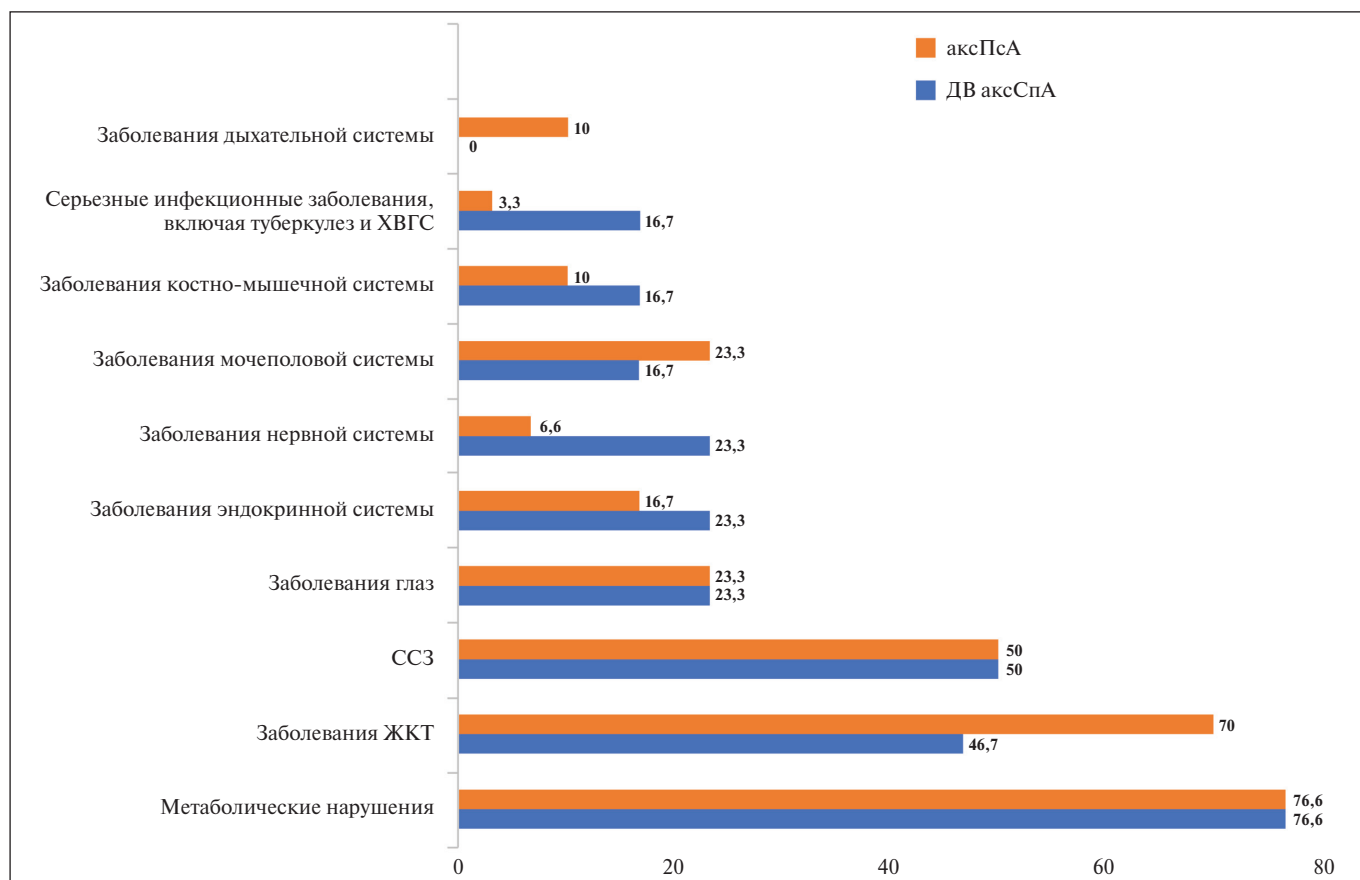


Рис. 5. Структура сопутствующих заболеваний, % ($p > 0,05$ для всех сравнений)
Fig. 5. Structure of concomitant diseases, % ($p > 0,05$)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. FCI, баллы
Table 2. Functional Comorbidity Index, scores

Группа пациентов	1	2	3	FCI 4	5	7	8
1-я (аксПсА), n (%)	5 (16,7)	8 (26,7)	5 (16,7)	7 (23,3)	3 (10,0)	1 (3,3)	1 (3,3)
2-я (ДВ аксСпА), n (%)	6 (20,0)	6 (20,0)	10 (3,3)	3 (10,0)	5 (16,7)	0	0
Всего, n	11	14	15	10	8	1	1

Примечание. Здесь и в табл. 3: $p > 0,05$.

Обсуждение. В нашем исследовании впервые был проведен сравнительный анализ коморбидной патологии у пациентов с аксПсА и ДВ аксСпА с использованием различных индексов коморбидности.

Данные о клинико-инструментальных различиях аксПсА и ДВ аксСпА, полученные в сравнительных когортных исследованиях, нашли подтверждение и в нашей работе [11, 12]. Так, дебют боли в спине в возрасте до 40 лет наблюдался у 60% пациентов с аксПсА и у 86,7% с ДВ аксСпА, р-д СИ — соответственно у 60 и 82,6%. Следует также подчеркнуть, что при ДВ аксСпА в сравнении с аксПсА отмечались более выраженные нарушения функции позвоночника, тогда как аксПсА был связан с более тяжелым периферическим артритом и более высокими лабораторными показателями активности.

При сравнении структуры коморбидной патологии в двух группах также были выявлены различия. Хотя средний возраст пациентов с ДВ аксСпА не превышал 55 лет, более 90% из них имели хотя бы 1 коморбидное заболевание. Ранее считалось, что ДВ аксСпА характеризуются более низкой частотой коморбидных заболеваний, учитывая молодой возраст больных [21]. Однако сегодня появляется все больше данных, которые свидетельствуют об обратном. Так, в исследовании COMOSPA была оценена распространенность сопутствующих заболеваний и факторов риска у 3000 больных СпА в 22 странах [22]. Наиболее часто у них выявлялись остеопороз (13,4%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (10,4%). Однако в данном исследовании распространенность ССЗ при СпА была не выше, чем в общей популяции. По данным нашего анализа госпитальной когорты, у 50% больных в обеих группах имелись ССЗ, наиболее часто — АГ (более 90%). ССЗ во многих случаях сочетались с метаболическими нарушениями, такими как ожирение, гиперурикемия, дислипидемия. При аксПсА ожирение встречалось статистически значимо чаще, чем при ДВ аксСпА. В то же время при ДВ аксСпА чаще, чем при аксПсА, выявлялись заболевания ЖКТ (хронический гастрит, ВЗК) и мочеполовой системы. Наши данные сопоставимы с результатами, полученными другими авторами. В частности, А.М. Kegola и соавт. [23] показали, что ССЗ являются одной из ведущих причин смерти при СпА, увеличивая ее риск в 1,4 раза по сравнению с общей популяцией. У больных ПсА риск смерти от ССЗ не отличался от популяционного, несмотря на более высокую их распространенность, однако смертность от ССЗ у пациентов в возрасте 55 лет оказалась значимо выше, чем в популяции. Ряд авторов отмечает важность выявления сопутствующих заболеваний для улучшения результатов лечения и увеличения продолжительности жизни

Таблица 3. CCI, баллы
Table 3. Charlson Comorbidity Index, scores

Группа пациентов	0	1	CCI 2	3	4
1-я (аксПсА), n (%)	14 (46,7)	7 (23,3)	5 (16,7)	3 (10,0)	1 (3,3)
2-я (ДВ акс-СпА), n (%)	21 (70,0)	7 (23,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	0
Всего, n	35	14	6	4	1

пациентов. Так, в датской когорте пациентов с ПсА коморбидная патология сопровождалась более высокой исходной активностью заболевания, короткой выживаемостью терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α и недостаточным клиническим ответом на лечение [24]. По данным последних рекомендаций GRAPPA и ASAS-EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), лечение пациентов с аксСпА, в том числе ПсА, должно быть индивидуальным. При выборе терапии необходимо учитывать не только признаки и симптомы основного заболевания (аксиальные, периферические, внескелетные), но и коморбидную патологию, а также психосоциальные факторы. Кроме того, наличие сопутствующих болезней, таких как фибромиалгия, депрессия или остеоартрит, связано с более высокой активностью основного заболевания, а также с худшими результатами лечения и выживаемости терапии [25, 26].

В настоящей работе мы впервые проанализировали влияние коморбидной патологии на выживаемость и функциональные возможности пациентов с помощью нескольких индексов коморбидности. Сравнительный анализ данных опросника w-FCI показал, что у подавляющего большинства пациентов с аксПсА (56,6%) и ДВ аксСпА (60%) коморбидная патология оказывает значимое влияние на функциональный статус (счет опросника ≥ 3 балла [20]), что является крайне важным с точки зрения трудоспособности и потенциальной инвалидизации пациентов.

Заключение. Полученные нами данные демонстрируют, что как при аксПсА, так и при ДВ аксСпА имеется высокая частота коморбидной патологии, в частности ССЗ и метаболических нарушений. Ограничением нашей работы являлось небольшое число пациентов госпитальной когорты, главным образом с ДВ аксСпА, у которых наблюдается преимущественно высокая активность заболевания. Несмотря на это, очевидна необходимость раннего выявления различной сопутствующей патологии, в первую очередь ССЗ, и применения оптимальной терапии у мультиморбидных пациентов с аксСпА. Решение этой задачи позволит улучшить персонализированный подход к противоревматической терапии и оптимизировать существующие алгоритмы лечения. Требуется продолжение исследования на большей когорте больных аксПсА и ДВ аксСпА с разными вариантами активности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 437 с. [Nasonov EL, editor. Russian clinical recommendations. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 437 p.]
2. Navarro-Compan V, Sepriano A, El-Zorkany B, et al. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec;80(12):1511-1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221035
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645
5. Molty A, Dougados M. Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Jun;32(3):390-400. doi:10.1016/j.berh.2018.09.002
6. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ и др. Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориазическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориазическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):275-281. [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, et al. The prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis patients, data from Russian register. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(3):275-281. (In Russ.)].
7. Bosch P, Zhao SS, Nikiphorou E. The association between comorbidities and disease activity in spondyloarthritis – A narrative review. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Sep;37(3):101857. doi: 10.1016/j.berh.2023.101857
8. Cacete JD, Tasende JAP, Laserna FJR, et al. The Impact of Comorbidity on Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Jun;7(2):237-257. doi: 10.1007/s40744-020-00202-x
9. Poddubnyy D, Baraliakos X, van den Bosch F, et al. Axial Involvement in Psoriatic Arthritis cohort (AXIS): the protocol of a joint project of the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) and the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Dec 18;13:1759720X211057975. doi:10.1177/1759720X211057975
10. Zeidler HK. Psoriatic Spondylitis: A Disease Manifestation in Debate: Evidences to Know for the Clinical Rheumatologist. *J Clin Rheumatol*. 2022 Jan 1;28(1):38-43. doi: 10.1097/RHU.0000000000001815
11. Feld J, Ye JY, Chandran V, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 1;59(6):1340-1346. doi:10.1093/rheumatology/kez457
12. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ и др. Оценка возможности применения критериев аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита для диагностики поражения позвоночника при псориазическом артрите. Научно-практическая ревматология. 2023;61(4):493-500. [Gubar EE, Korotaeva TV, Korsakova YuL, et al. Evaluation of the possibility of axial psoriatic arthritis patients meet classification criteria for axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(4):493-500. (In Russ.)].
13. Harrison C, Fortin M, van den Akker M, et al. Comorbidity versus multimorbidity: Why it matters. *J Multimorb Comorb*. 2021 Mar 2;11:2633556521993993. doi: 10.1177/2633556521993993.
14. Radner H, Yoshida K, Smolen JS, et al. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Apr;10(4):252-6. doi: 10.1038/nrrheum.2013.212
15. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al.; CASPAR Study Group. 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
16. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501
17. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
18. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968 May;16(5):622-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x
19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
20. Kabbord AD, van Eijk M, van Dingenen L, et al. Reliability and usability of a weighted version of the Functional Comorbidity Index. *Clin Interv Aging*. 2019 Feb 11;14:289-299. doi: 10.2147/CIA.S185112
21. Gratacys J. Extra-articular manifestations and complications of ankylosing spondylitis. *Reumatol Clin*. 2005 Jun;1(1):25-31. doi: 10.1016/S1699-258X(05)72709-1
22. Molty A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1016-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208174
23. Kerola AM, Kazemi A, Rollefstad S, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a nationwide registry study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 28;61(12):4656-4666. doi: 10.1093/rheumatology/keac210
24. Ballegaard C, Højgaard P, Dreyer L, et al. Impact of Comorbidities on Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy in Psoriatic Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Apr;70(4):592-599. doi: 10.1002/acr.23333
25. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
26. Campanholo CB, Maharaj AB, Corp N, et al. Management of Psoriatic Arthritis in Patients With Comorbidities: An Updated Literature Review Informing the 2021 GRAPPA Treatment Recommendations. *J Rheumatol*. 2023 Mar;50(3):426-432. doi: 10.3899/jrheum.220310

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.05.2024/22.07.2024/26.07.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 1021051503111-9 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клиничко-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 based on the comparative results of the study of prognostic (including molecular biological, molecular genetic, clinical and visualization) factors of disease progression and patients' quality of life”.

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

Янушоните А.А. <https://orcid.org/0009-0007-0425-4365>

Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

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

Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>

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

Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

Димитрева А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-7353-4087>

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

Фармакоэкономический анализ терапии ритуксимабом и белимумабом больных системной красной волчанкой

Герасимова Д.А.¹, Гонтаренко В.А.¹, Герасимова Е.В.², Захарова О.В.¹,
Лобутева Л.А.¹, Попкова Т.В.², Лиля А.М.^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Прогрессирующее течение системной красной волчанки (СКВ) с высокой активностью и тяжелым поражением внутренних органов требует назначения высокотратных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — ритуксимаба (РТМ) и белимумаба (БЛМ), — сравнительная клинико-экономическая эффективность которых недостаточно изучена.

Цель работы — оценить клинико-экономическую эффективность терапии РТМ и БЛМ у пациентов с СКВ.

Материал и методы. В исследование включено 50 пациентов с СКВ, которые были разделены на две группы, получавшие в течение 12 мес терапию РТМ (1-я группа, n=25) или БЛМ (2-я группа, n=25). Клинико-экономический анализ проводился методом «затраты-эффективность» с использованием модели затрат на достижение ответа на терапию (Cost Per Responder, CPR). За ответ на терапию принималось клинически значимое улучшение по SLEDAI-2K ($\Delta \geq 4$). При проведении анализа учитывались прямые и непрямые затраты.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии наблюдалось снижение активности СКВ с уменьшением медианы SLEDAI-2K в 1-й группе с 12 [10,5; 18] до 8 [4; 10], а во 2-й — с 10 [8; 14,5] до 4 [2; 4] ($p < 0,001$ в обоих случаях). Клинически значимое улучшение было отмечено у 56% пациентов 1-й группы и у 72% 2-й группы. Особенности режима дозирования БЛМ обусловили более высокую (в 1,7 раза) сумму общих затрат, чем при использовании РТМ. По значению CPR РТМ продемонстрировал большую выгоду от применения (в 1,3 раза), чем БЛМ (954 тыс. руб. против 1,25 млн руб.). Коэффициент приростной экономической эффективности (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) составил 1,4 млн руб., что не превышает значение порога готовности платить для отечественного пациента.

Заключение. При сравнении терапии БЛМ и РТМ больных СКВ в реальной клинической практике была продемонстрирована большая клинико-экономическая эффективность для РТМ. Терапия БЛМ идентифицирована как «затратно-эффективная».

Ключевые слова: клинико-экономический анализ; системная красная волчанка; белимумаб; ритуксимаб; анализ «затраты-эффективность».

Контакты: Дарья Александровна Герасимова; gerasimova_d_a@staff.sechenov.ru

Для ссылки: Герасимова ДА, Гонтаренко ВА, Герасимова ЕВ, Захарова ОВ, Лобутева ЛА, Попкова ТВ, Лиля АМ. Фармакоэкономический анализ терапии ритуксимабом и белимумабом больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2024;18(5):31–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-31-37

Pharmacoeconomic analysis of rituximab and belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus

Gerasimova D.A.¹, Gontarenko V.A.¹, Gerasimova E.V.², Zakharova O.V.¹,
Lobuteva L.A.¹, Popkova T.V.², Lila A.M.^{2,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The progressive course of systemic lupus erythematosus (SLE) with high activity and severe internal organs involvement requires the prescription of expensive biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs), rituximab (RTM) and belimumab (BLM), whose comparative clinical and economic efficacy has not been adequately studied.

Objective: to evaluate the clinical and economic efficacy of RTM and BLM therapy in patients with SLE.

Material and methods. The study included 50 SLE patients who were divided into two groups and received RTM (group 1, n=25) or BLM (group 2, n=25) therapy for 12 months. The clinical and economic analysis was performed with the cost-effectiveness method using the cost-per-responder (CPR) model. A clinically significant improvement in SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index modified 2K; $\Delta \geq 4$) was considered a response to therapy. Direct and indirect costs were considered in the analysis.

Results and discussion. Against a background of therapy, there was a decrease in SLE activity with a decrease in median SLEDAI-2K in group 1 from 12 [10.5; 18] to 8 [4; 10] and in group 2 from 10 [8; 14.5] to 4 [2; 4] ($p < 0.001$ in both cases). A clinically significant improvement was observed in 56% of patients in group 1 and 72% of patients in group 2. The peculiarities of the BLM dosing regimen caused higher (1.7 times) total costs than in the case of RTM. According to the CPR value, RTM showed a greater benefit (1.3 times) than BLM (954 thousand rubles versus 1.25 million rubles). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was 1.4 million rubles, which does not exceed the threshold of willingness to pay for a domestic patient.

Conclusion. When comparing BLM and RTM therapy for SLE patients in real-life clinical practice, greater clinical and economic efficiency was demonstrated for RTM. BLM therapy was found to be "cost-effective".

Keywords: clinical and economic analysis; systemic lupus erythematosus; belimumab; rituximab; cost-effectiveness analysis.

Contact: Daria Alexandrovna Gerasimova; gerasimova_d_a@staff.sechenov.ru

For reference: Gerasimova DA, Gontarenko VA, Gerasimova EV, Zakharchova OV, Lobuteva LA, Popkova TV, Lila AM. Pharmacoeconomic analysis of rituximab and belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):31–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-31-37

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание с широким спектром клинических проявлений и гетерогенным течением, что существенно затрудняет его раннюю диагностику и проведение терапии [1].

Распространенность заболевания варьируется от 4 до 250 случаев на 100 тыс. в зависимости от этнической и половой принадлежности [2, 3]. СКВ может дебютировать во всех возрастных группах, однако пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст (20–40 лет) [4, 5].

Соотношение между количеством больных женского и мужского пола составляет от 9:1 до 15:1 в разных возрастных группах [6]. Большинство больных СКВ — молодые женщины репродуктивного возраста [7]. СКВ обуславливает увеличение показателей неблагоприятных исходов беременности и материнской смертности по сравнению со здоровыми женщинами [6, 8].

При СКВ отмечается высокая частота развития волчаночного нефрита (60%), антифосфолипидного синдрома — АФС (20–30%), ишемического инсульта (3–20%), эндокардита (10%), атеросклероза (1,8%), васкулита (<1%) [9, 10]. Тяжелое течение заболевания и наличие большого числа осложнений приводят к резкому снижению качества жизни, потере трудоспособности, инвалидизации в раннем возрасте и сокращению продолжительности жизни пациентов [5]. Показатель смертности (standardized mortality ratio, SMR) для СКВ составляет 1,9–4,6 балла [11, 12].

Для увеличения выживаемости и снижения уровня неблагоприятных исходов пациентам с СКВ необходимо назначение высокоэффективной фармакотерапии. В настоящее время для лечения СКВ применяются глюкокортикоиды, аминохинолиновые препараты и иммуносупрессанты. При высокой активности заболевания, особенно при развитии толерантности к стандартным методам лечения, назначаются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включая ингибитор фактора активации В-лимфоцитов (BLyS) белимумаб (БЛМ) [5, 11], относящийся к лигандам семейства фактора некроза опухоли, и анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ) [13].

БЛМ — первый ГИБП, разработанный непосредственно для лечения СКВ. Его применение при СКВ одобрено российскими, а также большинством зарубежных государственных органов, регулирующих обращение лекарств, и включено в рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [14, 15]. РТМ при СКВ применяется «off-label» (в случаях, когда другие препараты не позволяют достичь ответа на терапию) или для лечения рефрактерного волчаночного нефрита [15, 16].

Вместе с тем вопросы сравнительной эффективности БЛМ и РТМ при лечении СКВ раскрыты недостаточно. Это обусловлено, с одной стороны, небольшим числом исследований клинической эффективности РТМ при СКВ [16], а с другой — возможным синергизмом и потенцированием действия лекарственных препаратов (ЛП) [17, 18]. Так как БЛМ и РТМ являются высокочастотными ЛП, помимо их клинического эффекта, необходимо учитывать и экономические аспекты их применения, что и определило необходимость проведения данного исследования.

Цель работы — оценить клинико-экономическую эффективность терапии РТМ и БЛМ у пациентов с СКВ средней и высокой степени активности.

Материал и методы. В исследование включено 50 пациентов с диагнозом СКВ по критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) / ACR (American College of Rheumatology). У этих пациентов индекс SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K) был ≥ 6 , что соответствовало средней и высокой степени активности заболевания [19, 20], ранее они не получали ГИБП и во время исследования (12 мес) прошли полный курс лечения РТМ¹ (1-я группа, n=25) или БЛМ² (2-я группа, n=25).

Пациенты в двух группах были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, частоте АФС и медико-социальным показателям (табл. 1). Индекс SLEDAI-2K и частота синдрома Шегрена в группе РТМ были выше, чем в группе БЛМ ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Клинико-экономический анализ проводился методом «затраты-эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis, CEA),

¹Ацеллбия (ЗАО «БИОКАД», Россия).

²Бенлиста (GlaxoSmithKline Manufacturing, S.p.A., Италия).

Таблица 1. Характеристика больных СКВ
Table 1. Characteristics of SLE patients

Показатель	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)
Пол, женщины/мужчины, n	21/4	17/8
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	36 [30; 44]	34 [24,3; 38,8]
ИМТ, кг/м ² , Me Me [25-й; 75-й перцентили]	22,9 [20,7; 24,9]	22,5 [20,6; 24,3]
Длительность СКВ, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	76,5 [45; 205,5]	73,5 [41; 165,5]
SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [10,5; 18]	10 [8; 14,5]
Синдром Шегрена, n (%)	11 (44)	3 (12)
АФС, n (%)	4 (16)	4 (16)
Наличие инвалидности, n (%)	22 (88)	21 (84)
Социальный статус (работают или учатся/ не работают), n	12/13	10/15
Иногородные пациенты, n (%)	19 (76)	22 (88)

определялись коэффициент «затраты-эффективность» (Cost-Effectiveness Ratio, CER) и коэффициент приростной экономической эффективности (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) [21]. Анализ CEA осуществлялся в соответствии с моделью затрат на достижение ответа на терапию (Cost Per Responder, CPR), коэффициент CER рассчитывался как отношение стоимости терапии к проценту ответивших на терапию пациентов [22]. За ответ на терапию принималось клинически значимое улучшение по SLEDAI-2K (уменьшение индекса на ≥ 4 пункта по сравнению с исходным значением [16, 23]) на фоне 12 мес терапии.

При проведении анализа учитывались прямые и непрямые затраты. Прямые затраты на лечение пациентов рассчитывались на основании трех статей расходов: на фармакотерапию, на медицинские услуги и на содержание пациента в медицинской организации (затраты на койко-день). К непрямым затратам были отнесены экономические потери государства

вследствие выплат по больничным листам (БЛ) и уменьшение производительности пациентов в период временной нетрудоспособности.

Расчет затрат на фармакотерапию проводился на основе предельных отпускных цен (ПОЦ), представленных в Государственном реестре (grls.rosminzdrav.ru, декабрь 2023 г.), инструкций по медицинскому применению исследуемых ЛП и стандарта специализированной медицинской помощи больным с СКВ в условиях стационара [24] (табл. 2).

Расчет затрат на проведение врачебных манипуляций, в том числе на введение ЛП, и пребывание пациентов на больничной койке проводился на основании данных тарифных соглашений фонда ОМС и прейскуранта ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» [25, 26]. Непрямые затраты на выплаты по БЛ рассчитывались по формуле:

$$\text{Cost (БЛ)} = (I_{t-1} + I_{t-2}) / 730 \times 80\% \times \Sigma \text{нбл},$$

где I_{t-1} — средний месячный доход на душу населения в прошлом году (по данным Росстата, в 2023 г. он составил 50 265 руб. [27]); I_{t-2} — средний месячный доход на душу населения в позапрошлом году (в 2022 г. — 45 272 руб. [28]); $\Sigma \text{нбл}$ — суммарное число дней отсутствия пациента на рабочем месте.

Потери государства от уменьшения производительности пациентов вследствие потери трудоспособности были рассчитаны по формуле:

$$\text{Cost (state loses)} = \text{ВВП} / \text{ТР} / n_p \times \Sigma \text{нбл},$$

где ВВП — валовой внутренний продукт России (в 2023 г. — 171 041 млрд руб. [29]); ТР — общая численность трудовых ресурсов (в 2023 г. — 91,63 млн человек [30]); n_p — число рабочих дней (в 2023 г. — 247 дней [31]).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для проверки достоверности при сравнении групп использовали непараметрический критерий знаков (sign test). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. После 12 мес терапии в обеих группах больных было выявлено статистически значимое снижение SLEDAI-2K (табл. 3).

Таблица 2. Расчетная стоимость терапии ГИБП
Table 2. Estimated costs of bDMARD therapy

Группа пациентов	Доза, фасовка	ПОЦ, руб.	Цена 1 мг, руб.	Средняя курсовая доза, режим дозирования	Количество мг в год	Стоимость терапии в год, руб. без НДС с НДС	
1-я (РТМ)	100 мг/10 мл (2 флакона)	15 260	76,3	1500 мг*, 1 раз в 6 мес	3000	228 900	251 790
	300 мг/30 мл (1 флакон)	22 890					
	500 мг/50 мл (1 флакон)	38 150					
2-я (БЛМ)	120 мг (1 флакон)	6375	53,1	550 мг** (10 мг/кг в дни лечения 0, 14 и 28, затем каждые 4 нед)	7700	409 062	449 968
	400 мг (1 флакон)	21 250					

*Медиана дозы, назначенной пациентам в исследовании.

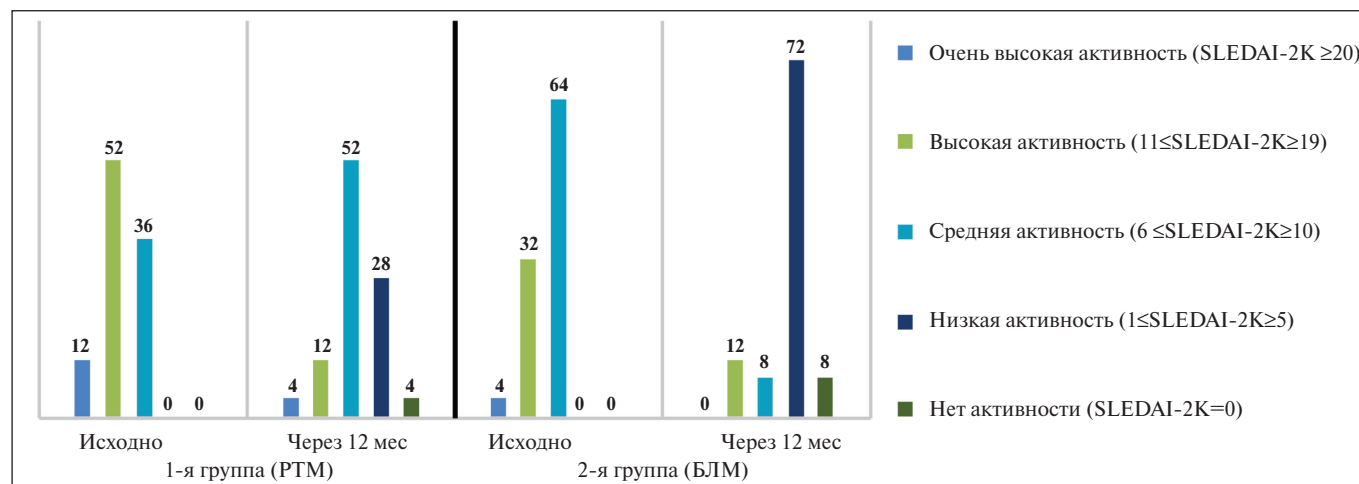
**Медиана массы тела пациентов во 2-й группе составила 55 кг.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Как при включении в исследование, так и после 12 мес терапии медиана SLEDAI-2K в группе БЛМ оказалась ниже, чем в группе РТМ ($p=0,01$), однако динамика индекса (Δ SLEDAI-2K) в двух группах была сопоставима ($p>0,05$).

Таблица 3. Изменения SLEDAI-2K у пациентов с СКВ, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 3. SLEDAI-2K changes in SLE patients, Me [25th; 75th percentiles]

Группа пациентов	SLEDAI-2K исходно	SLEDAI-2K через 12 мес	Δ SLEDAI-2K	p
1-я (РТМ)	12 [9; 16]	8 [4; 10]	4 [2; 10]	<0,001
2-я (БЛМ)	10 [8; 14,5]	4 [2; 4]	6 [3; 8]	<0,001



Изменение степени активности СКВ после 12 мес терапии
Changes in the degree of SLE activity after 12 months of therapy

Низкой активности или ремиссии заболевания в группе БЛМ после 12 мес терапии достигло в 2,5 раза больше пациентов, чем в группе РТМ (соответственно 80 и 32%; $p<0,05$; см. рисунок). Клинически значимое улучшение (Δ SLEDAI-2K ≥ 4) было отмечено у 14 (56%) пациентов 1-й группы и у 18 (72%) 2-й группы.

Затраты на фармакотерапию во 2-й группе оказались в 1,8 раза выше, чем в 1-й, несмотря на более низкую стоимость 1 мг БЛМ по сравнению с таковой РТМ (соответственно 53,1 и 76,1 руб.). Это обусловлено более частым режимом дозирования БЛМ. Затраты на медицинские услуги (медицинские манипуляции, проводимые в период госпитализации пациентов) были сопоставимы в двух группах. Затраты на пребывание пациента в медицинской организации напрямую зависели от количества койко-дней, которое приходилось на пациента за 12 мес. Медиана длительности госпитализации у пациентов 2-й группы была в 1,6 раза больше, чем у пациентов 1-й группы (44 и 27 койко-дней соответственно), что также связано с режимом дозирования БЛМ, требующим частых введений препарата в условиях стационара. Таким образом, затраты на койко-день во 2-й группе оказались в 1,6 раза выше (табл. 4).

Более высокая частота госпитализаций в группе БЛМ обусловила и более высокие не прямые затраты, которые в сумме также в 1,6 раза превысили не прямые затраты в группе РТМ. Общие затраты в 1-й группе составили 534 тыс. руб., а во 2-й группе они оказались в 1,7 раза выше (901 тыс. руб.).

CER в группе РТМ достигал 954 396 руб., в группе БЛМ – 1 251 428 руб. ICER, равный 1 409 865 руб., не

превысил значение порога готовности платить (ПГП) в 2023 г.: ПГП = $3 \times \text{ВВП} / \text{численность населения страны}$, ПГП = 3,5 млн руб.

Обсуждение. БЛМ – первый ГИБП, специально разработанный для лечения СКВ. Его внедрение в клиническую практику стало одним из наиболее крупных достижений ревматологии за последние 50 лет и стимулировало новое направление в лечении аутоиммунных заболеваний [32]. БЛМ – клинически эффективный ЛП для терапии СКВ, что подтверждается результатами метаанализов и многочисленных клинических исследований российских и зарубежных авторов [33, 34]. По нашим данным, 80% пациентов достигли низкой активности СКВ или ремиссии после 12 мес терапии БЛМ. Препарат эффективен у больных пожилого возраста [35] и при ювенильном дебюте заболевания [36, 37]. Дополнительное преимущество терапии СКВ БЛМ – снижение риска развития осложнений заболевания и возможность уменьшения дозы глюкокортикоидов [38].

Показаниями к назначению РТМ являются рефрактерное к стандартной терапии поражение жизненно важных органов,

Таблица 4. Общие затраты на лечение, руб.
Table 4. Total cost of treatment, rubles

Затраты	1-я группа (РТМ)	2-я группа (БЛМ)
Прямые затраты:		
фармакотерапия	251 790	449 968
медицинские услуги	21 799	25 933
койко-день	54 000	88 000
Непрямые затраты:		
Cost (БЛ)	2 827	4 607
Cost (state loses)	204 047	332 520
Общие затраты	534 463	901 028

жизнеугрожающие состояния или непереносимость стандартных иммуносупрессантов либо противопоказания к их использованию [15]. В настоящем исследовании РТМ назначался больным с более тяжелым течением СКВ, у которых исходно и после 12 мес терапии показатели активности СКВ были выше, чем у пациентов в группе БЛМ. В работах других авторов при назначении РТМ отмечены регрессия кожных изменений, купирование гематологических нарушений и снижение риска повреждения органов и систем организма [39]. Безопасность и эффективность РТМ при СКВ доказаны в ряде метаанализов [40, 41]. С. Sans-Pola и соавт. [42] при назначении РТМ отметили снижение SLEDAI-2K с 9 до 1,5 балла. К.О. Abdelkarim Aloub и соавт. [43] наблюдали у больных СКВ с волчаночным нефритом значительное уменьшение активности и улучшение показателей клинического анализа крови.

Клинико-экономическая эффективность применения БЛМ у пациентов с СКВ была доказана при сравнении со стандартной терапией. В исследовании Т. Otten и соавт. [44] получено удовлетворительное значение ICER с поправкой на годы жизни с учетом качества (quality adjusted life years, QALY) и готовности платить. Данные Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям в здравоохранении продемонстрировали стабильное снижение не только активности СКВ и риска повреждения органов на фоне применения БЛМ, но и затрат на терапию [45]. Российскими авторами изучена долгосрочная фармакоэкономическая эффективность БЛМ и обнаружено значимое снижение затрат уже после первых месяцев применения препарата, обусловленное корректировкой доз [17]. Китайские исследователи также отметили, что по сравнению со стандартной терапией применение БЛМ повышает эффективность лечения, увеличивает количество качественных лет жизни, а также заметно снижает затраты на проведение курса лечения [46]. В систематическом обзоре Р.А. Petrou [47] показана более высокая клиническая и экономическая эффективность БЛМ при сопоставлении со стандартной терапией СКВ. При этом значение ICER во всех приведенных авторами работах не превышало отметки ППП, что говорит о существенной экономической эффективности БЛМ по сравнению со стандартными ЛП.

Однако сравнительных клинико-экономических исследований терапии БЛМ и РТМ при СКВ в доступной литературе мы не встретили. Это также может объясняться тем, что РТМ официально не рекомендован к применению при СКВ, а целевая группа его назначения должна иметь тяжелое поражение жизненно важных органов, что не всегда совпадает

с целевыми группами исследований. В ряде работ получены противоречивые результаты применения РТМ при СКВ [48].

По нашим данным, в условиях реальной клинической практики РТМ назначался больным с более высокой активностью СКВ по сравнению пациентами, получавшими БЛМ. В связи с этим после 12 мес терапии РТМ больные реже достигали ремиссии/низкой активности заболевания (32%), чем пациенты группы БЛМ (80%). При этом динамика SLEDAI-2K в группах больных не различалась.

Однако в связи с более высоким (в 1,7 раза) уровнем общих затрат в группе БЛМ, обусловленных в том числе особенностями режима дозирования препарата, CER терапии БЛМ оказался выше, чем CER терапии РТМ (1 251 тыс. руб. против 954 тыс. руб.). Значение ICER, полученное в данном исследовании, не превышает значения ППП и тем самым позволяет классифицировать терапию БЛМ как «затратно-эффективную». Тем не менее, учитывая выявленную клинико-экономическую эффективность терапии РТМ по данным анализа, его применение в лечении СКВ является перспективным для дальнейшего изучения.

Также в последнее время исследователи указывают на улучшение итоговых результатов терапии при комбинированном использовании БЛМ и РТМ [46, 48, 49]. В работе М. Shira и соавт. [39] было показано, что назначение БЛМ после РТМ повышает эффективность терапии в целом, а также снижает риск обострения заболевания и количества антител в сыворотке крови. В дальнейшем представляется целесообразным уделить больше внимания клинической эффективности совместного применения данных ГИБП и/или их последовательного использования, а также рассчитать клинико-экономическую эффективность этого метода лечения пациентов с СКВ.

Заключение. Таким образом, по данным нашего исследования, терапия БЛМ идентифицирована как «затратно-эффективная». В то же время, принимая во внимание, что для РТМ выявлено более высокое значение клинико-экономической эффективности и он не является препаратом выбора для лечения СКВ, представляется актуальным проведение дальнейших клинико-экономических исследований с участием большего числа пациентов и оценкой комбинированного или последовательного применения ЛП. Такие исследования будут способствовать рациональному управлению бюджетными средствами и повышению качества лекарственного обеспечения пациентов с СКВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Narvaez J. Systemic lupus erythematosus 2020. *Medicina Clinica*. 2020; 155(11):494-501. doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.009.
2. Исаева БГ, Асеева ЕА, Сапарбаева ММ и др. Эпидемиологические, демографические, социальные, клинические особенности больных системной красной волчанкой в Казахстане. Научно-практическая ревматология. 2021;59(1):75-83. [Issayeva BG, Aseeva EA, Saparbayeva MM, et al. Epidemiological, demographic, social, clinical features of manifestations of system red lupus in patients in Kazakhstan. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):75-83. (In Russ.)].
3. Решетняк Т.М., Кошелева Н.М., Насонов Е.Л. Системная красная волчанка и беременность: до, во время гестации и после родов. Научно-практическая ревматология. 2023;61(3):292-297. [Reshetnyak T.M., Kosheleva N.M., Nasonov E.L. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Before gestation, during and after childbirth. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):292-297. (In Russ.)].
4. Khan A, Sawant T, Deen Z, et al. Systemic Lupus Erythematosus in the Elderly That Debut With an Organic Manifestation of Lupus Nephritis. *Cureus*. 2022; 14(9):e28746. doi: 10.7759/cureus.28746.
5. Olesinska M., Saletta A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia*. 2018; 56(1):45-54. doi: 10.5114/reum.2018.74750.
6. Калед МИ, Никишина ИП. Системная красная волчанка с ювенильным началом: современное состояние проблемы (обзор литературы). Современная ревматология. 2024;18(2):95-102.

- [Kaleda MI, Nikishina IP. Systemic lupus erythematosus with juvenile onset: current status of the problem (literature review). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2024; 18(2): 95-102. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2024-2-95-102.
7. Ялтонский ВМ, Абросимов ИН, Андрушкевич ТД и др. Параметры внутренней картины болезни и качества жизни у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2020; 14(3):57-62. [Yaltonsky VM, Abrosimov IN, Andrushkevich TD, et al. Parameters of the internal picture of the disease and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020; 14(3):57-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-57-62.
8. Ташинова ЛХ. Случай течения беременности у пациентки с системной красной волчанкой. *Uzbek journal of case reports*. 2021; 1(1):26-29.
- [Tashinova LKh. The case of pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Uzbek journal of case reports*. 2021; 1(1):26-29. (In Russ.)]. doi: 10.55620/ujcr.1.1.2021.7.
9. Муркамилов ИТ, Айтбаев КА, Фомин ВВ, и др. Системная красная волчанка и поражения почек: клинико-патогенетические аспекты. *The Scientific Heritage*. 2021; 58(2): 37-43.
- [Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, et al. Systemic Lupus Erythematosus and kidney damage: clinical and pathogenetic aspects. *The Scientific Heritage*. 2021; 58(2):37-43. (In Russ.)].
10. Shaban A, Leira EC. Neurological Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019; 19(12):97. doi: 10.1007/s11910-019-1012-1.
11. Reppe MS, Haukeland H, Molberg Ø, et al. Long-Term Outcome in Systemic Lupus Erythematosus; Knowledge from Population-Based Cohorts. *J Clin Med*. 2021; 10(19):4306. doi: 10.3390/jcm10194306.
12. Stojan G., Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30(2):144-150. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480
13. Parodis I, Stockfelt M, Sjöwall C. B Cell Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: From Rationale to Clinical Practice. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7:316. doi: 10.3389/fmed.2020.00316.
14. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. Научно-практическая ревматология. 2021; 59(4):367-383.
- [Nasonov E.L., Popkova T.V., Lila A.M. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2021; 59(4):367-383. (In Russ.)].
15. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024; 83(1): 15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
16. Tanaka Y, Nakayama S, Yamaoka K, et al. Rituximab in the real-world treatment of lupus nephritis: A retrospective cohort study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2023; 33(1): 145-153. doi: 10.1093/mr/roac007.
17. Меснянкина АА, Соловьев СК, Никишина НЮ, и др. Терапия с последовательным применением ритуксимаба и белимумаба у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2020; 14(4):31-38.
- [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Nikishina NY, et al. Sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(4):31-38. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-31-38.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document: Belimumab for treating active autoantibody positive systemic lupus erythematosus. London: NICE; 2021. 27 c.
19. Aringer M, Leuchten N. Assessment tools for systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol*. 2023; 82(5):361-367. doi: 10.1007/s00393-023-01359-w.
20. Попкова ТВ, Панафидина ТА, Герасимова ЕВ. Системная красная волчанка: диагностика, лечение, мониторинг (для специалистов первичного звена: врачей-терапевтов, врачей общей практики). Насонов ЕЛ, редактор. Москва: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 2022. 14 с.
- [Popkova TV, Panafidina TA, Gerasimova EV. Systemic lupus erythematosus: diagnosis, treatment, monitoring (for general practitioners). Nasonov EL, editor. Moscow: Nasonova Research Institute of Rheumatology; 2022. 14 p.
21. Michelly GB S, Brunner-La Rocca HP, Pedrosa de Lima AC, et al. A review of cost-effectiveness analysis: From theory to clinical practice. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(42): e35614. doi: 10.1097/MD.00000000000035614.
22. Герасимова ДА, Герасимова ЕВ, Захарова ОВ, и др. Клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических и таргетных препаратов при ревматоидном артрите: модель затраты на респондента. Фармакоэкономика: теория и практика. 2022; 10(1): 22-28.
- [Gerasimova DA, Gerasimova E., Zaharova OV, et al. Clinical and economic analysis of biologic agents and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: cost per responder model. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2022. 10(1): 22-28. (In Russ.)]. doi: 10.30809/phe.1.2022.3.
23. Jesus D, Larosa M, Henriques C, et al. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) enables accurate and user-friendly definitions of clinical remission and categories of disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80(12):1568-1574. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220363.
24. <https://rheumatolog.ru/experts/treatment-standards/> (дата обращения 24.02.2024).
25. <https://rheumatolog.su/price/> (дата обращения 24.02.2024).
26. <https://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi/?category=2023> (дата обращения 24.02.2024).
27. <http://tass.ru> (дата обращения: 24.02.2024).
28. <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/200416> (дата обращения 24.02.2024).
29. https://minfin.gov.ru/ru/press-center/?id_4=38851-rosstat_otseuil_rost_vvp_v_2023_godu_v_36_protsesta (дата обращения 24.02.2024).
30. <https://mintrud.gov.ru/docs/2544> (дата обращения: 08.02.2024).
31. <http://duma.gov.ru/news/55144/> (дата обращения 01.01.2024).
32. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: место белимумаба. Современная ревматология. 2014; 8(4):4-13.
- [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: A place of belimumab. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2014; 8(4):4-13. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2014-4-4-13.
33. Chiang HY, Guo ZA, Wu TW, et al. Efficacy and safety of belimumab therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2022; 31(6): 666-673. doi: 10.1177/09612033221090888.
34. Kneeland R, Montes D, Endo J, et al. Improvement in Cutaneous Lupus Erythematosus After Twenty Weeks of Belimumab Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023; 75(8): 1838-1848. doi: 10.1002/acr.25058.
35. D'Cruz D, Eriksson G, Green Y, et al. Safety and efficacy of belimumab in older adults with SLE: results of an integrated analysis of clinical trial data. *Lupus Sci Med*. 2023; 10(1):e000830. doi: 10.1136/lupus-2022-000830.
36. Каледа МИ, Никишина ИП, Фирса АВ. Применение белимумаба у пациентки с системной красной волчанкой с ювенильным дебютом и стероидным диабетом: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2023; 22(6):546-553.
- [Kaleda M.I., Nikishina I.P., Firs A.V. Belimumab in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus with Juvenile Onset and Steroid-induced Diabetes: Clinical Case. *Current Pediatrics*. 2023; 22(6):546-553. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v22i6.2649.
37. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, et al. Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(10): 1340-1348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101.
38. Sun F, Huang W, Chen J, et al Low-dose

- belimumab for patients with systemic lupus erythematosus at low disease activity: protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000638. doi: 10.1136/lupus-2021-000638.
39. Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, et al. Effectiveness of Belimumab After Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus : A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(12):1647-1657. doi: 10.7326/M21-2078.
40. Wu S, Wang Y, Zhang J, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus treatment: a meta-analysis. *Afr Health Sci*. 2020;20(2):871-884. doi: 10.4314/ahs.v20i2.41.
41. Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13(9):731-44. doi: 10.1631/jzus.B1200057.
42. Sans-Pola C, Danes I, Bosch J, et al. Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1159794. doi: 10.3389/fmed.2023.1159794.
43. Abdelkarim Aloub KO, Eltahirm NIA, Elagib EM, et al. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy for Lupus Nephritis Among SLE Female Patients; a Retrospective Hospital-Based Study. *Open Access Rheumatol*. 2022;14:301-308. doi: 10.2147/OARRR.S391091.
44. Otten T, Riemsma R, Wijnen B, et al. Belimumab for Treating Active Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2022; 40(9):851-861. doi: 10.1007/s40273-022-01166-2.
45. Chao YS, Adcock L. Belimumab Treatment for Adults with Systemic Lupus Erythematosus: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.
46. Толкушин АГ, Погудина НЛ. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата белимумаб на фоне стандартной терапии системной красной волчанки. *Фармакоэкономика*. 2018;11(3):23-37. [Tolkushin AG, Pogudina NL. Pharmacoeconomic analysis of using belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2018;11(3):23-37. (In Russ.)]. doi:10.17749/2070-4909.2018.11.3-023-037.
47. Petrou PA. Systematic Review of the Economic Evaluations of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus. *Value Health Reg Issues*. 2022;27:32-40. doi: 10.1016/j.vhri.2021.06.007.
48. Zhen C, Hou Y, Zhao B, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022; 12;13:1051609. doi: 10.3389/fimmu.2022.1051609.
49. He X, Lloyd E, Y. Asukai Y et al. The Cost-Effectiveness of Belimumab for the Treatment of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in China. *Value in Health*. 2022; 25:48-350.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.06.2024/19.08.2024/22.08.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (номер государственных заданий РК 122040400024-7) и научного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

The article was prepared within the framework of research work (number of state tasks PK 122040400024-7) and scientific co-operation of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University).

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.

Герасимова Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-4958-0400>
Гонтарено В.А. <https://orcid.org/0009-0004-7595-7162>
Герасимова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>
Захарова О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3728-963X>
Лобутева Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-9971-3147>
Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Ультразвуковое исследование слюнных желез при болезни Шегрена: анализ собственных данных

Хван Ю.И., Торгашина А.В., Волков А.В., Глухова С.И.

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

Цель исследования — изучение целесообразности использования ультразвукового исследования (УЗИ) для оценки структурных изменений слюнных желез (СЖ) у пациентов с болезнью Шегрена (БШ).

Материал и методы. В исследование включено 159 пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 2016 по 2022 г., соответствовавших критериям БШ НИИР им. В.А. Насоновой 2001 г., и/или ACR 2012 г., и/или ACR/EULAR 2016 г., не получавших ранее иммуносупрессивную терапию. Всем больным проводили комплексное классическое обследование (офтальмологическое, стоматологическое, иммунологическое) для диагностики БШ. Активность заболевания определяли по индексу ESSDAI. Выполняли УЗИ околоушных (ОУ) и поднижнечелюстных СЖ с помощью аппарата GE LOGIQ 9, полученные изображения оценивали в соответствии с OMERACT SGUS scoring system (SGUS SS).

Результаты и обсуждение. Все значения SGUS SS статистически значимо коррелировали ($p < 0,05$) с сухостью во рту, увеличением ОУ СЖ, индексом активности ESSDAI, наличием лимфоцитарно-плазматического инфильтрата и focus score в биоптате малых СЖ, а также паренхиматозного паротита по данным сialogрафии. Значимой связи с результатами сialogметрии не выявлено. Наблюдалась значимая корреляция между изменениями, обнаруженными при УЗИ и сialogрафии ($r = 0,422$; $p = 0,001$). С учетом полученных данных проведен анализ согласованности результатов разных методов исследования. Были построены диаграммы Блэнда–Альмана, отражающие зависимость различий между результатами УЗИ и сialogрафии. На разных этапах сопоставления не все точки данных попали в стандартизированный диапазон. Также 5% показателей не входили в интервал двух стандартных отклонений. Анализ Блэнда–Альмана выявил систематическое расхождение, что свидетельствует о слабой степени согласования двух методов определения структурных изменений СЖ. По данным ROC-анализа, чувствительность УЗИ составила 94%, специфичность — 51%. Площадь под кривой (AUC) — 0,787 (95% доверительный интервал 0,700–0,875).

Заключение. УЗИ СЖ и сialogграфия — не взаимозаменяемые, а взаимодополняющие методы оценки структуры СЖ. При этом УЗИ СЖ — более безопасный и неинвазивный метод исследования СЖ, не требующий введения контрастного вещества, который, вероятно, будет играть важную роль в динамическом наблюдении пациентов на фоне терапии. Однако сialogграфия является более точным методом для диагностики и оценки степени поражения СЖ.

Ключевые слова: болезнь Шегрена; синдром Шегрена; УЗИ слюнных желез; гипопаротизм; сialogграфия; паренхиматозный паротит.

Контакты: Юлия Иннокентьевна Хван; julija.hvan@gmail.com

Для ссылки: Хван ЮИ, Торгашина АВ, Волков АВ, Глухова СИ. Ультразвуковое исследование слюнных желез при болезни Шегрена: анализ собственных данных. Современная ревматология. 2024;18(5):38–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-38-43

Ultrasonography of the salivary glands in Sjögren's disease: own data analysis

Khvan Yu.I., Torgashina A.V., Volkov A.V., Glukhova S.I.

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

Objective: to investigate feasibility of using ultrasonography (US) to evaluate structural changes of salivary glands (SG) in patients with Sjögren's disease (SD).

Material and methods. The study included 159 patients who were examined in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2016 to 2022 who met V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 2001, and/or ACR 2012, and/or ACR/EULAR 2016 criteria for SD, and who had not previously received immunosuppressive therapy. All patients underwent a comprehensive classical examination (ophthalmological, dental, immunological) to diagnose SD. Disease activity was determined using ESSDAI index. US of the parotid gland (PG) and submandibular SGs was performed using a GE LOGIQ 9 device, and the images obtained were scored according to the OMERACT SGUS scoring system (SGUS SS).

Results and discussion. All SGUS SS scores statistically significantly correlated ($p < 0.05$) with mouth sicca symptoms, enlargement of PG, ESSDAI activity index, presence of lymphohistiocytic infiltrate and focus score in labial SG biopsy, and parenchymatous parotitis according to sialography. No significant correlation was found with the results of sialogmetry. There was a significant correlation between the changes detected by US and sialography ($r = 0.422$; $p = 0.001$). Considering the data obtained, the consistency of the results of the different examination methods was analyzed. Bland-Altman diagrams were created to reflect the dependence of the differences between the results of US and sialography. At various stages of the comparison, not all data points were within the standardized range. In addition, 5% of the parameters were not within the interval of two standard deviations. The Bland-Altman analysis revealed a systematic discrepancy indicating a low degree of agreement between the two methods for determining structural changes in SG. According to the ROC analysis, sensitivity of ultrasound was 94% and specificity 51%. The area under

the curve (AUC) was 0.787 (95% confidence interval 0.700–0.875).

Conclusion. SG US and sialography are not interchangeable, but complement each other in the assessment of SG structure. SG US is a safer and non-invasive method of SG examination that does not require contrast agent administration and is likely to play an important role in the dynamic monitoring of patients during the therapy. However, sialography is a more accurate method of diagnostics and assessment of the extent of SG lesions.

Keywords: Sjögren's disease; Sjögren's syndrome; ultrasonography of salivary glands; hypoechogenic lesions; sialography; parenchymatous parotitis.

Contact: Yulia Innokentievna Khvan; julija.hwan@gmail.com

For reference: Khvan YuI, Torgashina AV, Volkov AV, Glukhova SI. Ultrasonography of the salivary glands in Sjögren's disease: own data analysis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):38–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-38-43

Болезнь Шегрена (БШ), или первичный синдром Шегрена (СШ), — системное хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений: от экзокринопатий с развитием хронического паренхиматозного сиалоаденита и сухого кератоконъюнктивита до тяжелых системных нарушений в виде поражения почек, сосудов, легких, нервной системы, лимфопролиферативных осложнений [1, 2].

При диагностике БШ важно оценить паренхиму слюнных желез (СЖ) и определить изменения, соответствующие БШ. Визуализация поражения СЖ сопровождается рядом трудностей. В настоящее время основным способом выявления изменений структуры СЖ является сialogрафия. Для оценки структуры СЖ с помощью сialogрафии используется шкала Rubin и Holt [3]: I стадия (punctuate) — паренхима в виде облачков; II стадия (globular) — в паренхиме видны множественные мелкие и средние полости с уровнем жидкости; III стадия (cavitary) — крупные и средние полости с уровнем жидкости, расширенные протоки; IV стадия (destructive) — сливные пятна контрастного вещества с нечеткими границами, разрушение паренхимы. Данный метод имеет недостатки: катетеризация протока СЖ может вызывать болезненность, встречаются непереносимость водорастворимого йодсодержащего контрастного вещества, плохое качество рентгеновского снимка, в ряде случаев проведение процедуры невозможно из-за выраженной ксеростомии.

УЗИ приобрело важное значение для определения изменений СЖ. В последнее десятилетие в международном научном сообществе ведутся интенсивные дискуссии об использовании УЗИ в качестве альтернативного метода диагностики поражения СЖ при БШ/СШ, а также для оценки эффективности различных методов терапии в динамике. УЗИ — хорошо переносимый, неинвазивный, недорогой, лишенный лучевой нагрузки метод визуализации [4], который может применяться многократно для определения состояния пациента в динамике. В некоторых случаях УЗИ может заменить инвазивные диагностические тесты, такие как биопсия малой слюнной железы (МСЖ), или конкурировать с сialogрафией [5–7], а также использоваться в комплексе обследований для диагностики БШ/СШ [5–14]. Некоторые авторы обсуждают возможность включения данных УЗИ в классификационные критерии ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. [15, 16]. Помимо структуры СЖ, с помощью УЗИ оценивают внутрижелезистые лимфатические узлы и нарушение их дифференцировки, что позволяет заподозрить наличие MALT-лимфомы.

При БШ структура паренхимы околоушных (ОУ) СЖ негетерогенная, с усиленным кровотоком и множественными мелкими овальными гипо- или анэхогенными участками.

Принято считать, что эти гипо- и анэхогенные фокусы представляют собой нарушения структуры паренхимы и соответствуют очагам лимфоидной инфильтрации и измененным, расширенным протокам, окруженным лимфоидным инфильтратом [17]. При исследовании СЖ у больных БШ с помощью УЗИ сложно понять, какие изменения соответствуют воспалению и потенциально обратимы, а какие указывают на повреждение и только прогрессируют с течением заболевания [18].

Для удобства оценки СЖ были разработаны различные индексы, в которых ультразвуковым признакам присваивается определенное количество баллов. Индексы различаются по специфичности, чувствительности и простоте подсчета [19]. Одним из удобных индексов является OMERACT SGUS SS (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials Salivary Gland Ultrasonography Scoring System) [20].

УЗИ СЖ, особенно у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, существенно снижает необходимость применения классификационного теста (биопсии), поскольку такой инвазивный и малопривлекательный метод не может быть скрининговым. В то же время результаты исследования нарушения функции СЖ и слезных желез не являются высокоспецифичными.

Другие лучевые методы также применяются в диагностике заболеваний СЖ, но они малодоступны из-за высокой стоимости и, кроме того, связаны с лучевой нагрузкой и не валидированы для диагностики БШ.

Цель исследования — изучение целесообразности использования УЗИ для оценки структурных изменений СЖ при БШ.

Материал и методы. В исследование включены пациенты, соответствовавшие критериям БШ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) 2001 г. [2], и/или ACR 2012 г. [21], и/или ACR/EULAR 2016 г. [22], не получавшие ранее иммуносупрессивную терапию. Всем больным для диагностики БШ проводилось комплексное классическое обследование: 1) офтальмологическое — нестимулированный и стимулированный тест Ширмера, проба Норна с определением стабильности пре-корнеального слоя по скорости образования сухих пятен слезной пленки на роговице, окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы флюоресцеином и лиссаминовым зеленым и полуколичественная оценка поражения глаз, принятая ACR в 2012 г. (Ocular Staining Score, OSS); 2) стоматологическое — нестимулированная и стимулированная сialogметрия, сialogрафия (рис. 1, а), биопсия малых СЖ с оценкой лимфогиоцититарного инфильтрата и подсчетом focus score; 3) определение активности заболевания с помощью индекса ESSDAI (EULAR Sjögren's syndrome disease

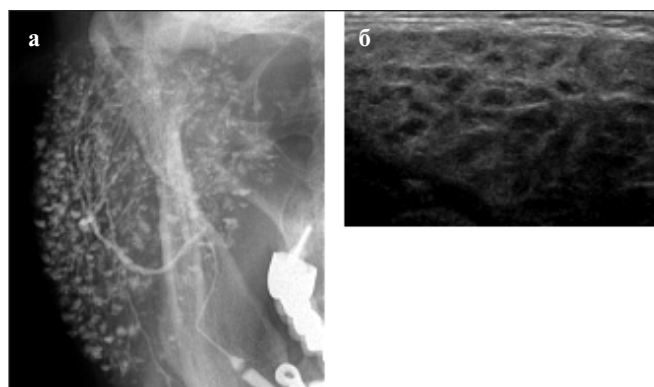


Рис. 1. Сиалограмма (а) и УЗИ (б) СЖ, выполненные у пациентки Б., 55 лет

Fig. 1. Sialography (a) and ultrasonography (b) of the SG in patient B., 55 years old

Таблица 2. Характеристика пациентов, n (%)
Table 2. Characteristics of patients, n (%)

Показатель	Значение
Сухость во рту	127 (80,0)
Сухость в глазах	114 (72,0)
Рецидивирующий паротит	32 (20,1)
Ретенционная боль	48 (30,1)
Увеличение ОУ СЖ 1–2-й степени	40 (25,2)
Активность по ESSDAI:	
0	35 (22,0)
1	80 (50,3)
2	34 (21,2)
3	10 (6,3)
РФ >30 ед/мл	93 (58,5)
Анти-Ro >25 ед/мл	134 (84,3)
Анти-La >25 ед/мл	76 (48,0)
АНФ Нер2 1:320	159 (100)
Гипоакримия <10 мм	109 (68,5)
Проба Норна <10 с	97 (61,0)
Положительная окраска витальными красителями (флюоресцеин/лиссаминовый зеленый)	73 (46,0)

activity index) [23]; 4) УЗИ ОУ и поднижнечелюстных (ПНЧ) СЖ с использованием аппарата GE LOGIQ 9 (рис. 1, б). Для оценки изменений, выявленных при УЗИ, применяли индекс OMERACT SGUS SS, который имеет градации от 0-й до 3-й степени (табл. 1) [20].

Иммунологический анализ крови включал определение антинуклеарного фактора (АНФ) методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата Нер2-клеток человека, антител к Ro- (анти-Ro) и La- (анти-La) антигенам с помощью иммуноферментного анализа. Уровни IgM ревматоидного фактора (РФ), СРБ, С3, С4, IgG, IgM, IgA оценивались высокочувствительным иммунонефелометрическим методом.

Таблица 1. Характеристика изменений СЖ по SGUS SS
Table 1. Characteristics of SG changes according SGUS SS

Степень изменений	Описание
0-я	Нормальная паренхима СЖ
1-я	Минимальные изменения: легкая неоднородность (рыхлость) без гипоэхогенных областей
2-я	Умеренные изменения: умеренная неоднородность с небольшим числом очаговых гипоэхогенных участков
3-я	Выраженные изменения: диффузная неоднородность с гипоэхогенными участками, занимающими всю поверхность железы

Таблица 3. Инструментальная характеристика изменений СЖ, n (%)
Table 3. Instrumental characteristics of SG changes, n (%)

Показатель	Значение
Оценка изменений, выявленных при УЗИ ОУ СЖ по SGUS SS:	
0	16 (10,0)
1	11 (6,9)
2	31 (19,5)
3	101 (63,5)
Результат стимулированной сиалометрии <2,5 мл	102 (64,1)
Стадия ПП по данным сиалогрфии:	
I	43 (27,0)
II	96 (60,4)
III	14 (8,8)
IV	6 (3,8)
>50 элементов (1 фокус) в биоптате МСЖ	146 (85,0)

Для статистической обработки данных применяли программу Statistica for Windows версия 12.0 и SPSS версия 10.0.

Результаты. В исследование было включено 159 пациентов, наблюдавшихся в НИИР им. В.А. Насоновой с 2016 по 2022 г. Краткая характеристика пациентов представлена в табл. 2. Исследуемая группа состояла из 158 женщин и 1 мужчины, средний возраст которых составлял $47,3 \pm 12,8$ года, медиана длительности заболевания от первых жалоб до установления диагноза — 4 [2; 10] года. Средний возраст дебюта заболевания равнялся $43 \pm 14,3$ года, средний возраст установления диагноза — $51 \pm 14,1$ года.

Активность заболевания по ESSDAI варьировалась от низкой до высокой. Все пациенты были позитивны по АНФ Нер2, у 84,3% из них выявлены анти-Ro, а у 48% — анти-La. РФ обнаружен в 58,5% случаев. У 68,5% пациентов отмечалось снижение функции слезных желез по данным стимулированного теста Ширмера, у 73% — эпителиальная дистрофия роговицы.

В табл. 3 представлена инструментальная характеристика изменений СЖ. Снижение функции по данным стимулированной сиалометрии выявлено у 64,1% пациентов. При сиалогрфии у всех пациентов определялся паренхиматозный паротит (ПП). У 60,4% из них обнаружен не вызывающий сомнений ПП в виде достоверных очаговых сиалозктазов (II стадия), у 27,0% — «облачка» (I стадия), которые не совсем типичны для БШ, у 8,8% — ПП III стадии и у 3,8% — IV стадии.

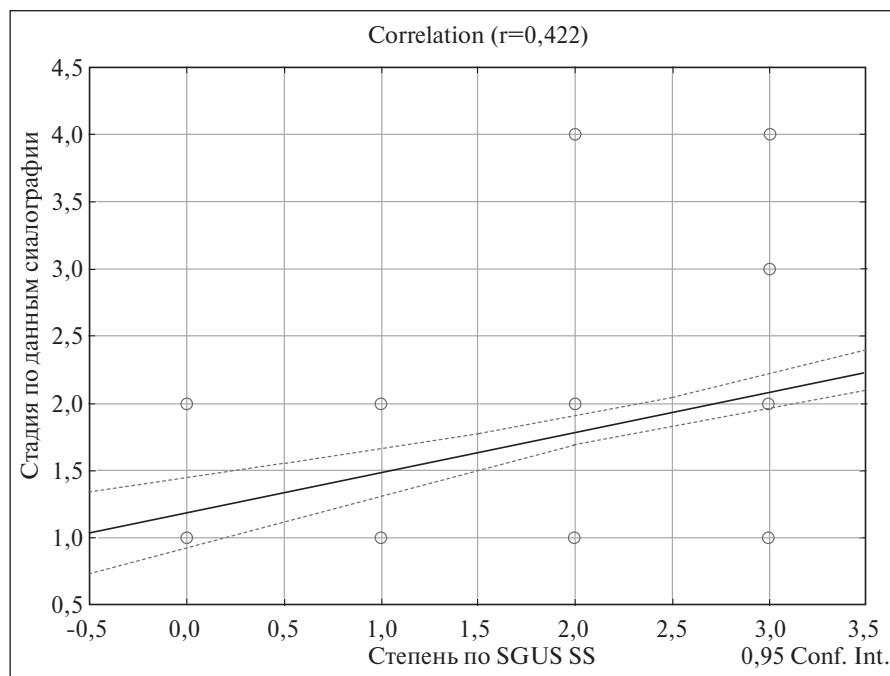


Рис. 2. Корреляционный анализ по методу Пирсона
Fig. 2. Pearson correlation analysis

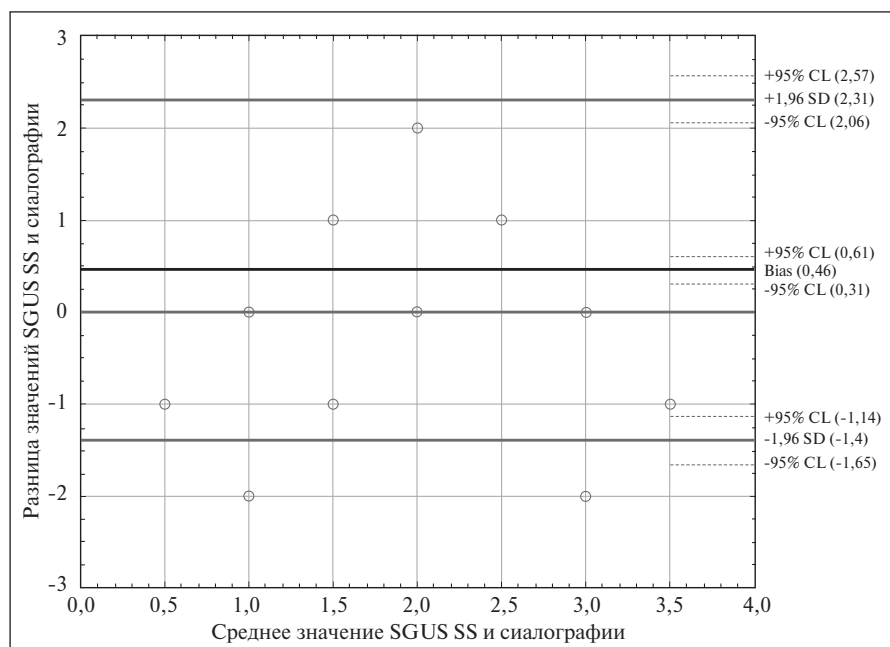


Рис. 3. Взаимосвязь изменений СЖ, выявленных при УЗИ и сиа­лографии (анализ Блэнда–Альтмана)
Fig. 3. Correlation of SG changes detected by ultrasonography and sialography (Bland-Altman analysis)

При УЗИ оценивались однородность структуры паренхимы желез, наличие или отсутствие гипо- и анэхогенных образований разных размеров. Изменения структуры СЖ обнаружены у 143 из 159 пациентов. В 63,5% случаев определялись типичные гипо- и анэхогенные образования. Рыхлая структура СЖ (1-я степень по SGUS SS) была выявлена у 6,9% пациентов, небольшие гипеохогенные образования

(2-я степень) — у 19,5%. Интересно, что 16 пациентов имели нормальную структуру СЖ (0-я степень по SGUS SS), в то время как у 11 из них по данным сиа­лографии определялся ПП I стадии, а у 5 — II стадии.

Выявлена взаимосвязь показателей SGUS SS с наличием сухости во рту ($r=0,48$, $p=0,01$), ПП по данным сиа­лографии ($r=0,48$, $p<0,01$), лимфоги­стиоцитарного инфильтрата и focus score в биоптате МСЖ ($r=0,38$, $p<0,01$), с увеличением ОУ СЖ ($r=0,32$, $p<0,01$), индексом активности ESSDAI ($r=0,27$, $p<0,01$; рис. 2, 3). Статистически значи­мой связи с результатами сиа­лометрии не наблюдалось.

Учитывая то, что у 16 пациентов при УЗИ не обнаружено изменений структуры СЖ, проведен анализ согласо­ванности результатов, полученных при УЗИ и сиа­лографии. Были построены диаграммы Блэнда–Альтмана (см. рис. 3). Для упрощения сравнения все диаграммы построены в стандарти­зированном диапазоне: $\pm 1,96\sigma$, что должно обозначать ожидаемый разброс разностей значений двух измерений. На разных этапах сопоставления не все точки данных попали в этот стандарти­зированный диапазон. Среднее откло­нение результатов УЗИ по сравнению с сиа­лографией составляло 0,4591, диапа­зон — от 0,3109 до 0,6073. Средний ниж­ний предел 95% доверительного интервала (ДИ) для УЗИ по сравнению с сиа­лографией составил -1,396, диапазон — от -1,652 до -1,139. Средний верхний предел 95% ДИ для УЗИ по сравнению с сиа­лографией достигал 2,314, диапа­зон — от 2,057 до 2,571. Также 5% пока­зателей не входили в интервал двух стандартных отклонений. Таким обра­зом, анализ Блэнда–Альтмана выявил систематическое расхождение, что сви­детельствует о слабой степени согласо­вания двух методов определения струк­турных изменений СЖ.

По данным ROC анализа, чувстви­тельность УЗИ составила 94%, специ­фичность — 51%. Площадь под кривой (AUC) — 0,787 (95% ДИ 0,700–0,875; рис. 4).

Обсуждение. В нашей работе, впер­вые в Российской Федерации проведено сравнение струк­турных изменений в СЖ, выявленных при сиа­лографии и УЗИ. Диагностическое значение УЗИ СЖ оценивалось в ряде исследований. Так, F. Salaffi и соавт. [5] сравнивали УЗИ СЖ при БШ с сиа­лографией и сцинтиграфией. При обследовании 79 пациентов без БШ, но с симптомами сухости ложноположительный результат был получен в 21 случае

при УЗИ, в 33 при сцинтиграфии и в 19 при сиалографии. У 77 пациентов с БШ чувствительность УЗИ составила 75,3%, специфичность – 83,5%, AUC – $0,863 \pm 0,030$, что превышало показатели сиалографии и сцинтиграфии. Однако в этой работе только 40% пациентов были позитивны по АНФ и неясно, все ли они имели достоверный диагноз БШ. Исследователи считают, что УЗИ СЖ является полезным методом оценки структурных изменений желез у пациентов с подозрением на БШ и может быть инструментом визуализации первой линии при диагностике заболевания.

К. Obinata и соавт. [6] сопоставляли диагностическую ценность УЗИ СЖ, сиалографии и биопсии МСЖ. При обследовании 73 пациентов выявлена статистически значимая разница ($p < 0,05$) в чувствительности сиалографии (83,3%) и биопсии МСЖ. Корреляция между сиалографией и УЗИ была выше, чем между УЗИ и биопсией МСЖ. Изменения, обнаруженные при УЗИ, более надежно коррелировали с данными сиалографии, чем с гистологическими изменениями МСЖ. Как показал ROC-анализ, из трех методов обследования СЖ сиалография была самым надежным инструментом диагностики, ее точность составляла 89%. В то же время выявлено высокодостоверное соответствие между сиалографией и УЗИ ОУ СЖ ($k=0,81$; 95% ДИ 0,75–0,85) и достоверное соответствие между сиалографией и УЗИ ПНЧ СЖ ($k=0,76$; 95% ДИ 0,69–0,80). Авторы полагают, что при БШ сиалография имеет более высокую диагностическую надежность, чем другие инструментальные методы исследования СЖ.

Y. Takagi и соавт. [7] сравнивали данные сиалографии ОУ СЖ, УЗИ ОУ СЖ и УЗИ ПНЧ СЖ у 188 пациентов с БШ и 172 без БШ. Была показана статистически значимо более низкая диагностическая ценность УЗИ ОУ СЖ, чем сиалографии ($p < 0,001$), однако УЗИ ПНЧ СЖ и сиалография были сопоставимы по этому показателю ($p=0,153$). Авторы полагают, что оценка ОУ СЖ с помощью сиалографии гораздо убедительнее, чем с использованием УЗИ, но УЗИ может применяться в качестве альтернативы визуализации ПНЧ СЖ.

Важно, что во всех работах УЗИ СЖ применяли для сравнения пациентов с БШ со здоровыми (контроль). Отмечено, что УЗИ не дает достаточной информации для диагностики БШ, поскольку у пациентов с саркоидозом, вирусным гепатитом С, вирусом иммунодефицита человека могут выявляться признаки, имитирующие изменения в СЖ при БШ [24–26].

В нашем исследовании с помощью широкого статистического анализа с применением методов Блэнда–Альтмана

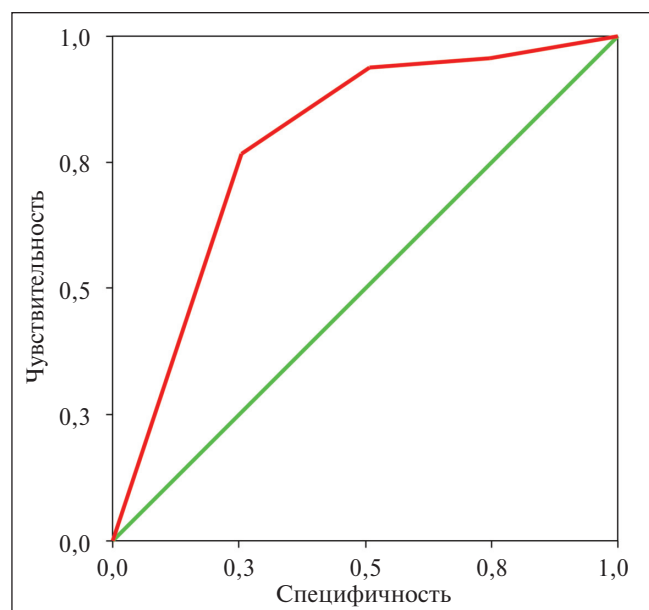


Рис. 4. ROC-анализ

Fig. 4. ROC analysis

и Пирсона были установлены систематическое расхождение и слабая степень согласования изучаемых методов определения структурных изменений СЖ. Стоит отметить, что у 16 пациентов с нормальной структурой СЖ по данным УЗИ при сиалографии выявлены разные стадии ПП. Эти данные в большей степени согласуются с результатами исследований японских коллег.

Сравнение УЗИ и сиалографии показывает, что УЗИ – более безопасный и неинвазивный метод, который не требует введения контрастного вещества. Судя по результатам некоторых исследований, сиалография обладает более высокой чувствительностью для обнаружения изменений в СЖ у пациентов с БШ. Однако УЗИ СЖ может быть полезно для мониторинга эффективности лечения и оценки прогрессирования заболевания.

Заключение. УЗИ слюнных желез и сиалография – не взаимозаменяемые, а взаимодополняющие методы оценки структуры СЖ. Визуализация СЖ с помощью УЗИ с определением индекса OMERACT SGUS SS может использоваться для выявления изменений их структуры, при этом необходима соответствующая квалификация специалиста, выполняющего исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Manfri V, Cafaro G, Riccucci I, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):10–22. Epub 2020 Sep 16.
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.]
- Rubin H, Holt M. Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1957 Apr;77(4):575–98.
- Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, et al. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jun;44(6):768–72. doi: 10.1093/rheumatology/keh588. Epub 2005 Mar 1.
- Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Aug;47(8):1244–9. doi: 10.1093/rheumatology/ken222. Epub 2008 Jun 19.
- Obinata K, Sato T, Ohmori K, et al. A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Jan;109(1):129–34. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.08.033.
- Takagi Y, Kimura Y, Nakamura H, et al. Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging

- modality for Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1321-4. doi: 10.1136/ard.2009.123836. Epub 2010 May 24.
8. Vissink A, Bootsma H. Refining the classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Dec 20;13(1):10-12. doi: 10.1038/nrrheum.2016.208.
9. Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, et al. Salivary gland ultrasonography improves the diagnostic performance of the 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Sep;53(9):1604-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu037. Epub 2014 Apr 4.
10. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Cornec D, et al. Brief report: Ultra-sonographic assessment of salivary gland response to rituximab in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jun;67(6):1623-8. doi: 10.1002/art.39088.
11. Jousse-Joulin S, Milic V, Jonsson M, et al. Is salivary gland ultrasonography a useful tool in Sjögren's syndrome? A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 May;55(5):789-800. doi: 10.1093/rheumatology/kev385. Epub 2015 Dec 14.
12. Mossel E, Delli K, van Nimwegen JF, et al. Ultrasonography of major salivary glands compared with parotid and labial gland biopsy and classification criteria in patients with clinically suspected primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1883-1889. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211250. Epub 2017 Jul 28.
13. Mossel E, van Ginkel MS, Haacke EA, et al. Histopathology, salivary flow and ultrasonography of the parotid gland: three complementary measurements in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 30;61(6):2472-2482. doi: 10.1093/rheumatology/keab781.
14. Delli K, van Ginkel MS, Vissink A, et al. Can salivary gland ultrasonography replace salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Dec;40(12):2443-2449. doi: 10.55563/clinexprheumatol/xbcu8d. Epub 2022 Oct 25.
15. Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 6;19(1):269. doi: 10.1186/s13075-017-1475-x.
16. Van Nimwegen JF, Mossel E, Delli K, et al. Incorporation of Salivary Gland Ultrasonography into the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Apr;72(4):583-590. doi: 10.1002/acr.24017.
17. Saied F, Włodkowska-Korytkowska M, Maslinska M, et al. The usefulness of ultrasound in the diagnostics of Sjögren's syndrome. *J Ultrason*. 2013 Jun;13(53):202-11. doi: 10.15557/JoU.2013.0020. Epub 2013 Jun 30.
18. Торгашина АВ. Значение ультразвукового исследования слюнных желез при болезни Шегрена. Научно-практическая ревматология. 2021;59(4):442-449. [Torgashina AV. Ultrasound examination of the salivary glands in Sjögren's disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(4):442-449. (In Russ.)].
19. Zhou M, Song S, Wu S, et al. Diagnostic accuracy of salivary gland ultrasonography with different scoring systems in Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Nov 20;8(1):17128. doi: 10.1038/s41598-018-35288-5.
20. Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Nicolas C, et al. Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjögren's syndrome using consensual definitions: an OMERACT ultrasound working group reliability exercise. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):967-973. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215024. Epub 2019 Apr 29.
21. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):475-87. doi: 10.1002/acr.21591.
22. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571. Epub 2016 Oct 26.
23. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015 Feb 20;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022. eCollection 2015.
24. Alyas F, Lewis K, Williams M, et al. Diseases of the submandibular gland as demonstrated using high resolution ultrasound. *Br J Radiol*. 2005 Apr;78(928):362-9. doi: 10.1259/bjr/93120352.
25. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Jan;80(1):1-8. doi: 10.1097/00005792-200101000-00001.
26. Martinoli C, Pretolesi F, Del Bono V, et al. Benign lymphoepithelial parotid lesions in HIV-positive patients: spectrum of findings at gray-scale and Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Oct;165(4):975-9. doi: 10.2214/ajr.165.4.7677004.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.05.2024/21.07.2024/23.07.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы, регистрационный № 1021051402790-6.

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

The article was prepared within the framework of the basic research topic, registration № 1021051402790-6.

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

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

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

Волков А.В. <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>

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

«Атеросклеротический» фенотип ревматоидного артрита. Что мы знаем о нем?

Гордеев А.В.^{1,2}, Матьянова Е.В.¹, Пожидаев Е.В.¹, Зоткин Е.Г.¹, Ли́ла А.М.^{1,3}

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

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А;

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

В ряде исследований установлено, что системное ревматоидное воспаление может вызывать индукцию и ускоренное прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, что, в свою очередь, способно приводить к более частому развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ревматоидным артритом (РА) по сравнению с общей популяцией.

Цель исследования — оценить наличие, характер и роль традиционных и специфических для РА факторов риска развития ССЗ у больных активным РА в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проанализированы данные 967 больных достоверным активным РА, у которых в связи с неэффективностью предыдущей терапии проведено назначение/смена генно-инженерных биологических препаратов или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов. Больные были разделены на две группы: с наличием и отсутствием ССЗ. Помимо этого, в каждой группе выделены сопоставимые возрастные подгруппы пациентов пожилого (60–74 года) и среднего (45–59 лет) возраста. У всех больных оценивали клинические и лабораторные показатели активности РА, наличие внесуставных проявлений, тяжесть и прогрессирование РА, а также особенности его фармакотерапии. Кроме того, у всех больных РА изучались сопутствующая патология и ряд традиционных факторов риска развития ССЗ.

Результаты и обсуждение. У пациентов со сходной активностью и длительностью РА по мере накопления ССЗ, связанных с возрастом, происходит параллельное статистически значимое накопление традиционных факторов риска развития ССЗ. Частота артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких, патологии щитовидной железы, анемического синдрома, дислипидемии, гиперурикемии и ожирения в группе больных РА с ССЗ пожилого возраста была значимо выше, чем в группе больных среднего возраста.

Заключение. Представляется целесообразным выделение особого варианта РА, тесно ассоциированного с атеросклерозом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; сердечно-сосудистые заболевания; факторы риска; мултиморбидность.

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для ссылки: Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Пожидаев ЕВ, Зоткин ЕГ, Ли́ла АМ. «Атеросклеротический» фенотип ревматоидного артрита. Что мы знаем о нем? Современная ревматология. 2024;18(5):44–53. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-44-53

"Atherosclerotic" phenotype of rheumatoid arthritis. What do we know about it?

Gordeev A.V.^{1,2}, Matyanova E.V.¹, Pozhidaev E.V.¹, Zotkin E.G.¹, Lila A.M.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²19, Marshala Timoshenko Street, Build. 1A, Moscow 121359, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Several studies have shown that systemic rheumatoid inflammation may cause induction and accelerated progression of atherosclerotic vascular lesions, which in turn may lead to more frequent development of cardiovascular diseases (CVD) in patients with rheumatoid arthritis (RA) compared to the general population.

Objective. To evaluate the presence, nature and role of conventional and RA-specific risk factors for the development of CVD in patients with active RA in real-life clinical practice.

Material and methods. Data from 967 patients with confirmed active RA were analyzed. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or targeted DMARDs were prescribed/switched due to the ineffectiveness of previous therapy. Patients were divided into two groups: with and without CVD. In addition, comparable age subgroups of elderly (60–74 years) and middle-aged (45–59 years) patients were formed in each group.

In all patients, clinical and laboratory parameters of RA activity, presence of extra-articular manifestations, the severity and progression of RA and characteristics of pharmacotherapy were analyzed. In addition, concomitant diseases and several traditional risk factors for the development

of CVD were analyzed in all RA patients.

Results and discussion. In patients with similar RA activity and duration, there is a parallel, statistically significant accumulation of traditional CVD risk factors with increasing age-related CVD. The incidence of arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, thyroid pathology, anemic syndrome, dyslipidemia, hyperuricemia and obesity was significantly higher in the group of elderly RA patients with CVD than in the group of middle-aged patients.

Conclusion. It seems appropriate to identify a specific variant of RA that is closely associated with atherosclerosis.

Keywords: rheumatoid arthritis; cardiovascular disease; risk factors; multimorbidity.

Contact: Andrey Viktorovich Gordeev; avg1305@yandex.ru

For reference: Gordeev AV, Matyanova EV, Pozhidaev EV, Zotkin EG, Lila AM. "Atherosclerotic" phenotype of rheumatoid arthritis. What do we know about it? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):44–53. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-44-53

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое прогрессирующее иммуновоспалительное заболевание, характеризующееся повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом [1–4]. В рекомендациях Ассоциации ревматологов России и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) указано, что у пациентов с РА риск развития ССЗ повышен в 1,5 раза, особенно при продолжительности РА более 10 лет, наличии ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), а также внесуставных проявлений РА [3].

Основой большинства ССЗ является атеросклероз сосудов, развитие которого, согласно современным представлениям, вызвано системным воспалением, обусловленным патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета [4–6]. Отмечается некоторая схожесть определенных компонентов патогенеза атеросклероза и аутоиммунного воспаления, лежащего в основе РА. По данным ряда исследований, активное системное ревматоидное воспаление способствует прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов и может провоцировать развитие тяжелых осложнений ССЗ.

Считается, что сложное взаимодействие воспалительных механизмов РА проявляется в повышении уровня различных провоспалительных цитокинов и маркеров, включая фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 1 и 6, пути JAK-STAT и CD80-CD86, СРБ и СОЭ. Эти показатели отражают более высокую активность РА и связаны с увеличением риска развития ССЗ [7, 8]. Таким образом, регресс воспалительного статуса у больных РА в результате применения фармакологических средств, подавляющих выработку провоспалительных цитокинов, может снижать не только активность РА, но и риск развития ССЗ. В исследованиях, в которых сообщалось об уменьшении смертности от ССЗ на фоне применения противовоспалительных препаратов, подтверждена эта возможность [9, 10]. В то же время терапия РА с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК) и ингибиторов Янус-киназ (иJAK) может пагубно воздействовать на сердечно-сосудистую систему, при этом даже длительная стойкая ремиссия не избавляет эту категорию больных РА от высокой смертности, вызванной ССЗ [11].

Вероятность развития ССЗ как в общей популяции, так и, несомненно, у больных РА определяется такими традиционными факторами кардиоваскулярного риска, как образ жизни, курение, ожирение, степень физической активности и диета с высоким содержанием жиров и/или са-

хара, а также артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, сахарный диабет (СД) и др. Увеличение возраста и мужской пол также ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ [12].

Проблема сопутствующей патологии при ревматических заболеваниях (феномен мультиморбидности) широко обсуждается в литературе. Особенно важна и интересна роль мультиморбидности при РА в связи с ее многофакторностью и вовлечением обширного спектра в некоторой степени схожих патогенетических механизмов, а также наличием корреляции выраженности аутоиммунных нарушений с развитием и осложненным течением ССЗ [13]. Хотя повышенный риск возникновения ССЗ и их осложнений у пациентов с РА давно известен, существует потребность во внедрении в ревматологическую практику стратегий выявления и регистрации факторов риска ССЗ у пациентов с РА [13–16]. Поэтому в повседневной клинической практике, обнаружение реально значимых факторов риска развития ССЗ у больных РА и, как следствие, попытка управления этими факторами имеет решающее значение для профилактики заболеваний.

Цель исследования — изучить наличие, характер и роль традиционных и специфических для РА факторов риска развития ССЗ у больных активным РА в реальной клинической практике.

Материал и методы. В анализ включено 967 пациентов с активным РА, госпитализированных (всего 1352 случаев госпитализации) в специализированный ревматологический стационар. Пациенты соответствовали критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR 2010 г., у них была неэффективна терапия традиционными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), и они нуждались, по решению клинико-экспертной комиссии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических БПВП (тсБПВП).

Всем пациентам проводилось общепринятое клинико-инструментальное обследование [17]. Формирование исследуемых групп больных РА представлено на рис. 1. Поскольку больные РА с наличием ССЗ были значительно старше, чем пациенты группы контроля (без ССЗ, $n=489$, 50,6%; $p<0,0001$), было решено проводить сравнение изучаемых показателей в сопоставимых по возрасту подгруппах больных, имевших и не имевших ССЗ.

У всех пациентов подробно собирали лекарственный анамнез, регистрировали все документально подтвержден-

ные сопутствующие заболевания, включая ССЗ. В табл. 1 приведены выявленные у пациентов факторы риска развития ССЗ.

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

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении значительно различающихся дисперсных групп применялся критерий Фишера (F). Результаты представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения групп с ненормальным распределением признака применялся тест Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена (с определением коэффициента корреляции Rs). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В целом по группе ($n=967$) различные ССЗ были выявлены у 56,9% больных активным РА, а в подгруппе пожилых больных (подгруппа 1п) этот показатель оказался значимо выше ($p < 0,05$) – 75,9%. Частота основных ССЗ в целом в группе больных активным РА представлена на рис. 2. Сравнимые группы были сопоставимы по гендерному составу и длительности РА (табл. 2). У больных пожилого возраста длительность РА к моменту начала терапии/замены ГИБП была значимо больше как при наличии, так и при отсутствии ССЗ. Позитивность по АЦЦП у больных среднего возраста без ССЗ (подгруппа 2с) выявлялась значимо чаще (86,8%), чем у пациентов среднего возраста с наличием ССЗ (подгруппа 1с, 78,4%; $p=0,04$). У пожилых больных частота позитивности по АЦЦП при наличии (подгруппа 1п) и при отсутствии (подгруппа 2п) ССЗ была сопоставима и составляла соответственно 83,3 и 84,9% (отношение шансов, ОШ 0,6; 95% доверительный интервал, ДИ 1,2–5; $p=0,02$). Частота выявления РФ в подгруппах больных среднего возраста (1с и 2с) не зависела от наличия ССЗ. В подгруппе 1п РФ был обнаружен значимо чаще, чем в подгруппе 2п ($p=0,02$).

У пациентов среднего возраста с ССЗ (подгруппа 1с) чаще имела II рентгенологическая стадия РА (51,4%), чем у пациентов из сопоставимой по возрасту подгруппы 2с (37,7%). Однако число пациентов с IV (поздней) рентгенологической стадией РА, наоборот, было значимо большим в подгруппе пациентов среднего возраста без ССЗ (2с), чем в сопоставимой подгруппе пациентов с наличием ССЗ (1с). У больных пожилого возраста без ССЗ (2п) значимо чаще встречалась III рентгенологическая стадия РА (37%; $p=0,002$), чем в сопоставимой подгруппе пожилых пациентов с наличием ССЗ (1п, 29,9%).

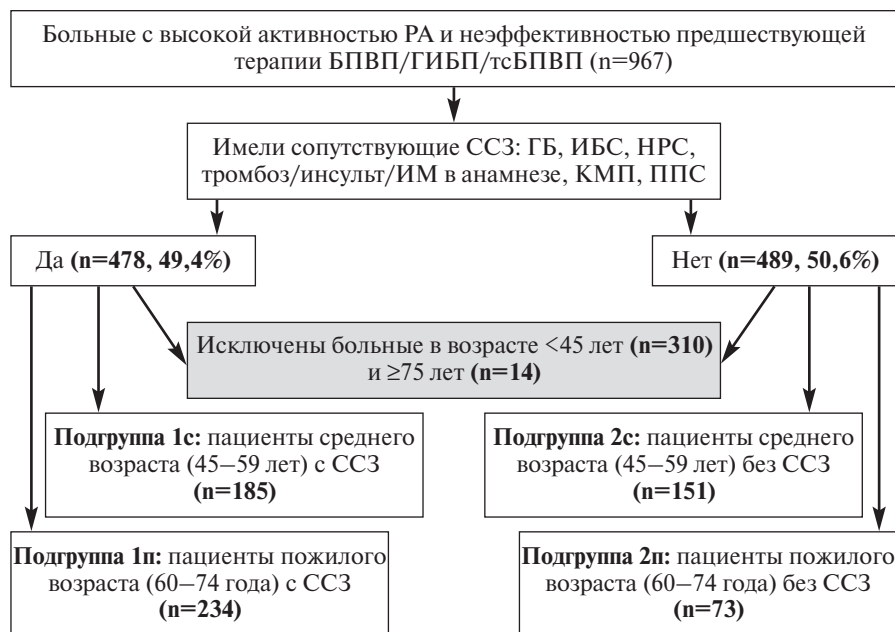


Рис. 1. Схема формирования исследуемых групп. ИМ – инфаркт миокарда. Здесь и на рис. 2: ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НРС – нарушение ритма сердца; ППС – патология периферических сосудов; КМП – кардиомиопатия

Fig. 1. Scheme of study groups formation. ИМ – myocardial infarction. Here and in Fig. 2: АГ – essential hypertension; ИБС – ischemic heart disease; НРС – cardiac arrhythmia; ППС – peripheral vascular pathology; КМП – cardiomyopathy

Более чем у половины больных РА, включенных в исследование, независимо от возраста были зафиксированы внесуставные проявления РА, которые, за исключением синдрома Шегрена, встречались практически с одинаковой частотой. Последний значимо чаще выявлялся у пожилых больных, но без ССЗ. Трудный для лечения (difficult-to-treat, D2T) вариант РА отмечался менее чем у 1/10 части больных во всех исследуемых группах как при наличии, так и при отсутствии ССЗ.

На момент включения в исследование практически все клинические и лабораторные показатели активности РА (табл. 3) в группах больных среднего и пожилого возраста с

Таблица 1. Факторы риска развития ССЗ у больных РА
Table 1. Risk factors for the development of CVD in patients with RA

Традиционные	Ассоциированные с РА
Возраст	Длительность РА
Пол	Активность РА
Ожирение	Тяжесть РА
АГ	Серопозитивность по РФ и АЦЦП
ХБП	Внесуставные проявления РА
Анемия	Терапия РА: НПВП, ГК, МТ, ЛЕФ, иИЛ6, иФНОα, иJAK
Дислипидемия	
Гипергликемия	
Гиперурикемия	
СД	
Гиподинамия	
Частый стресс	
Курение	

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; МТ – метотрексат; ЛЕФ – лефлуномид; иИЛ6 – ингибиторы ИЛ6; иФНОα – ингибиторы ФНОα.

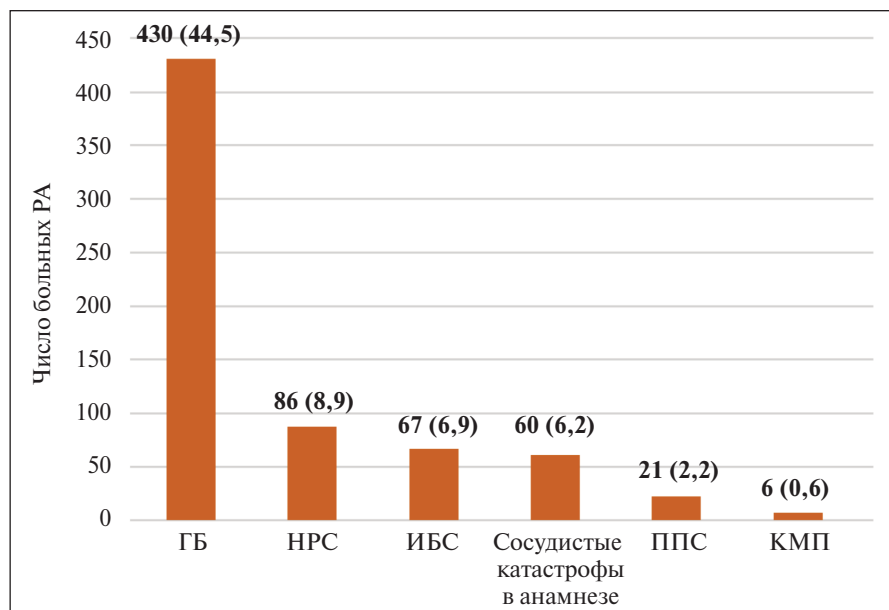


Рис. 2. Частота основных ССЗ в общей группе пациентов с РА (n=967), n (%)

Fig. 2. Frequency of CVD in general group of patients with RA (n=967), n (%)

ССЗ и без ССЗ были сопоставимы. Однако в подгруппе 1п отмечались меньшие число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) суставов (p=0,04) и CDAI (Clinical Disease Activity Index; p=0,047), чем в подгруппе 2п.

Частота и структура сопутствующей патологии, включая ССЗ, у больных РА разных возрастных групп представлены в табл. 4. Нами подтверждено закономерное и многократное увеличение частоты выявления различных нозологических

форм ССЗ у пациентов с РА пожилого возраста (подгруппа 1п) по сравнению с аналогичными показателями у больных РА среднего возраста (подгруппа 1с), p<0,05.

Установлено, что у пациентов со сходной активностью и длительностью РА по мере связанного с возрастом накопления ССЗ (сравнение подгрупп 1с и 1п) происходит параллельное статистически значимое накопление традиционных факторов риска развития ССЗ. Доля больных с АГ (p=0,03), СД (p=0,03), ХБП (p<0,0001), хронической обструктивной болезнью легких – ХОБЛ (p=0,0003), патологией щитовидной железы (p=0,03), анемическим синдромом (p=0,04), дислипидемией (p<0,05), гиперурикемией (p=0,03), остеопорозом (p<0,0001) и ожирением (p<0,0001) была значимо выше в подгруппе 1п. Число курящих больных РА во всех сравниваемых группах было практически одинаковым.

Анализ особенностей фармакотерапии РА, которая могла бы ослабить или усилить риск развития атеросклероза вообще и/или ССЗ в частности [18], у больных с наличием и отсутствием ССЗ представлен в табл. 5. Примечательно, что МТ не являлся лидером среди изначально назначаемых синтетических БПВП. Опыт применения МТ имелся у подавляющего большинства пациентов с РА (1с – 96,8%; 2с – 97,4%; 1п – 93,2%; 2п – 100%). При этом ни число пациентов, когда-либо прини-

Таблица 2. Характеристика больных РА в исследуемых группах (n=643)

Table 2. Characteristics of patients with RA in the study groups (n=643)

Показатель	Группа пациентов среднего возраста			Группа пациентов пожилого возраста		
	подгруппа 1с (n=185)	подгруппа 2с (n=151)	p	подгруппа 1п (n=234)	подгруппа 2п (n=73)	p
Возраст, годы, M±SD	53,4±4,3	51,8±4,3	0,001	67±4	64±3,2	<0,0001
Мужчины/женщины	39 (21,1)/146 (78,9)	20 (13,3)/131 (86,8)	Нд	50 (21,4)/184 (78,6)	16 (21,9)/57 (78,1)	Нд
Длительность РА, годы, M±SD	12,9±9,2	12,8±9,4	Нд	14,9±11,3	13,5±8,6	Нд
Позитивность по РФ	158 (85,4)	132 (87,4)	Нд	213 (91)	59 (80,8)	0,02
Позитивность по АЦЦП	145 (78,4)	131 (86,8)	0,046	195 (83,3)	62 (84,9)	Нд
Рентгенологическая стадия РА:						
I	2 (1,1)	2 (1,3)	Нд	3 (1,3)	0	Нд
II	95 (51,4)	57 (37,7)	0,01	114 (48,7)	29 (39,7)	Нд
III	43 (23,2)	38 (25,2)	Нд	70 (29,9)	27 (37)	0,002
IV	45 (24,3)	53 (35,1)	0,03	47 (20,1)	17 (23,3)	Нд
Внесуставные проявления:						
синдром Шегрена	56 (30,3)	55 (36,4)	Нд	74 (31,6)	34 (46)	0,02
ревматоидные узелки	46 (24,9)	34 (22,5)	Нд	88 (37,6)	25 (34,2)	Нд
ИЗЛ	10 (5,4)	7 (4,6)	Нд	30 (12,8)	8 (11)	Нд
Операции на суставах в анамнезе	23 (12,4)	25 (16,6)	Нд	60 (25,6)	16 (21,9)	Нд
D2T РА	15 (8,1)	10 (6,6)	Нд	14 (6)	6 (8,2)	Нд

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. Здесь и в табл. 3–6: Нд – различия недостоверны. ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Показатели активности РА на момент включения в исследование (n=643)
Table 3. RA activity indicators at the time of enrolment in the study (n=643)

Показатель	Группа пациентов среднего возраста			Группа пациентов пожилого возраста		
	подгруппа 1с (n=185)	подгруппа 2с (n=151)	p	подгруппа 1п (n=234)	подгруппа 2п (n=73)	p
ЧБС, М±SD	9,9±5,6	9,4±5,3	Нд	9,6±5,5	10,8±5,4	0,04
ЧПС, М±SD	5,8±4,1	5,6±3,8	Нд	5,2±3,8	6,2±4,1	0,04
ОСЗП по ВАШ, мм, М±SD	63,4±14,2	64,1±13,3	Нд	62,5±14,7	65,3±13,8	Нд
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22 [13; 42]	20 [11; 44]	Нд	22 [13; 51]	22 [13; 56]	Нд
СРБ, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [3,5; 29,7]	10,6 [2,1; 27,2]	Нд	9,4 [3; 22,9]	12,3 [2,7; 27,2]	Нд
DAS28-СОЭ, М±SD	5,4±1,1	5,2±1,2	Нд	5,3±1,2	5,6±1,1	Нд
DAS28-СРБ, М±SD	5±1	5±1	Нд	4,9±1,1	5,2±0,9	Нд
CDAI, М±SD	28,3±10,3	27,5±9,3	Нд	27,2±10	29,8±9,3	0,047
SDAI, М±SD	30,3±11,5	29,8±10,5	Нд	29,4±11,3	31,9±10,3	Нд
Утренняя скованность, мин, Ме [25-й; 75-й перцентили]	90 [40; 180]	70 [30; 180]	Нд	60 [30; 120]	90 [30; 240]	Нд

Примечание. ОСЗП – оценка состояния здоровья пациентом; SDAI – Simplified Disease Activity Index; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score по уровню СОЭ; DAS28-СРБ – Disease Activity Score по уровню СРБ.

Таблица 4. Сопутствующие заболевания у больных РА (n=643)
Table 4. Concomitant diseases in patients with RA (n=643)

Показатель	Группа пациентов среднего возраста			Группа пациентов пожилого возраста			p
	подгруппа 1с (n=185)	подгруппа 2с (n=151)	p ₁₋₂	подгруппа 1п (n=234)	подгруппа 2п (n=73)	p ₁₋₂	p _{1п-1с}
АГ	164 (88,6)	—	—	221 (94,4)	—	—	0,03
ИБС	13 (7)	—	—	48 (20,5)	—	—	0,0001
Сосудистые катастрофы (тромбоз, инсульт, ИМ) в анамнезе	16 (8,6)	—	—	36 (15,4)	—	—	0,02
ИМ в анамнезе	7 (3,8)	—	—	12 (5,1)	—	—	Нд
Тромбоз в анамнезе	7 (3,8)	—	—	11 (4,7)	—	—	Нд
Инсульт в анамнезе	5 (2,7)	—	—	13 (5,6)	—	—	Нд
Анемия (уровень Нб для женщин <120 г/л, для мужчин <130 г/л)	75 (40,5)	53 (35,1)	Нд	64 (27,4)	15 (20,5)	Нд	0,004
ЦВБ/дисциркуляторная энцефалопатия	29 (15,7)	6 (4)	0,0005	49 (20,9)	9 (12,3)	Нд	Нд
Полиневропатия	21 (11,4)	15 (9,9)	Нд	36 (15,4)	8 (11)	Нд	Нд
Язвенная болезнь желудка/ДПК	17 (9,2)	16 (10,6)	Нд	21 (9)	7 (9,6)	Нд	Нд
Вирусный гепатит	10 (5,4)	4 (2,6)	Нд	13 (5,6)	1 (1,4)	Нд	Нд
Бронхиальная астма	9 (4,9)	7 (4,6)	Нд	14 (6)	2 (2,7)	Нд	Нд
ИЗЛ/ХОБЛ	14 (7,6)	11 (7,3)	Нд	47 (20,1)	11 (15,1)	Нд	0,0003
Туберкулез в анамнезе	14 (7,6)	13 (8,6)	Нд	25 (10,7)	6 (8,2)	Нд	Нд
Амилоидоз почек (подтвержденный биопсией)	3 (1,6)	1 (0,7)	Нд	16 (6,8)	3 (4,1)	Нд	0,01

Продолжение табл. 4

Показатель	Группа пациентов среднего возраста			Группа пациентов пожилого возраста			р
	подгруппа 1с (n=185)	подгруппа 2с (n=151)	p1-2	подгруппа 1п (n=234)	подгруппа 2п (n=73)	p1-2	p1п-1с
Стадии ХБП по СКФ при поступлении в стационар:							
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	108±30,4	103,1±26,3	Нд	86±26,8	88,6±21,2	Нд	
нет ХБП	126 (68,1)	97 (64,2)	Нд	97 (41,5)	32 (43,8)	Нд	<0,0001
II стадия (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м ²)	52 (28,1)	48 (31,8)	Нд	100 (42,7)	36 (49,3)	Нд	0,002
IIIa стадия (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ²)	5 (2,7)	5 (3,3)	Нд	24 (10,3)	5 (6,8)	Нд	0,002
IIIb стадия (СКФ <45 мл/мин/1,73 м ²)	1 (0,5)	0	Нд	11 (4,7)	0	Нд	—
МКБ	17 (9,2)	7 (4,6)	Нд	30 (12,8)	3 (4,1)	0,04	Нд
СД	11 (5,9)	5 (3,3)	Нд	29 (12,4)	3 (4,1)	0,04	0,03
Патология щитовидной железы	36 (19,5)	25 (16,6)	Нд	63 (26,9)	7 (9,6)	0,002	Нд
Остеопороз	32 (17,3)	22 (14,6)	Нд	84 (35,9)	24 (32,9)	Нд	<0,0001
ИМТ, M±SD	27,6±5	24,5±4,3	<0,0001	28,2±5,4	25,5±3,5	<0,0001	Нд
Курение	18 (9,7)	14 (9,3)	Нд	29 (12,4)	7 (9,6)	Нд	

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. ЦВБ — цереброваскулярная болезнь; ДПК — двенадцатиперстная кишка; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; МКБ — мочекаменная болезнь; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 5. Лекарственная терапия у пациентов с РА: синтетические БПВП, НПВП и ГК (n=643)

Table 5. Drug therapy in patients with RA: synthetic DMARDs, NSAIDs and GCs (n=643)

Показатель	Группа пациентов среднего возраста			Группа пациентов пожилого возраста		
	подгруппа 1с (n=185)	подгруппа 2с (n=151)	р	подгруппа 1п (n=234)	подгруппа 2п (n=73)	р
Число синтетических БПВП в анамнезе, M±SD	2,7±1,1	2,6±1	Нд	2,7±1,1	2,5±0,7	Нд
МТ:						
принимали ранее, n (%)	179 (96,8)	147 (97,4)	Нд	218 (93,2)	73 (100)	Нд
суммарная длительность приема, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	33 [8; 102]	34 [13; 101]	Нд	41 [9; 96]	40 [151; 101]	Нд
ЛЕФ:						
принимали ранее, n (%)	138 (74,6)	106 (70,2)	Нд	162 (69,2)	52 (71,2)	Нд
суммарная длительность приема, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [4; 30]	12 [4; 29]	Нд	10 [3; 36]	12 [4; 32]	Нд
ГК:						
принимали ранее, n (%)	123 (66,8)	85 (56,7)*	Нд	127 (54,4)	45 (61,4)	Нд
суммарная длительность приема, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	38 [13; 120]	30 [14; 88]	Нд	31 [9; 99]	52 [12; 126]	Нд
доза в пересчете на преднизолон <i>per os</i> , M±SD, мг/сут	7±4,3	7,3±4,0	Нд	6,4±3,8	5,9±3,0	Нд
ГКХ:						
принимали ранее, n (%)	67 (36,2)	55 (36,4)	Нд	91 (38,9)	17 (23,3)	p=0,01
суммарная длительность приема, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [2; 17]	10 [3; 25]	Нд	9 [3; 21]	9,5 [3; 21]	Нд
НПВП, n (%):						
не принимали	63 (33,2)	37 (24,5)	Нд	74 (31,8)	20 (27,2)	Нд
ЦОГ2-неселективные	32 (17,2)	35 (23,2)	Нд	45 (19,5)	10 (13,8)	Нд
ЦОГ2- селективные	94 (50,7)	84 (53,8)	Нд	124 (53,1)	46 (63,4)	Нд

Примечание. * — процент рассчитан от числа больных, имевших опыт применения данного препарата. ЦОГ — циклооксигеназа.

мавших МТ, ни суммарная длительность его применения в сравниваемых подгруппах существенно не различались.

Практически аналогичные тенденции прослеживались при использовании пациентами с РА всех групп и других синтетических БПВП — ЛЕФ и гидроксихлорохина (ГКХ). Отметим, что пациенты всех групп, имевшие опыт применения

указанных БПВП, суммарно получали терапию каждым из этих препаратов не более 1 года (!).

При изучении использования НПВП и ГК в сравниваемых группах выявлено, что ни число больных, ни длительность приема, ни средняя суточная доза ГК, ни селективность НПВП не зависели от возраста больных РА и от наличия ССЗ.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 6. Лекарственная терапия у пациентов с РА: ГИБП (n=643)
Table 6. Drug treatment in patients with RA: biologic DMARDs (n=643)

Показатель	Группа пациентов среднего возраста			Группа пациентов пожилого возраста		
	подгруппа 1с (n=185)	подгруппа 2с (n=151)	p	подгруппа 1п (n=234)	подгруппа 2п (n=73)	p
Число ГИБП/тсБПВП в анамнезе, включая препарат, назначенный при настоящей госпитализации, M±SD	1,7±1,2	1,4±0,9	0,04	1,4±0,7	1,5±0,9	Нд
Возраст начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, M±SD	50,7±5,7	49,4±5,7	0,03	63,3±5,3	61±4,8	0,0009
Время от дебюта РА до начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, M±SD	10,2±8,7	10,4±9,2	Нд	12,3±10,9	10,8±8,6	Нд
Длительность терапии ГИБП/тсБПВП, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 3]	1 [0; 3]	Нд	1 [0; 4]	1 [0; 4]	Нд
ГИБП/тсБПВП (по данным анамнеза), n (%):						
иФНОα	69 (37,3)	53 (35,1)	Нд	55 (23,5)	22 (30,1)	Нд
иИЛ6	17 (9,2)	8 (5,3)	Нд	23 (9,8)	8 (11)	Нд
анти-В-клеточные препараты	79 (42,7)	67 (44,4)	Нд	125 (53,4)	36 (49,3)	Нд
блокаторы костимуляции	13 (7)	10 (6,6)	Нд	23 (9,8)	4 (5,5)	Нд
иJAK	7 (3,7)	13 (8,6)	Нд	7 (3)	2 (2,7)	Нд

Возраст пациентов к началу терапии ГИБП/тсБПВП был статистически значимо выше при наличии ССЗ в обеих возрастных группах ($p < 0,05$) при сопоставимом (в среднем около 10 лет; $p > 0,05$) времени от момента дебюта РА до назначения указанных препаратов, а также длительности их использования (табл. 6). Структура назначаемых при активном РА ГИБП/тсБПВП была схожей и не зависела от возраста пациентов или от наличия ССЗ. Чаще других классов ГИБП использовались анти-В-клеточные препараты (42,7–53,4%), на втором месте стояли иФНОα (23,5–37,3%) и лишь на третьем месте — иИЛ6 (5,3–11%), но без значимых различий между сравниваемыми группами.

Обсуждение. В изученной нами популяции больных активным РА, госпитализированных в специализированный ревматологический стационар, практически из всех регионов Российской Федерации, частота ССЗ составляла около 57% с очевидным и закономерным ее увеличением (до 76%) у больных пожилого возраста. Аналогичная тенденция выявлена и в других исследованиях [1, 13, 18, 19].

Демографические характеристики больных РА могут влиять на риск возникновения ССЗ. Хотя среди наших пациентов значительно преобладали женщины, значимыми факторами риска развития атеросклеротических ССЗ являлись мужской пол и пожилой возраст. Число лиц мужского пола с наличием и отсутствием ССЗ в группах среднего и пожилого возраста было сопоставимым, но возраст больных РА с ССЗ был значимо выше в каждой из возрастных групп.

Большая часть ССЗ связана с атеросклеротическим поражением сосудов и сердца. Известно, что отчасти развитие атеросклероза обусловлено хроническим системным воспалением, а его патогенез, как неоднократно отмечалось [1, 6, 12, 13, 18–21], зачастую перекликается с патогенезом ряда ревматических заболеваний (в частности, РА), в основе которых лежит аутоиммунное воспаление [18, 22]. Однако само по себе наличие хронического аутоиммунного воспаления не является достаточным условием для развития и прогрессирования атеросклероза [13, 18, 22]. Помимо хронического воспалительного процесса и наследственной

предрасположенности, вероятность возникновения кардиоваскулярной патологии при РА в значительной мере зависит от наличия традиционных факторов риска развития ССЗ [14–16, 23] и сопутствующих РА заболеваний [12, 13, 24, 25], которые имеют очевидную тенденцию к накоплению с возрастом. Поэтому, предположив, что у больных РА среднего возраста в развитии ССЗ будут доминировать преимущественно воспалительные (РА-специфические) факторы риска (см. табл. 1), а у лиц пожилого возраста эти факторы будут действовать совместно с накопившимися традиционными факторами риска ССЗ, мы разделили пациентов с активным РА на группы в зависимости не только от наличия или отсутствия ССЗ, но и от возраста (группы среднего и пожилого возраста).

Поскольку аутоиммунное воспаление — важнейший фактор риска возникновения клинических и субклинических проявлений атеросклероза, некоторые авторы считают, что его ускоренное развитие и прогрессирование можно рассматривать как своеобразный системный признак РА [20], при этом у таких пациентов отмечается изначально более высокая активность (по CDAI), которая коррелирует с более высоким риском развития ССЗ [26, 27]. Однако такая линейная трактовка взаимосвязи ревматоидного воспаления и атеросклероза, и на наш взгляд, и по мнению других авторов [28], является слишком упрощенной. В настоящем исследовании ни в одной из возрастных групп не выявлено различий в наличии и выраженности параметров, которые можно было бы с уверенностью отнести к РА-специфическим факторам риска развития ССЗ.

Показатели, всесторонне характеризующие ревматоидное воспаление, такие как активность и длительность РА, серопозитивность по АЦЦП и РФ, тяжесть (рентгенологическая стадия) и наличие внесуставных проявлений, не имели значимых различий при наличии и отсутствии ССЗ. И, что особенно важно, — это сходство перечисленных выше показателей в группах больных РА среднего возраста, у которых, с одной стороны, в силу возраста еще не успели в полной мере накопиться традиционные факторы риска развития

ССЗ, а с другой — могли монополюльно доминировать РА-специфические факторы риска развития кардиоваскулярной патологии. Нам также не удалось выявить значимых различий в характеристиках ревматоидного воспаления у больных РА пожилого возраста, имевших и не имевших ССЗ, т. е. в той возрастной группе, в которой ССЗ встречаются максимально часто [13–16].

Не отрицая некоторой патогенетической близости этих двух заболеваний [6, 18] и возможного благоприятного влияния противоревматической терапии РА на кардиоваскулярный риск [20, 22], хотелось бы еще раз [13] подчеркнуть, что речь идет о двух разных нозологиях (атеросклероз и РА), которые могут развиваться автономно и параллельно, а нередко и опережая [26] друг друга.

Помимо характеристик собственно ревматоидного воспаления, к РА-специфическим факторам риска развития ССЗ можно отнести и особенности фармакотерапии суставного заболевания. Так, некоторые ее компоненты могут увеличивать этот риск (НПВП, ГК, ЛЕФ, iJAK), не влияя на него (МТ, ГКХ, различные ГИБП) и, возможно, снижать его — иИЛ6 [5, 9, 10, 15–18, 20, 22, 29–33]. Как оказалось, выбор стратегии терапии РА, в том числе даже самой лучшей (Treat-to-Target, T2T), не оказывает значимого влияния на смертность от ССЗ [11] — она по-прежнему остается крайне высокой. В нашем исследовании не выявлено существенной разницы в количественном распределении и структуре лекарственных препаратов, применяемых в терапии РА при наличии и отсутствии ССЗ в разных возрастных группах. Возможно, своеобразным вкладом фармакотерапии РА в повышение риска развития ССЗ у наших пациентов явилось значимо более позднее назначение ГИБП, что особенно заметно у больных пожилого возраста. Известно, что риск развития ССЗ может быть напрямую связан с более частым применением различных ГИБП [34, 35]. В настоящем исследовании не удалось показать, что D2T РА у больных с ССЗ встречается значимо чаще.

Курение — серьезный фактор риска развития не только атеросклероза и его осложнений, но и собственно РА и ассоциируется с более тяжелым течением обоих заболеваний [6, 12, 16]. Среди наших пациентов число курильщиков во всех сравниваемых группах было практически одинаковым.

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов со сходной активностью и длительностью РА по мере связанного с возрастом накопления ССЗ (сравнение подгрупп 1с и 1п) происходит параллельное статистически значимое накопление традиционных факторов риска развития ССЗ. Доля пациентов с АГ, СД, ХБП, ХОБЛ, патологией щитовидной железы, анемическим синдромом, дислипидемией, гиперурикемией и ожирением в группе по-

жилых больных РА с ССЗ была значимо выше, чем в аналогичной группе больных среднего возраста. Столь рельефные различия частоты выявления именно традиционных факторов риска ССЗ и сопутствующих заболеваний в разных возрастных группах на фоне схожей активности ревматоидного воспаления (РА-специфические факторы риска) приводили к закономерному и многократному увеличению частоты выявления различных ССЗ у пациентов с РА пожилого возраста по сравнению с пациентами РА среднего возраста. Другими словами, нам, как и другим авторам [35, 36], не удалось обнаружить связь между наличием и выраженностью специфических для РА факторов и риском развития ССЗ.

Наличие АГ и СД коррелирует примерно с двукратным увеличением риска ССЗ у пациентов с РА, а у больных с гиперлипидемией этот риск выше на 73% [22]. Эти факторы риска широко распространены у больных РА [14, 22–24], и, что еще крайне важно, это может отражать не только высокую фоновую заболеваемость, но и, весьма возможно, также общие пути развития, казалось бы, просто волею случая существующих заболеваний.

Заключение. Все сказанное позволяет сделать вывод, что сочетание РА и атеросклероза целесообразно рассматривать в рамках концепции «биологической мультиморбидности», согласно которой имеющиеся у пациента болезни не разделяются на «индексную» и сопутствующие (подчиненные), а считаются равноценными с допущением [14], что они имеют схожие механизмы развития и прогрессирования [18, 26]. Такой подход к ведению пациентов с сочетанием РА и атеросклероза представляется оптимальным, поскольку эти заболевания сопоставимы не только по клинической значимости, но и по некоторым механизмам патогенеза [18, 20, 21]. С практической же точки зрения, представляется целесообразным выделить особое сочетание РА, тесно ассоциированного с атеросклерозом [13], а следовательно, и с его многочисленными мультиморбидными клиническими проявлениями.

Близость некоторых путей, вовлеченных в патогенез РА и ССЗ, привела к смене парадигмы лечения подобных пациентов как ревматологами, так и кардиологами. Принимая во внимание конечный результат, очевидно, что указанные специалисты еще не прошли свою «половину пути». Учитывая наличие множества таргетных методов терапии РА и ограниченность убедительных данных о том, какое лечение наиболее эффективно у конкретного пациента, решение о лечении собственно РА в настоящее время должно в большей степени определяться сопутствующими заболеваниями, традиционными факторами риска ССЗ и профилем безопасности используемых лекарств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;(5):4–12. [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;(5):4–12. (In Russ.)].
2. Raj R, Thomas S, Gorantla V. Accelerated

- atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a systematic review. *F1000Res*. 2022 Apr 27;11:466. doi: 10.12688/f1000research.112921.2. eCollection 2022.
3. 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.
4. Yu KH, Chen HH, Cheng TT, et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Medicine*

- (Baltimore). 2022 Jan 7;101(1):e28501. doi: 10.1097/MD.00000000000028501.
5. Pincus T, Gibson KA, Block JA. Premature mortality: a neglected outcome in rheumatic diseases? *Arthritis Care Res.* 2015;67:1043-1046.
 6. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003 May 20;138(10):807-11. doi: 10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00008.
 7. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999 Jan 14;340(2):115-26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
 8. Almeida-Santiago C, Quevedo-Abeledo JC, Hernandez-Hernandez V, et al. Interleukin 1 receptor antagonist relation to cardiovascular disease risk in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2022 Aug 11;12(1):13698. doi: 10.1038/s41598-022-18128-5.
 9. Dessie G. Association of atherogenic indices with C-reactive protein and risk factors to assess cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patient at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa. *PLoS One.* 2022 Jun 3;17(6):e0269431. doi: 10.1371/journal.pone.0269431. eCollection 2022.
 10. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. ORAL surveillance investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927.
 11. Cordova Sanchez A, Khokhar F, Oloff DA, Carhart RL. Hydroxychloroquine and cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024 Apr;38(2):297-304. doi: 10.1007/s10557-022-07387-z. Epub 2022 Oct 5.
 12. Heckert SL, Maassen JM, le Cessie S, et al. Long-term mortality in treated-to-target RA and UA: results of the BeSt and IMPROVED cohort. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 11;83(2):161-168. doi: 10.1136/ard-2023-224814.
 13. Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013 Oct;166(4):622-628. e1. doi: 10.1016/j.ahj.2013.07.010. Epub 2013 Aug 29.
 14. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? Современная ревматология. 2023;17(2):16-22. [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(2):16-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22
 15. Попкова ТВ, Новикова ДС, Писарев ВВ и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;(3):4-11. [Popkova TV, Novikova DS, Pisarev VV, et al. Risk factors for cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2009;(3):4-11. (In Russ.)].
 16. Semb AG, Rollefstad S, van Riel P, et al. Cardiovascular disease assessment in rheumatoid arthritis: a guide to translating knowledge of cardiovascular risk into clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1284-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204792. Epub 2014 Mar 7.
 17. Ikdahl E, Rollefstad S, Olsen IC, et al. EULAR task force recommendations on annual cardiovascular risk assessment for patients with rheumatoid arthritis: an audit of the success of implementation in a rheumatology outpatient clinic. *Biomed Res Int.* 2015;2015:515280. doi: 10.1155/2015/515280. Epub 2015 Mar 1.
 18. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-71. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016;54(5):557-71. (In Russ.)].
 19. Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2023 Jul;19(7):417-428. doi: 10.1038/s41584-023-00969-7. Epub 2023 May 25.
 20. Semb AG, Ikdahl E, Kerola AM, et al. SURFR collaborators. A clinical audit of cardiovascular risk factors and disease in patients with rheumatoid arthritis — SURF-RA. *Mediterr J Rheumatol.* 2022 Jun 30;33(2):201-217. doi: 10.31138/mjr.33.2.201. eCollection 2022 Jun.
 21. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза — вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):465-73. [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy of atherosclerosis — contribution and lessons of rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017;55(5):465-73. (In Russ.)].
 22. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):486-93. [Gerasimova EV, Popkova TV. Functional disorders of macrophages in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(4):486-93. (In Russ.)].
 23. Semb AG, Ikdahl E, Wibetoe G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul;16(7):361-379. doi: 10.1038/s41584-020-0428-y. Epub 2020 Jun 3.
 24. Кондратьева ЛВ, Панафидина ТА, Герасимова ЕВ и др. Сахарный диабет и гипергликемия у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;8(3):23-27. [Kondrat'eva LV, Panafidina TA, Gerasimova EV, et al. Diabetes mellitus and hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;8(3):23-27. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-23-27
 25. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ. Заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа и традиционные факторы риска нарушений углеводного обмена у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019;13(3):17-21. [Kondrat'eva LV, Popkova TV. The incidence of type 2 diabetes mellitus and the traditional risk factors of carbohydrate metabolic disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(3):17-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-17-21
 26. Мутвина ЗЮ, Загребнева АИ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019;13(3):82-6. [Mutovina ZYu, Zagrebneva AI, Galushko EA, Gordeev AV. Cardioresenal syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(3):82-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-82-86
 27. Duruöz MT, Ataman S, Bodur H, Cay HF. Prevalence of cardiovascular diseases and traditional cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a real life evidence from BioSTAR nationwide registry. *Rheumatol Int.* 2024 Feb;44(2):291-301. doi: 10.1007/s00296-023-05515-y. Epub 2023 Dec 29.
 28. Langenberg C, Hingorani AD, Whitty CJM. Biological and functional multimorbidity — from mechanisms to management. *Nat Med.* 2023 Jul;29(7):1649-1657. doi: 10.1038/s41591-023-02420-6. Epub 2023 Jul 18.
 29. Yoshida K, Harrold LR, Middaugh N, et al. Time-varying association of rheumatoid arthritis disease activity to subsequent cardiovascular risk. *ACR Open Rheumatol.* 2022 Jul;4(7):587-595. doi: 10.1002/acr2.11432. Epub 2022 Apr 10.
 30. Гордеев АВ, Матянова ЕВ, Галушко ЕА. Длительный прием глюкокортикоидов больными активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр». Терапевтический архив 2023;95(5):380-385. [Gordeev AV, Mat'yanova EV, Galushko EA. Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: a therapeutic “freeze frame”. *Terapevticheskii arkhiv* 2023;95(5):380-385. (In Russ.)].
 31. Le Bras A. No benefit of methotrexate on the risk of cardiovascular events. *Nat Rev Cardiol.* 2019 Jan;16(1):2-3. doi: 10.1038/s41569-018-0133-6.

32. Murdaca G, Span F, Puppo F. Use of leflunomide plus TNF- inhibitors in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2013 Nov; 12(6):801-4. doi: 10.1517/14740338.2013.823947. Epub 2013 Jul 29.
33. Roubille C, Richer V, Startino T, et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3): 480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624. Epub 2015 Jan 5.
34. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and metaanalysis: anti-tumor necrosis factor therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):522-9. doi: 10.1002/acr.20371.
35. Vicente GNS, Pereira IA, de Castro GRW, et al. Cardiovascular risk comorbidities in rheumatoid arthritis patients and the use of antirheumatic drugs: a cross-sectional real-life study. *Adv Rheumatol*. 2021 Jun 25;61(1):38. doi: 10.1186/s42358-021-00186-4.
36. Radovits BJ, Popa-Diaconu DA, Popa C, et al. Disease activity as a risk factor for myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Aug;68(8):1271-6. doi: 10.1136/ard.2008.089862. Epub 2008 Aug 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.02.2024/17.05.2024/23.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме №1021051503137-7.

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

The article was prepared within the framework of the government task, topic №1021051503137-7.

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

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

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

Пожидаев Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7063-1834>

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

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

Переключение с ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом: эффективность и безопасность в течение 1 года терапии

Шестерня П.А.¹, Баранов А.А.², Виноградова И.Б.³, Аношенкова О.Н.⁴, Антипова О.В.⁵, Богданова Е.А.⁶, Грабовецкая Ю.Ю.⁷, Иливанова Е.П.⁸, Калягин А.Н.^{5,9}, Блинова А.А.¹⁰, Лапкина Н.А.¹¹, Мокроусова М.В.¹¹, Несмеянова О.Б.⁶, Никитина Н.М.¹², Юдина Н.В.¹³, Алексеев Е.Н.¹⁴, Насонов Е.Л.^{15,16}, Лиля А.М.^{15,17}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ³ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, Ульяновск; ⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ⁵ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск; ⁶ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; ⁷ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» Минобрнауки России, Калининград; ⁸ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; ⁹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск; ¹⁰ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово; ¹¹ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница №3», Ярославль; ¹²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ¹³ГБУЗ Республики Тыва «Республиканская больница №1», Кызыл; ¹⁴АО «Р-Фарм», Москва; ¹⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ¹⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ¹⁷кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ²Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ³Россия, 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42; ⁴Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ⁵Россия, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; ⁶Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁷Россия, 236041, Калининград, ул. Александра Невского, 14; ⁸Россия, 194291, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45, корп. 1А; ⁹Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; ¹⁰Россия, 650066, Кемерово, просп. Октябрьский, 22; ¹¹Россия, 150007, Ярославль, ул. Маяковского, 61; ¹²Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ¹³Россия, 667003, Кызыл, ул. Оюна Курседи, 163; ¹⁴Россия, 119421, Москва, Ленинский просп., 111 корп. 1; ¹⁵Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ¹⁶Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ¹⁷Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения олокизумаба (ОКЗ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в течение 12 мес после переключения с терапии ингибиторами рецептора интерлейкина (ИЛ) 6 (иИЛ6Р) по немедицинским причинам.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование, которое проводилось в 11 центрах Российской Федерации, было включено 110 больных с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR 2010 г. Всем больным в начале 2022 г. (из-за проблем с обеспечением препаратами во время пандемии коронавирусной инфекции) по немедицинским показаниям иИЛ6Р был заменен на ОКЗ в дозе 64 мг 1 раз/2 нед либо 1 раз/4 нед, согласно инструкции по медицинскому применению препарата ОКЗ.

Представлены данные о клинической эффективности, безопасности и изменении режима дозирования лекарственных препаратов на протяжении 1 года наблюдения. Проводилась оценка динамики клинических показателей: числа болезненных и числа припухших суставов, боли по визуальной аналоговой шкале, индексов DAS28-СОЭ/СРБ. Рутинные лабораторные методы включали определение количества эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, уровня гемоглобина, СРБ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы

(АЛТ), общего билирубина, холестерина. Нежелательные явления (НЯ) регистрировались в соответствии с общепринятой практикой. **Результаты и обсуждение.** После 6 мес терапии отмечалось снижение доли пациентов, достигших ремиссии/низкой активности по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, до 70,1 и 72,9% соответственно и повышение доли пациентов с умеренной и высокой активностью по DAS28-СОЭ до 26,1 и 3,7% и по DAS28-СРБ до 21,5 и 5,6% соответственно. Через 12 мес в состоянии ремиссии/низкой активности по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ находились 81,4 и 83,5% больных соответственно, умеренной активности — 18,6 и 16,5%.

В группе монотерапии ОКЗ через 6 мес лечения у 22 (71,0%) пациентов сохранялась ремиссия/низкая активность заболевания по DAS28-СОЭ и у 23 (74,2%) — по DAS28-СРБ. Через 1 год наблюдения в этой группе ремиссия/низкая активность по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ зарегистрирована у 24 (88,9%) и 23 (85,2%) пациентов соответственно.

В группе комбинированной терапии ОКЗ + базисные противовоспалительные препараты (БПВП) к 6-му месяцу терапии ремиссия/низкая активность заболевания по DAS28-СОЭ отмечена у 53 (70,7%) пациентов и по DAS28-СРБ — у 55 (73,3%). Через 12 мес в этой группе ремиссия/низкая активность по DAS28-СОЭ наблюдалась у 55 (78,6%) пациентов, по DAS28-СРБ — у 58 (82,9%).

Через 6 мес 107 (97,3%) из 110 включенных в исследование больных продолжали терапию. В 1 (0,9%) случае ОКЗ отменен из-за недостаточной эффективности, в 2 был потерян контакт с пациентами. Через 12 мес терапию продолжали 97 (88,2%) пациентов. В 5 (4,5%) случаях лечение было прекращено из-за недостаточной эффективности, в 2 (1,8%) — из-за повышения уровня АСТ/АЛТ, еще в 2 (1,8%) — по немедицинским причинам и в 1 был потерян контакт с пациентом.

Заключение. ОКЗ, прямой иИЛ6, обеспечивал эффективный контроль симптомов РА после переключения с иИЛ6Р, что позволило достигнуть цели лечения — поддержания ремиссии/низкой активности в течение 1 года более чем у 80% пациентов. ОКЗ продемонстрировал широкий диапазон возможностей в реальной клинической практике, в том числе в режиме монотерапии. По профилю безопасности ОКЗ был сопоставим с другими иИЛ6.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; реальная клиническая практика; ингибитор интерлейкина 6; олокизумаб; монотерапия; биологическая терапия; административное переключение.

Контакты: Павел Анатольевич Шестерня; shesternya75@mail.ru

Для ссылки: Шестерня ПА, Баранов АА, Виноградова ИБ, Аношенкова ОН, Антипова ОВ, Богданова ЕА, Грабовецкая ЮЮ, Иливанова ЕП, Калягин АН, Блинова АА, Лапкина НА, Мокроусова МВ, Несмеянова ОБ, Никитина НМ, Юдина НВ, Алексеев ЕН, Насонов ЕЛ, Лила АМ. Переключение с ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом: эффективность и безопасность в течение 1 года терапии. Современная ревматология. 2024;18(5):54–64. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-54-64

Switching from interleukin-6 receptor inhibitors to the direct interleukin-6 inhibitor olokizumab in patients with rheumatoid arthritis: efficacy and safety during one year of therapy

Shesternya P.A.¹, Baranov A.A.², Vinogradova I.B.³, Anoshenkova O.N.⁴, Antipova O.V.⁵, Bogdanova E.A.⁶, Grabovetskaya Yu.Yu.⁷, Ilivanova E.P.⁸, Kalyagin A.N.^{5,9}, Blinova A.A.¹⁰, Lapkina N.A.¹¹, Mokrousova M.V.¹¹, Nesmeyanova O.B.⁶, Nikitina N.M.¹², Yudina N.V.¹³, Alekseev E.N.¹⁴, Nasonov E.L.^{15,16}, Lila A.M.^{15,17}

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk;

²Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ³Ulyanovsk State University, Ministry of Science and Higher Education of Russia, Ulyanovsk; ⁴Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ⁵Irkutsk City Clinical Hospital №1, Irkutsk; ⁶Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk;

⁷Immanuel Kant Baltic Federal University, Ministry of Science and Higher Education of Russia, Kaliningrad;

⁸Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg; ⁹Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Irkutsk; ¹⁰Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo; ¹¹Clinical Hospital №3, Yaroslavl; ¹²Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov; ¹³Republican Hospital No. 1, Kyzyl; ¹⁴R-Pharm, Moscow; ¹⁵V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ¹⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ¹⁷Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Partizan Zheleznyak Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; ²5, Revolutsionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia; ³42, L'va Tolstogo Street, Ulyanovsk 432017, Russia; ⁴2, Moskovskiy Tract, Tomsk 634050, Russia;

⁵118, Baikalskaya Street, Irkutsk 664046, Russia; ⁶70, Vorovsky Street, Chelyabinsk 454048, Russia;

⁷14, Alexandra Nevskogo Street, Kaliningrad 236041, Russia; ⁸45, Lunacharsky Prospect, Build. 1A, Saint Petersburg 194291, Russia; ⁹1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk 664003, Russia; ¹⁰22, Oktyabrskiy Prospect, Kemerovo 650066, Russia; ¹¹61, Mayakovskogo Street, Yaroslavl 150007, Russia; ¹²112, Bolshaya Kazachya Street, Saratov 410012, Russia; ¹³163, Oyuna Kursedi Street, Kyzyl 667003, Russia; ¹⁴111, Leninsky Prospect, Build. 1, Moscow 119421, Russia; ¹⁵34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ¹⁶8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ¹⁷2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to investigate the efficacy and safety of olokizumab (OKZ) in patients with rheumatoid arthritis (RA) over a 12-month period after switching from interleukin (IL)-6 receptor inhibitors (iIL6R) for non-medical reasons.

Material and methods. A retrospective cohort study conducted in 11 centers in the Russian Federation included 110 patients with confirmed diagnosis of RA according to 2010 ACR/EULAR criteria. In all patients in early 2022 (due to problems with drug supply during the coronavirus pandemic) iIL6R were switched for non-medical reasons to OKZ at a dose of 64 mg once every 2 weeks or once every 4 weeks in accordance with the instructions for the medical use of OKZ.

Data on clinical efficacy, safety and changes in the dosing regimen of the drugs over an observation period of one year are presented. We assessed the dynamics of the clinical indicators: number of painful and swollen joints, pain on a visual analogue scale and DAS28-ESR/CRP indices. Routine laboratory tests included assessment of red and white blood cells count, ESR, hemoglobin, CRP, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin and cholesterol. Adverse events (AEs) were recorded in accordance with standard practice.

Results and discussion. After 6 months of therapy, the proportion of patients who achieved remission/low disease activity according to DAS28-ESR and DAS28-CRP decreased to 70.1% and 72.9%, respectively, and the proportion of patients with moderate and high activity according to DAS28-ESR increased to 26.1% and 3.7%, respectively, and according to DAS28-CRP to 21.5% and 5.6%, respectively. After 12 months, remission/low disease activity according to DAS28-ESR and DAS28-CRP was achieved in 81.4% and 83.5% of patients, respectively, and 18.6% and 16.5% of patients had moderate activity.

In the OKZ monotherapy group, after 6 months of treatment 22 (71.0%) patients were in remission/low disease activity according to DAS28-ESR and 23 (74.2%) patients according to DAS28-CRP. After one year of observation, remission/low disease activity according to DAS28-ESR and DAS28-CRP had 24 (88.9%) and 23 (85.2%) patients, respectively.

In the combined therapy group of OKZ + disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), remission/low disease activity according to DAS28-ESR was observed in 53 (70.7%) patients and according to DAS28-CRP – in 55 (73.3%) patients by the 6th month of therapy. After 12 months, in this group 55 (78.6%) patients showed remission/low disease activity according to DAS28-ESR and according to DAS28-CRP – 58 (82.9%) patients.

After 6 months, 107 (97.3%) out of 110 patients included in the study continued treatment. In 1 (0.9%) case OKZ was discontinued due to insufficient effect, in 2 cases contact with the patients was lost. After 12 months, therapy was continued in 97 (88.2%) patients. In 5 (4.5%) cases treatment was discontinued due to insufficient efficacy, in 2 (1.8%) cases – due to increased AST/ALT levels, in another 2 (1.8%) cases – for non-medical reasons, and in 1 case contact with the patient was lost.

Conclusion. OKZ, a direct IL-6 inhibitor, provided effective control over RA symptoms after switching from iIL6R, which allowed to achieve the treatment goal of maintaining remission/low disease activity over 1 year in more than 80% of patients. OKZ has demonstrated a broad spectrum of capabilities in real-world clinical practice, even when used as monotherapy. In terms of safety profile, OKZ was comparable to other IL6 inhibitors.

Keywords: rheumatoid arthritis; real-world clinical practice; interleukin-6 inhibitor; olokizumab; monotherapy; biological therapy; administrative switch.

Contact: Pavel Anatolyevich Shesternya; shesternya75@mail.ru

For reference: Shesternya PA, Baranov AA, Vinogradova IB, Anoshenkova ON, Antipova OV, Bogdanova EA, Grabovetskaya Yu Yu, Ilivanova EP, Kalyagin AN, Blinova AA, Lapkina NA, Mokrousova MV, Nesmeyanova OB, Nikitina NM, Yudina NV, Alekseev EN, Nasonov EL, Lila AM. Switching from interleukin-6 receptor inhibitors to the direct interleukin-6 inhibitor olokizumab in patients with rheumatoid arthritis: efficacy and safety during one year of therapy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):54–64. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-54-64

В настоящее время подход к лечению пациентов с ревматоидным артритом (РА) базируется на стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T), которая предполагает тщательный контроль за активностью заболевания и поддержание ремиссии/низкой активности РА. Эта стратегия предусматривает назначение на первом этапе лечения синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), чаще всего метотрексата (МТ). В случае их неэффективности или непереносимости подключаются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные синтетические БПВП (тсБПВП, ингибиторы Янус-киназ) [1, 2]. Среди ГИБП выделяют антицитокиновые препараты – ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6 (иИЛ6), ин-

гибиторы ИЛ 1 (иИЛ1), антиклеточные препараты (абатацепт, ритуксимаб) [3].

Появление широкого спектра современных лекарственных препаратов, безусловно, сопровождается и новыми вопросами, связанными с их применением. Происходит трансформация терапевтической тактики при выборе первого препарата и переключении в случае его неэффективности/непереносимости [4, 5]. В современных руководствах переключение внутри группы ГИБП рассматривается наравне с межгрупповым переключением [2]. Тем не менее вопрос о переключении внутри одного класса ГИБП и тсБПВП остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения.

ИЛ6 является ключевым патогенетическим звеном развития РА и его осложнений [6]. Повышенный уровень ИЛ6

способствует поддержанию как общей воспалительной реакции, так и локального тканевого воспалительного процесса в суставе, вызывая миграцию нейтрофилов и лимфоцитов и повышенный синтез металлопротеиназ [6]. ИЛ6 единственный из цитокинов вызывает увеличение синтеза всех белков острой фазы [7]. Помимо этого, ИЛ6 обладает многочисленными отрицательными плейотропными эффектами, включая эндотелиальную дисфункцию, развитие атеросклероза, увеличение риска сердечно-сосудистых событий [8]. Поддерживаемое ИЛ6 хроническое низкоуровневое воспаление приводит также к прогрессированию сердечной недостаточности [9]. ИЛ6 — самый мощный индуктор синтеза гепсидина, обуславливающего развитие анемии хронического воспаления [10, 11]. Активация остеокластов способствует развитию остеопороза [12]. ИЛ6 также участвует в патогенезе поражения легких, усталости и депрессии [13, 14].

Блокада эффектов ИЛ6 — важнейшее направление терапии РА. В консенсусе по применению ингибиторов рецепторов ИЛ6 (иИЛ6Р) и иИЛ6 при воспалении указано, что ИЛ6 является основной мишенью терапевтической стратегии при иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях; подавление эффектов ИЛ6 может осуществляться посредством блокады специфического рецептора с использованием антител против рецепторов ИЛ6 (ИЛ6Р) или путем прямого ингибирования лиганда ИЛ6 [15]. Первыми были синтезированы иИЛ6Р. В 2008 г. для терапии РА был зарегистрирован тоцилизумаб (ТЦЗ) [16], в последующем в клинической практике начали применять сарилумаб (САР; 2017 г.) [16] и левалимаб (2020 г.) [17].

В 2020 г. для лечения РА был зарегистрирован первый прямой иИЛ6 олокизумаб (ОКЗ), обладающий несколько иным механизмом подавления эффектов ИЛ6. Связываясь с сайтом III молекулы ИЛ6, он препятствует сборке сигнального гексамера (2 молекулы ИЛ6 + 2 молекулы ИЛ6Р + 2 молекулы протеина GP130) на клеточной мембране [18]. В 2022 г. завершилась программа CREDO, посвященная изучению эффективности и безопасности ОКЗ при РА. Она включала три рандомизированных контролируемых исследования III фазы CREDO 1, 2, 3 и открытое исследование CREDO 4. В первых трех основных исследованиях была показана способность ОКЗ в сочетании с МТ эффективно уменьшать симптомы РА у пациентов с недостаточным ответом на синтетические БПВП (CREDO 1, 2) [19, 20] и недостаточным ответом на иФНО α (CREDO 3) [21]. ОКЗ по эффективности и безопасности не уступал адалимумабу — АДА (CREDO 2) [20]. Исследование CREDO 4 продемонстрировало способность ОКЗ поддерживать достигнутый эффект на протяжении как минимум 106 нед терапии [22]. По переносимости ОКЗ был сопоставим с другими препаратами группы иИЛ6. Проведенный в 2023 г. метаанализ эффективности и безопасности этих препаратов подтвердил, что ТЦЗ, САР и ОКЗ более эффективны, чем АДА, и имеют сходную эффективность и безопасность у больных РА с неадекватным ответом на МТ [23].

Переключение внутри класса иИЛ6 изучено недостаточно. Имеющиеся данные в целом свидетельствуют о том, что переключение с одного иИЛ6Р на другой открывает новые возможности для достижения ремиссии/низкой активности [24, 25]. Также отмечена способность иИЛ6Р поддерживать

ремиссию/низкую активность, достигнутую при использовании другого иИЛ6Р [26, 27]. При этом переключение с иИЛ6Р на прямой иИЛ6 расценивается как возможное на основании классовой принадлежности.

Опубликованные нами в 2023 г. результаты ретроспективной оценки переключения по немедицинским причинам с терапии ТЦЗ и САР на ОКЗ у 110 пациентов с РА показали, что ОКЗ способен поддерживать или восстанавливать низкую активность РА к концу 2-го месяца терапии у большинства пациентов [28]. На тот момент период наблюдения составлял 8 нед и вопрос об отдаленных исходах у этой когорты пациентов оставался открытым. Настоящая работа является продолжением предыдущего исследования [28].

Цель — данного исследования изучить эффективность и безопасность применения ОКЗ у пациентов с РА в течение 12 мес после переключения по немедицинским причинам с терапии иИЛ6Р.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование в 11 центрах Российской Федерации было включено 110 больных с достоверным диагнозом РА, соответствовавшим критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [17]. Все больные в начале 2022 г. были переведены по немедицинским показаниям с терапии иИЛ6Р на лечение ОКЗ в дозе 64 мг с периодичностью подкожных (п/к) инъекций, по решению лечащего врача, каждые 2 нед либо каждые 4 нед, согласно инструкции по медицинскому применению ОКЗ¹ [29]. Пациенты, которые ранее получали комбинированную терапию, продолжили лечение БПВП в прежнем объеме. В случаях монотерапии иИЛ6Р, исходя из клинической ситуации, по решению врача, ОКЗ назначался в режиме монотерапии либо в сочетании с синтетическим БПВП.

В процессе наблюдения за больными оценивалась динамика клинических показателей, включая число болезненных (ЧБС), число припухших (ЧПС) суставов, боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексы DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СОЭ), DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СРБ). Для определения эффективности лечения использовались критерии EULAR [17]. Проводилось лабораторное исследование количества эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, уровня гемоглобина, СРБ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина, холестерина. О нежелательных явлениях (НЯ) участвующие центры сообщали в соответствии с историями болезней.

Были запланированы следующие визиты (В) пациентов: В1 — за 1 мес до последнего введения любого иИЛ6Р; В2 — на момент последнего введения любого иИЛ6Р; В3 — на момент первой инъекции ОКЗ; В4 — после 4 нед, В5 — после 8 нед, В6 — после 6 мес и В7 — после 12 мес лечения ОКЗ.

Полученные данные анализировались в общей популяции больных, а также отдельно в группах пациентов, получавших либо монотерапию ОКЗ, либо комбинированную терапию ОКЗ + БПВП.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения статистической значимости изменений переменных в динамике (связанные

¹Артлегия, АО «Р-Фарм» (Россия).

выборки) использовался критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), среднего значения (М) и стандартного отклонения (σ), бинарные переменные — в виде абсолютной и относительной частот. Точный критерий Фишера или критерий χ^2 использовали для сравнения доли пациентов с улучшением/без изменений и ухудшением. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая эффективность. Исходная характеристика пациентов и результаты переключения с иИЛ6Р на ОКЗ в ближайшие 2 мес после смены терапии были опубликованы ранее [28]. Через 6 мес проанализированы данные 108 (98,2%) из 110 включенных в исследование пациентов (2 из них выпали из-под наблюдения). Через 12 мес обследовано 107 (97,3%) пациентов, 1 из которых также выпал из-под наблюдения. В связи с невозможностью установить факт получения препарата пациенты, с которыми был потерян контакт, исключены из анализа.

Практически каждый 10-й пациент в момент переключения имел высокую активность РА по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ (рис. 1). Как показал проведенный ранее анализ, обострение РА во многом было связано с продолжительностью задержки с переключением ГИБП, которая составила в среднем $54,7 \pm 35,4$ (медиана — 35,0 [30,0; 68,0]) дня. Анализ подгруппы пациентов со «стабильной» активностью РА ($n=77$) показал, что у них переключение произошло в более короткие сроки: при оценке по DAS28-СОЭ — в среднем через $47,0 \pm 30,0$ (медиана — 32,0 [30; 57]) дней, по DAS28-СРБ — через $46,7 \pm 29,3$ (медиана — 32,0 [30; 57]) дня. В группе с ухудшением контроля РА ($n=33$) эти сроки достигали в среднем соответственно $81,6 \pm 42,0$ (медиана — 75,0 [54,8; 95,8]) дня и $86,2 \pm 43,4$ (медиана — 85,0 [50; 111]) дня. Различия в обоих случаях были статистически значимыми ($p < 0,001$), в том числе с учетом поправки на пол, возраст, длительность болезни, продолжительность терапии иИЛ6Р. Также в предыдущем анализе было определено максимальное время задержки переключения, которое не привело к повышению активности РА, оно составило 40 дней [28].

При дальнейшем наблюдении после 6 мес терапии отмечалось некоторое снижение доли пациентов, достигших ремиссии/низкой активности по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, до 70,1 и 72,9% соответственно при повышении доли пациентов, имевших умеренную и высокую активность по DAS28-СОЭ до 26,1 и 3,7% соответственно и по DAS28-СРБ до 21,5 и 5,6% (см. рис. 1). Через 12 мес ремиссия/низкая активность по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ отмечалась у 81,4 и 83,5% больных соответственно, умеренная активность — у 18,6 и 16,5%.

Ремиссия/низкая активность по CDAI (Clinical Disease Activity Index) после 6 и 12 мес лечения имела у 60,0 и 68,4% больных, умеренная активность — у 31,2 и 26,3%, высокая — у 8,9 и 5,3% соответственно.

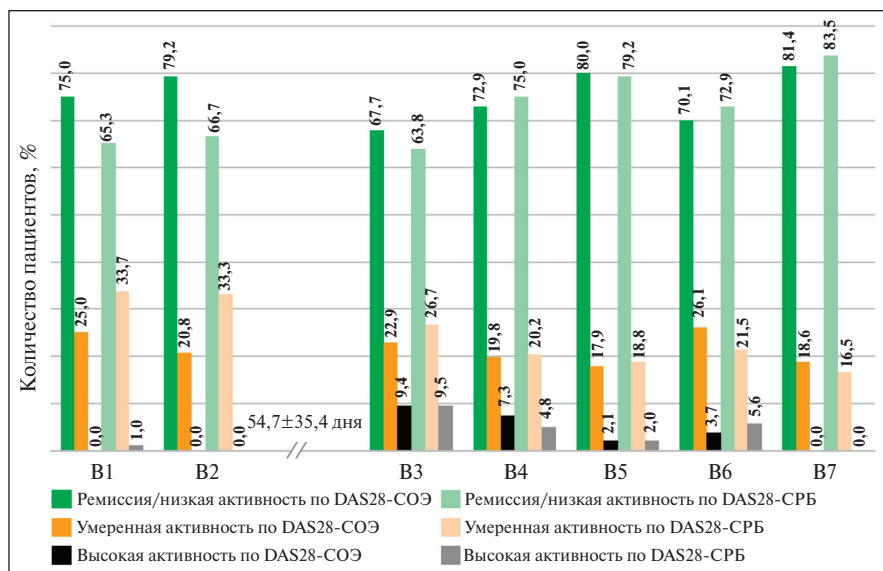


Рис. 1. Динамика активности РА за время наблюдения
Fig. 1. Dynamics of RA activity during observation period

В момент переключения и через 2, 6 и 12 мес после смены терапии выявлено снижение ЧБС в среднем с $4,5 \pm 5,7$ до $2,4 \pm 2,9$, затем — его повышение до $3,8 \pm 4,5$ и вновь снижение до $2,9 \pm 2,9$. Оценка боли по ВАШ в эти сроки показала аналогичную динамику: $33,5 \pm 23,9$; $26,7 \pm 20,6$; $32,7 \pm 19,6$ и $31,0 \pm 18,4$ мм соответственно. ЧПС уменьшилось после переключения и не изменялось начиная со 2-го месяца терапии.

Острофазовые показатели после переключения прогрессивно снижались. Так, СОЭ после 2, 6 и 12 мес терапии была значимо ниже, чем на фоне использования иИЛ6Р. Уровень СРБ после 12 мес терапии также был значимо ниже, чем при лечении иИЛ6Р.

Анализ индексов активности РА в зависимости от сроков переключения показал значимое различие динамики у больных, переключенных в период до 40 дней включительно (1-я группа) и в более поздние сроки (2-я группа). В 1-й группе индекс DAS28-СОЭ после переключения существенно не менялся по сравнению со значениями, зафиксированными на фоне предшествующей терапии, и имел тенденцию к снижению к 12-му месяцу. В этой группе медиана DAS28-СОЭ в момент переключения, после 2, 6 и 12 мес терапии ОКЗ составила 2,5 [2,1; 2,8]; 2,1 [1,9; 2,5]; 2,4 [1,6; 3,3] и 2,0 [1,2; 2,7], DAS28-СРБ — 2,9 [2,2; 3,1]; 2,3 [2,0; 2,7]; 2,5 [1,8; 3,2] и 2,1 [1,4; 2,7] соответственно. Во 2-й группе медиана DAS28-СОЭ в момент переключения равнялась 3,4 [2,2; 4,9], сохранялась на том же уровне через 1 мес после начала терапии ОКЗ, затем снижалась и через 6 мес достигала 2,8 [2,0; 3,4], а через 12 мес — 2,6 [2,1; 3,4]. Медиана DAS28-СРБ во 2-й группе составила соответственно 3,7 [2,4; 4,9]; 2,6 [2,0; 3,6]; 2,7 [2,2; 3,3] и 2,9 [2,3; 3,2]. Между 1-й и 2-й группой различия были статистически значимыми на момент B3, B4, B5 и B7.

Изменение терапии на протяжении 12 мес наблюдения. Из включенных в анализ 110 пациентов 103 (93,6%) ОКЗ вводился по 64 мг п/к каждые 4 нед (1 раз/4 нед) и 7 (6,4%) — по 64 мг п/к каждые 2 нед (1 раз/2 нед). Через 6 мес

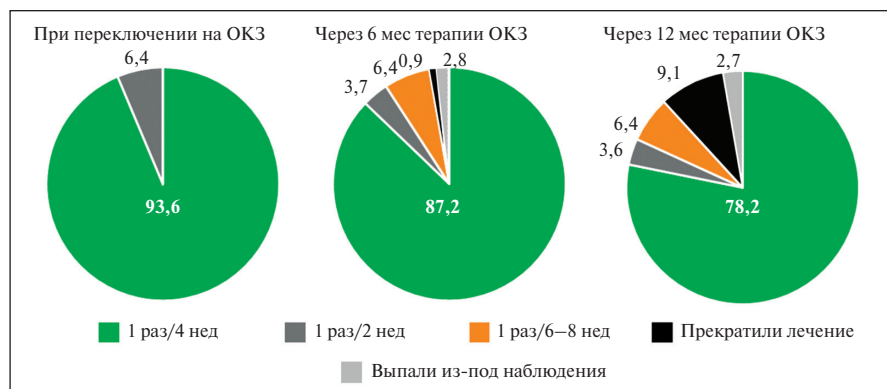


Рис. 2. Режим введения ОКЗ, % пациентов
Fig. 2. OKZ administration regimen, % of patients

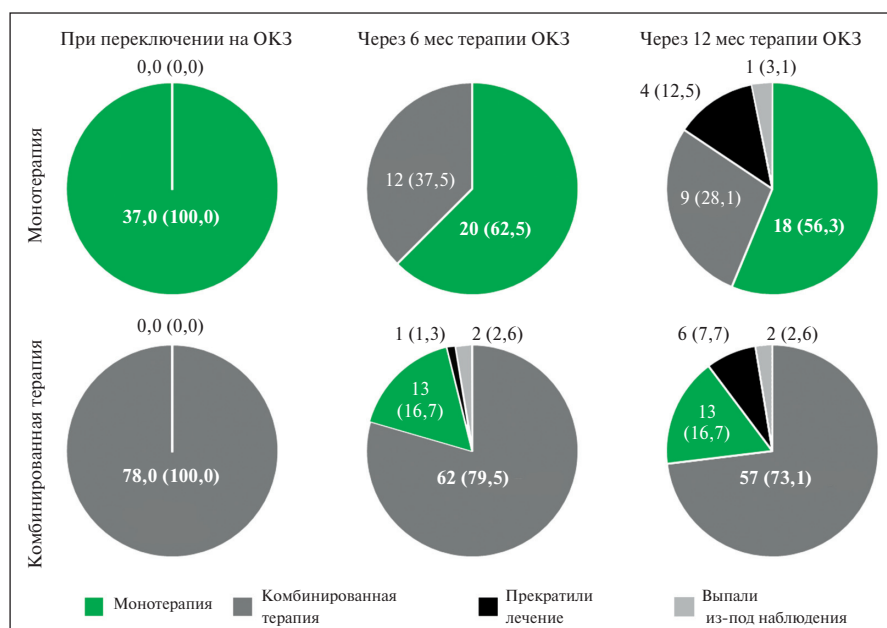


Рис. 3. Изменение режима лечения в группах монотерапии ОКЗ и комбинированной терапии ОКЗ + БПВП. В скобках — % пациентов
Fig. 3. Changes in treatment regimen in the OKZ monotherapy and OKZ + DMARD combination therapy groups. In parentheses — % patients

95 (86,3%) пациентов продолжали получать ОКЗ 1 раз/4 нед, 4 (3,6%) — 1 раз/2 нед и 7 (6,4%) ввиду улучшения состояния — 1 раз/6–8 нед. После 12 мес лечения 86 (78,2%) больных получали ОКЗ 1 раз/4 нед, 4 (3,6%) — 1 раз/2 нед, в 7 (6,4%) случаях использовалось более редкое введение (рис. 2).

Пациенты (n=7), которых в течение первых 6 мес перевели на более редкий режим введения ОКЗ, имели исходно меньшие показатели активности: среднее значение DAS28-СОЭ — $2,5 \pm 1,1$, DAS28-СРБ — $1,9 \pm 0,5$. После переключения эти индексы активности ощутимо не менялись и через 2 мес составляли $2,9 \pm 0,9$ и $2,1 \pm 0,4$, через 6 мес — $2,0 \pm 1,0$ и $1,6 \pm 0,6$ соответственно. В дальнейшем периодичность инъекций оставалась прежней. Исходно все эти пациенты получали ОКЗ 1 раз/4 нед, у 1 из них ОКЗ использовался в режиме монотерапии. Через 6 мес монотерапию ОКЗ получали 4 пациента, на протяжении последующих 12 мес лечение не менялось.

На момент назначения ОКЗ глюкокортикоиды (ГК) получали 25 (22,7%) из включенных в исследование больных. В первые 6 мес наблюдения у 4 (3,6%) из них ГК были отменены, у 8 (7,2%) добавлены; 1 пациент, получавший ГК, выбыл из исследования по причине неэффективности терапии. С 6-го по 12-й месяц наблюдения прием ГК был прекращен у 6 (5,4%) пациентов и 1 (0,9%) больному их назначили; 2 пациента, получавших ГК, также выбыли из исследования по причине неэффективности терапии. На момент окончания исследования на терапии ГК находился 21 (19,1%) пациент, при этом доза ГК оставалась неизменной (ее медиана на момент переключения, к 6-му и 12-му месяцам лечения ОКЗ составляла соответственно 5,0 [4,0; 9,0], 5,0 [4,0; 7,5] и 5,0 [2,5; 6,5] мг/сут).

У пациентов, которым ГК были добавлены к терапии ОКЗ (n=9, 8,2%), кратность инъекций ОКЗ не менялась на протяжении всего периода наблюдения: 8 из них ОКЗ вводили 1 раз/4 нед, 1 — 1 раз/2 нед. У 5 пациентов отмечалось увеличение ЧБС, ЧПС и СОЭ, а также DAS28-СОЭ >3,2. Еще 4 больным ГК добавлены по другим причинам. На момент завершающего визита (после 12 мес наблюдения) 5 из этих пациентов продолжали принимать ГК, у 3 они были отменены, у 1 лечение ОКЗ прекращено в связи с неэффективностью.

Изначально на монотерапии ОКЗ находились 32 пациента, через 6 мес — 20 (62%) из них, через 12 мес — 18 (56%). К 12-му месяцу наблюдения 4 (13,0%) пациента из группы монотерапии прекратили лечение по разным причинам: недостаточная эффективность (n=2), повышение уровня трансаминаз (n=1), немедицинские причины (n=1). С 1 пациентом потерял контакт.

В первые 6 мес БПВП были добавлены к терапии у 12 (38,0%) пациентов: у 8 — МТ, у 2 — лефлуномид, у 1 — гидроксихлорохин, у 1 — сульфасалазин. Комбинированную терапию ОКЗ и БПВП при переключении получали 78 пациентов, через 6 мес — 62 (79,5%; из них 1 пациент прекратил лечение из-за неэффективности и с 2 потерян контакт), через 12 мес — 57 (73,1%). К 12-му месяцу наблюдения 6 (7,7%) пациентов из группы комбинированной терапии прекратили лечение: 4 — в связи с недостаточной эффективностью, 1 — из-за повышения уровня трансаминаз, 1 — по немедицинским причинам; 2 больных выпали из-под наблюдения. На рис. 3 отражены изменения режима лечения в группах монотерапии ОКЗ и комбинированной терапии ОКЗ + БПВП.

БПВП были отменены у 13 (16,7%) пациентов в первые 6 мес, с 6-го по 12-й месяц перехода на монотерапию ОКЗ не зафиксировано.

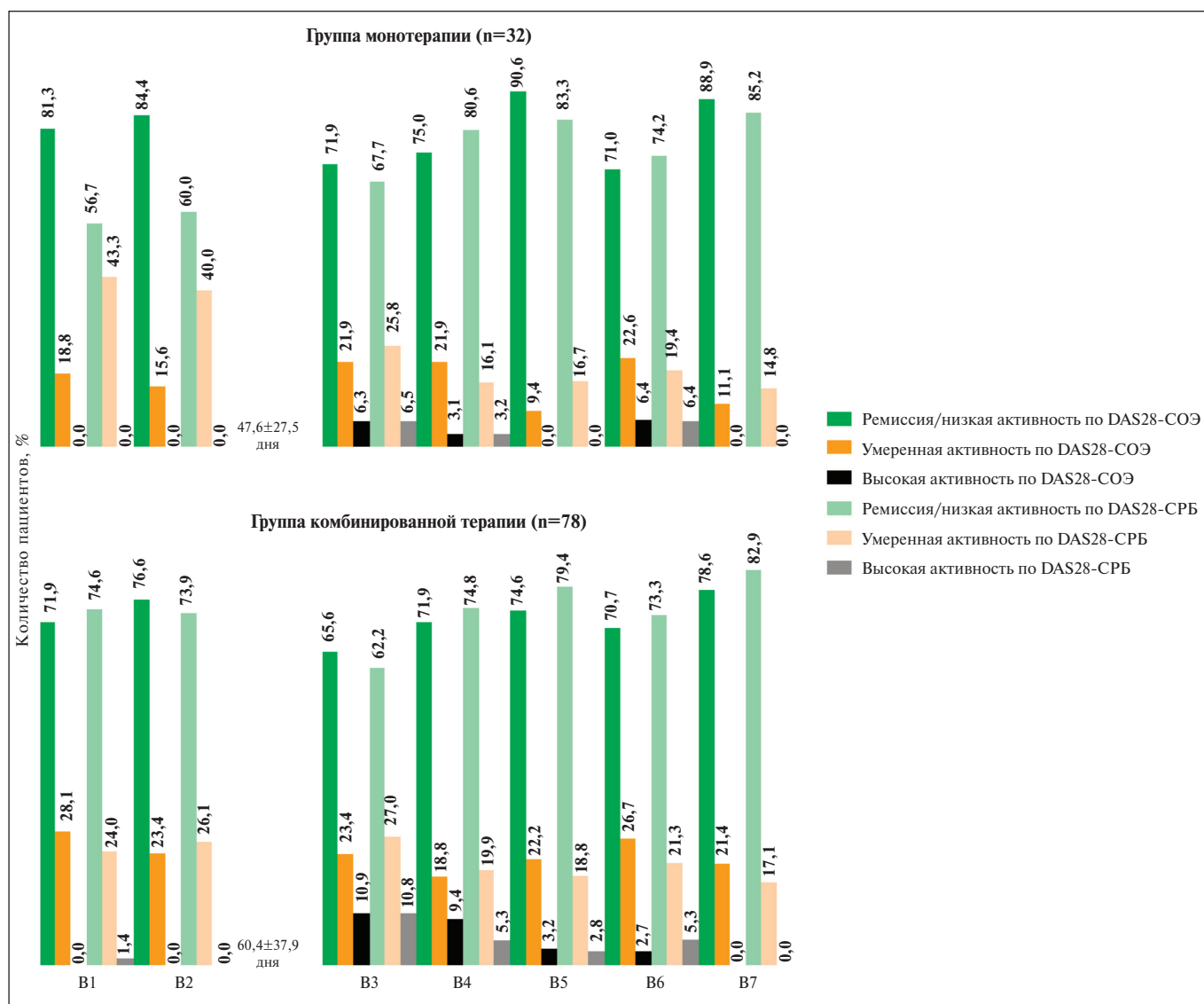


Рис. 4. Динамика активности РА у пациентов, получавших монотерапию ОКЗ или комбинированную терапию ОКЗ + БПВП
Fig. 4. Dynamics of RA activity in patients receiving OKZ monotherapy or OKZ + DMARD combination therapy

Таким образом, через 6 мес после переключения в общей когорте пациентов получали ОКЗ в режиме монотерапии 30,8% (n=33), через 12 мес – 32% (n=31).

Через 6 мес терапию продолжали 107 (97,3%) из 110 включенных в исследование пациентов. У 1 (0,9%) больного ОКЗ отменен из-за недостаточного эффекта, а 2 выпали из-под наблюдения. Через 12 мес терапию продолжали 97 (88,2%) пациентов. Пять (4,5%) больных прекратили лечение в связи с недостаточной эффективностью, 2 (1,8%) – из-за повышения уровня АСТ/АЛТ, у 2 (1,8%) лечение ОКЗ было прервано по немедицинским причинам и с 1 потерян контакт.

Отдельно проанализированы пациенты, прекратившие лечение ОКЗ в связи с недостаточной эффективностью (n=6). Все 6 больных были женского пола, они оказались несколько старше, чем больные основной группы (медиана возраста – 57,5 [36,0; 69,0] и 48,0 [32,3; 60,5] лет соответственно; p=0,19), и имели практически такую же длительность болезни, как в общей группе (медиана – 10,0 [8,0; 15,0] и 11,0 [6,0; 16,0] лет соответственно; p=0,12). Длительность

терапии и ИЛ6Р до переключения у них была статистически значимо ниже, чем в общей группе (34,0 [25,0; 40,0] и 44,0 [27,0; 62,0] мес соответственно; p=0,001). Четыре больных получали комбинированную терапию (1 – ОКЗ с МТ 20 мг/нед, 2 – с лефлуномидом 20 мг/сут и 1 – с сульфасалазином 2 г/сут) и 2 – монотерапию ОКЗ. Медиана длительности периода переключения составила в данной группе 69,0 [30,0; 92,0] дней, что несколько выше, чем в общей группе (35,0 [30,8; 68,3] дней; p=0,23). У этих больных определялись исходно более высокие значения индексов активности на фоне лечения и ИЛ6Р, медиана DAS28-COЭ у них составляла 2,9 [2,1; 4,1] (p=0,13), DAS28-CPБ – 3,4 [2,7; 4,8] (p=0,10 по сравнению с общей группой), отмечались более высокий подъем этих показателей на момент переключения (3,1 [2,6; 4,8]; p=0,18 и 3,7 [2,7; 5,3]; p=0,17) и более медленное снижение активности – через 1 и 2 мес, медиана DAS28-COЭ – 4,5 [3,8; 5,3] (p=0,01) и 3,9 [2,8; 4,4] (p=0,01), DAS28-CPБ – 3,1 [2,3; 4,7] (p=0,18) и 3,1 [2,4; 4,8] соответственно (p=0,12). Все больные в течение всего

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Динамика индексов активности DAS28-СОЭ/СРБ, М±σ
Table 1. Dynamics of DAS28-ESR/CRP activity indices, M±σ

Показатель	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7
Все пациенты:							
DAS28-СОЭ	2,53±0,92	2,44±0,93 ^{3,4}	3,00±1,43	2,82±1,29 ^{2,7}	2,55±1,05 ³	2,60±1,17 ³	2,36±0,94 ^{3,4}
DAS28-СРБ	2,82±0,93 ⁷	2,74±0,89 ^{3,7}	3,20±1,37	2,82±1,06 ^{3,5,7}	2,54±0,97 ^{1,3,4}	2,65±1,13 ^{3,7}	2,34±0,84 ^{1,2,3,4,6}
Группа монотерапии:							
DAS28-СОЭ	2,51±0,79	2,40±0,80	2,83±1,16	2,67±0,99	2,46±0,75	2,71±1,31	2,22±0,86 ³
DAS28-СРБ	2,79±0,82 ⁷	2,77±0,81 ⁷	3,06±1,18	2,83±0,94 ⁷	2,47±0,84 ³	2,75±1,17	2,29±0,73 ^{1,2,3,4}
Группа комбинированной терапии:							
DAS28-СОЭ	2,54±0,98 ³	2,46±0,99 ^{3,4}	3,09±1,55	2,89±1,42 ^{2,7}	2,59±1,17 ³	2,56±1,12 ³	2,41±0,97 ^{3,4}
DAS28-СРБ	2,83±0,98 ⁷	2,73±0,93 ^{3,7}	3,25±1,44	2,82±1,11 ^{3,7}	2,57±1,02 ³	2,60±1,12 ³	2,35±0,88 ^{1,2,3,4}

Примечание. Число в верхнем регистре указывает на статистически значимые различия данного визита и визита сравнения (p<0,05).

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of the laboratory parameters, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7
Гемоглобин, г/л	126,0 [117,25; 136,75]	123,0 [115,0; 134,25]	123,0 [112,0; 133,0]	126,0 [119,0; 135,0]	128,0 [122,0; 137,0] [*]	132,0 [124,0; 142,0] ^{*, **}	133,0 [125,0; 144,0] ^{*, **, #}
Эритроциты, ·10 ¹² /л	4,6 [4,2; 5,0]	4,6 [4,2; 4,9]	4,3 [3,9; 4,6]	4,4 [4,1; 4,7]	4,4 [4,1; 4,7]	4,5 [4,2; 4,8]	4,4 [4,1; 4,7]
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,0 [4,7; 7,1]	6,3 [5,0; 7,8]	6,1 [4,5; 7,8]	6,0 [4,8; 6,8]	5,6 [4,6; 6,9]	6,0 [5,0; 7,2]	5,7 [4,6; 6,8]
АСТ, Ед/л	22,6 [15,0; 29,5]	25,0 [19,7; 32,0]	23,7 [18,2; 32,5]	24,7 [17,6; 31,3]	21,0 [16,0; 28,6]	21,0 [15,4; 28,0]	21,0 [14,8; 26,0]
АЛТ, Ед/л	24,0 [16,0; 34,0]	21,9 [14,7; 25,2]	24,0 [15,0; 32,0]	23,4 [16,4; 30,0]	22,0 [14,3; 27,0]	19,2 [12,3; 28,0]	19,0 [12,3; 31,0]
Билирубин, ммоль/л	11,6 [9,4; 15,4]	11,0 [9,0; 15,0]	10,3 [8,7; 13,0]	11,0 [8,5; 15,0]	10,6 [8,5; 15,0]	12,5 [10,3; 15,4]	11,6 [9,1; 13,6]
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 [4,8; 6,5]	5,7 [4,8; 6,4]	5,5 [4,7; 6,4]	5,8 [5,3; 6,5]	5,9 [5,1; 6,5]	5,2 [4,6; 6,2]	5,4 [4,5; 6,0]

Примечание. p<0,05: * — по сравнению с B3; ** — по сравнению с B4; # — по сравнению с B2.

срока соблюдали режим терапии, 1 пациентка прекратила лечение в первые 6 мес, остальные 5 — с 6-го по 12-й месяц.

Анализ динамики активности РА в группах монотерапии и комбинированной терапии. На рис. 4 представлена динамика активности РА в группах пациентов, которым на момент переключения назначалась монотерапия ОКЗ или комбинированная терапия ОКЗ + БПВП. В группе монотерапии после 6 мес лечения у 22 (71,0%) пациентов сохранялась ремиссия/низкая активность заболевания по DAS28-СОЭ и у 23 (74,2%) — по DAS28-СРБ. Через 1 год после переключения в группе монотерапии ОКЗ состояние ремиссии/низкой активности по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ отмечалось у 24 (88,9%) и 23 (85,2%) пациентов соответственно. Умеренная активность через 6 мес зарегистрирована у 7 (22,6%) и 6 (19,4%) больных, через 12 мес — у 3 (11,1%) и 4 (14,8%) соответственно. У 2 (6,4%) пациентов после 6 мес терапии активность заболевания оставалась высокой. В дальнейшем у одного из них терапия ОКЗ была прекращена, а у второго достигнут клинический эффект к 12-му месяцу лечения.

В группе комбинированной терапии ОКЗ + БПВП к 6-му месяцу ремиссия/низкая активность заболевания по DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ сохранялась соответственно

у 53 (70,7%) и у 55 (73,3%) пациентов, а через 12 мес — у 55 (78,6%) и 58 (82,9%). У 2 (2,7%) пациентов через 6 мес отмечалась высокая активность заболевания по DAS28-СОЭ и у 4 (5,3%) — по DAS28-СРБ. У 2 пациентов лечение отменено между 6-м и 12-м месяцем терапии — у одного из-за недостаточной эффективности, у другого из-за НЯ. Еще у 2 больных лечение не прекращалось, и к 12-му месяцу терапии отмечено клиническое улучшение.

На момент итогового визита индексы DAS28-СОЭ/СРБ статистически значимо отличались от таковых при визите переключения и следующем за ним визите, во время которого регистрировалось некоторое повышение показателей активности, не выходящее, тем не менее, за рамки низкой активности заболевания. Наблюдались статистически значимые различия по индексу DAS28-СРБ на фоне терапии иИЛ6Р и ОКЗ как в общей когорте, так и в группах монотерапии и комбинированной терапии с БПВП (табл. 1).

Динамика лабораторных показателей в течение 12 мес терапии. Анализ лабораторных данных показал статистически значимый рост содержания гемоглобина через 6 и 12 мес терапии по сравнению с его уровнем на фоне лечения иИЛ6Р. Количество эритроцитов и лейкоцитов не изменялось во время терапии и не различалось на фоне лечения ОКЗ и

и ИЛ6Р. Содержание печеночных трансаминаз и билирубина также не претерпело существенных изменений. Уровень общего холестерина находился на верхней границе нормы, не изменялся со временем и не отличался от соответствующего показателя на фоне предшествующей терапии (табл. 2).

Обсуждение. Интерес к переключению внутри группы и ИЛ6 связан с тем, что подавление эффектов ИЛ6 достигается различными путями — за счет связывания ИЛ6Р или ИЛ6. Остается открытым вопрос об эффективности прямой блокады ИЛ6, если были неэффективны и ИЛ6Р и наоборот. В данном наблюдательном исследовании впервые оценены результаты административного переключения пациентов, которые стабильно получали и ИЛ6Р и большинство из которых достигли цели терапии. Основной задачей данного наблюдения было изучение способности прямой и ИЛ6 ОКЗ поддерживать с течением времени достигнутую на фоне применения и ИЛ6Р низкую активность РА и ремиссию.

Показана способность и ИЛ6Р эффективно нивелировать симптомы РА при хорошей переносимости. Известно, что ингибирование ИЛ6Р сопровождается накоплением свободного циркулирующего ИЛ6 [30]. Это объясняется тем, что растворимые ИЛ6Р, которые также связываются с и ИЛ6Р, являются одним из компонентов «буферной системы», регулирующей концентрацию свободного ИЛ6 и участвующей в его утилизации [30, 31]. Этот эффект получил название «эффект ванны» [32]. Клиническое значение накопления свободного ИЛ6 при блокаде ИЛ6Р до конца неясно, некоторые авторы указывают на возможный «эффект рикошета» при отмене и ИЛ6Р [33].

Прямая блокада ИЛ6 не связана с накоплением в крови свободного активного ИЛ6 [34]. На фоне применения прямого и ИЛ6 может выявляться повышенный уровень ИЛ6, в том числе за счет ИЛ6, связанного с ОКЗ, период выведения которого составляет 31 день [35]. Фактически идентичный клиренс продемонстрирован в отношении комплекса ОКЗ + ИЛ6 [33, 34]. При этом связанный с молекулой ОКЗ ИЛ6 не способен к образованию сигнального гексамера и не обладает биологической активностью [34]. Возможно, при отмене по любой причине и ИЛ6Р последующее назначение прямого и ИЛ6 позволит избежать последствий накопления свободного ИЛ6 при отсутствии блокады рецепторов.

Результаты нашего наблюдения показывают способность ОКЗ эффективно поддерживать ремиссию/низкую активность у пациентов с РА как минимум в течение 12 мес после переключения с и ИЛ6Р. Незначительное уменьшение доли пациентов в состоянии ремиссии/низкой активности через 6 мес вызвано обострением РА в 5 (4,5%) случаях, ситуация расценена как неэффективность ОКЗ, который был отменен. В целом это хорошо соотносится с имеющимися данными — первичная неэффективность и должна определяться в первые месяцы терапии [35].

Выявлено прогрессивное снижение острофазовых показателей на фоне применения ОКЗ — к 6-му месяцу терапии их уровень был ниже исходного на фоне использования и ИЛ6Р (медиана длительности лечения и ИЛ6Р — около 4 лет). О более интенсивном снижении концентрации СРБ на фоне прямой блокады ИЛ6 свидетельствует и то, что индекс DAS28-СОЭ статистически значимо не различался между визитами, напротив, выявлены статистически значимые различия DAS28-СРБ как в группах монотерапии и комбинированной терапии, так и в общей когорте до переключения

и во время итогового визита после 1 года терапии. Таким образом, вероятно, можно говорить о более глубоком, интенсивном и нарастающем подавлении воспаления в случае прямой блокады ИЛ6 по сравнению с блокадой растворимых и мембранных рецепторов.

Совершенно очевидно, что всплеск активности у пациентов, у которых были значительно превышены сроки переключения, рекомендуемые руководства [36], оказывал влияние на достижение целевых показателей практически в течение всего периода наблюдения по сравнению с пациентами, у которых переключение проведено вовремя. Вносит ли вклад в это обострение «эффект рикошета», остается предметом дискуссии.

Как и другие представители класса и ИЛ6, ОКЗ проявлял высокую активность в отношении повышения уровня гемоглобина [37, 38]. Примерно у 75% пациентов выявлена положительная динамика этого показателя, что также свидетельствует о стабильном подавлении синтеза ИЛ6 и индуцируемого им синтеза гепсидина [10].

Режим терапии ОКЗ не претерпел значительных изменений в течение всего наблюдения. Попытки снизить частоту введения ОКЗ не всегда позволяли сохранять стабильную активность. Несмотря на добавление в части случаев к терапии ГК (из-за повышения активности РА) в целом доля пациентов, получавших ГК, снизилась. Обращает на себя внимание недостаточное использование возможности увеличения кратности инъекций ОКЗ с 1 раза/4 нед до 1 раза/2 нед при повышении активности. Ни у одного пациента, у которого к терапии были добавлены ГК или БПВП и отмечалось обострение заболевания, схема приема ОКЗ не изменялась. Вместе с тем сокращение времени между инъекциями может быть одним из способов удержания ремиссии/низкой активности заболевания.

При ретроспективном анализе, отражающем реальную клиническую практику, выявлено частое изменение схемы лечения, включая отмену или добавление БПВП. Однако при каждом визите монотерапию ОКЗ получали около трети пациентов. У пациентов, у которых монотерапия ОКЗ оставалась без изменений с момента переключения и до конца наблюдения в течение 1 года, ремиссия/низкая активность по DAS28-СРБ достигнута в 92% случаев, а по DAS28-СОЭ — в 88,5%. Активность РА в группах монотерапии и комбинированной терапии на протяжении 1 года была сопоставима. Это согласуется с данными других исследований представителей класса и ИЛ6Р [39–41].

Отмечен хороший профиль безопасности ОКЗ на протяжении 12 мес лечения. Количество НЯ, а также вариабельность лабораторных показателей (уровень трансаминаз, билирубина, общего холестерина) согласуются с данными исследования CREDO 4 [22], в котором длительность наблюдения составляла 106 нед.

Ограничениями настоящей работы являются ее ретроспективный характер и небольшая выборка пациентов. Поскольку данное исследование было наблюдательным, статистические критерии предварительно не определялись и, следовательно, представленные данные не могут рассматриваться как окончательные и должны быть подтверждены в будущем. Очевидны диспропорции в предшествующей терапии и ИЛ6Р: подавляющее большинство пациентов получали ТЦЗ и лишь 6 — САР. Таким образом, вопросы переключения внутри группы и ИЛ6 требуют дальнейшего изучения.

Заключение. Ключевым результатом проведенного ретроспективного исследования является подтверждение сохранения эффективного контроля над симптомами РА при необходимости переключения с иИЛ6Р с продолжением блокады пути ИЛ6. Использование в такой ситуации препаратов, которые позволяют получить общий, но недостижимый

разными способами конечный результат, представляется эффективной опцией терапии РА. Данный подход позволяет достигнуть цели лечения — поддержания ремиссии/низкой активности в течение длительного времени. ОКЗ продемонстрировал широкий диапазон возможностей в реальной клинической практике, в том числе в режиме монотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <https://diseases.medelement.com/disease/ревматоидный-артрит-кп-рф-2021/17003>
2. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. doi:10.1136/ard-2022-223356
3. Jung SM, Kim WU. Targeted Immunotherapy for Autoimmune Disease. *Immune Netw.* 2022 Feb 17;22(1):e9. doi: 10.4110/in.2022.22.e9. eCollection 2022 Feb.
4. Brown P, Pratt AG, Hyrich KL. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *BMJ.* 2024 Jan 17;384:e070856. doi: 10.1136/bmj-2022-070856.
5. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. Epub 2020 Jan 22.
6. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jan;49(1):15-24. doi: 10.1093/rheumatology/kep329. Epub 2009 Oct 23.
7. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989 Jul;74(1):1-10.
8. Mitrovic J, Hrkac S, Tecer J, et al. Pathogenesis of Extraarticular Manifestations in Rheumatoid Arthritis-A Comprehensive Review. *Biomedicines.* 2023 Apr 24;11(5):1262. doi: 10.3390/biomedicines11051262.
9. Park E, Griffin J, Bathon JM. Myocardial Dysfunction and Heart Failure in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Feb;74(2):184-199. doi: 10.1002/art.41979. Epub 2021 Dec 27.
10. Weiss G, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Apr;9(4):205-15. doi: 10.1038/nrrheum.2012.183. Epub 2012 Nov 13.
11. Гринштейн ЮИ, Шабалин ВВ, Кусачев ВВ. Анемический синдром при ревматоидном артрите: подходы к диагностике и возможности терапии. *Терапевтический архив.* 2016;88(5):107-112. [Grinshtein YuI, Shabalin VV, Kusaev VV. Anemic syndrome in rheumatoid arthritis: approaches to diagnosis and therapy possibilities. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016;88(5):107-112. (In Russ.)].
12. Kareem R, Botleroo RA, Bhandari R, et al. The Impact of Rheumatoid Arthritis on Bone Loss: Links to Osteoporosis and Osteopenia. *Cureus.* 2021 Aug 28;13(8):e17519. doi: 10.7759/cureus.17519.
13. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar;8(3):304-320. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1. Epub 2020 Feb 27.
14. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Nov 1;57(11):1885-1895. doi: 10.1093/rheumatology/kex391.
15. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: an update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jun;82(6):773-787. doi: 10.1136/ard-2022-222784. Epub 2022 Aug 11.
16. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jun;16(6):335-345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z. Epub 2020 Apr 23.
17. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. С. 17-57. [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. P. 17-57].
18. Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Faist E. Prospects for inhibition of interleukin-6 in rheumatoid arthritis: olokizumab (new monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2022;60(5):505-518. (In Russ.)].
19. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis.* 2022 Apr;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876. Epub 2021 Aug 3.
20. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al. Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Aug 25;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302.
21. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis.* 2022 Dec;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630. Epub 2022 Sep 15.
22. Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, et al. Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jul 2;ard-2023-225473. doi: 10.1136/ard-2023-225473. Online ahead of print.
23. Ho Lee Y, Gyu Song G. Comparison of the efficacy and safety of tocilizumab, sarilumab, and olokizumab in patients with active rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2024 Feb;83(Suppl 1):97-106. doi: 10.1007/s00393-022-01315-0. Epub 2023 Jan 6.
24. Tony HP, Feist E, Aries PM, et al. Sarilumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to janus kinase inhibitors or tocilizumab in regular care in Germany. *Rheumatol Adv Pract.* 2022 Feb 1;6(1):rkac002. doi: 10.1093/rap/rkac002. eCollection 2022.
25. den Broeder N, den Broeder AA, Verhoef LM, et al. Non-Medical Switching from Tocilizumab to Sarilumab in Rheumatoid Arthritis Patients with Low Disease Activity, an Observational Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2023 Oct;114(4):810-814. doi: 10.1002/cpt.2999. Epub 2023 Jul 27.
26. Emery P, van Hoogstraten H, Thangavelu K, et al. Subcutaneous Sarilumab in Patients With Rheumatoid Arthritis who Previously Received Subcutaneous Sarilumab or Intravenous Tocilizumab: An Open-Label Extension of a Randomized Clinical Trial. *ACR Open Rheumatol.* 2020 Nov;2(11):672-680. doi: 10.1002/acr2.11188. Epub 2020 Nov 8.
27. Загребнева АИ, Симонова ЕН, Мезенова ТВ и др. Московский опыт применения ингибиторов рецептора интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита в условиях пандемии COVID-19. *Современная ревматология.* 2022;16(6):73-79. [Zagrebneva AI, Simonova EN, Mezenova TV, et al. Interleukin 6 receptor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis during the

- COVID-19 pandemic, Moscow experience. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):73-79. (In Russ.]. doi:10.14412/1996-7012-2022-6-73-79
28. Баранов АА, Виноградова ИБ, Аношенкова ОН и др. Ведение больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: опыт переключения с терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 на прямой ингибитор интерлейкина 6 (олокизумаб). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):307-319. [Baranov AA, Vinogradova IB, Anoshenkova ON, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: experience of switching from therapy with an interleukin 6 receptor inhibitor to a direct interleukin 6 inhibitor (olikizumab). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(3):307-319. (In Russ.)].
29. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=89e3a9e5-6551-4698-b7e7-e16103e65a8d
30. Zhang X, Peck R. Clinical pharmacology of tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Sep;4(5):539-58. doi: 10.1586/ecp.11.33.
31. Scheller J, Garbers C, Rose-John S. Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities. *Semin Immunol*. 2014 Feb;26(1):2-12. doi: 10.1016/j.smim.2013.11.002. Epub 2013 Dec 8.
32. Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood*. 2008 Nov 15; 112(10):3959-64. doi: 10.1182/blood-2008-05-155846. Epub 2008 Sep 10.
33. Лапкина НА, Баранов АА, Левшин НЮ и др. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):475-484. [Lapkina NA, Baranov AA, Levshin NYu, et al. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis during olikizumab therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023; 61(4):475-484. (In Russ.)].
34. Kretsos K, Golor G, Jullion A, et al. Safety and pharmacokinetics of olikizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014 Sep;3(5):388-95. doi: 10.1002/cpdd.121. Epub 2014 May 26.
35. Kondo M, Yamada H. Drug survival rates of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase-inhibitor therapy in 801 rheumatoid arthritis patients: a 14 year-retrospective study from a rheumatology clinic in Japan. *Mod Rheumatol*. 2019 Nov;29(6): 928-935. doi: 10.1080/14397595.2018.1537556. Epub 2019 Jan 7.
36. Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL. Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.].
37. Padula AS, Pappas DA, Fiore S, et al. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapeutics on systemic inflammation and anemia: analysis of data from the CorEvitas RA registry. *Arthritis Res Ther*. 2022 Dec 21; 24(1):276. doi: 10.1186/s13075-022-02955-y.
38. Nakayama Y, Watanabe R, Yamamoto W, et al. IL-6 inhibitors and JAK inhibitors as favourable treatment options for patients with anaemia and rheumatoid arthritis: ANSWER cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Feb 1;63(2):349-357. doi: 10.1093/rheumatology/kead299.
39. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013 May 4;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0. Epub 2013 Mar 18.
40. Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310. Epub 2016 Nov 17.
41. Lauper K, Nordström DC, Pavelka K, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9): 1276-1282. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212845. Epub 2018 May 5.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.08.2024/26.09.2024/28.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «Р-Фарм».

Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by R-Pharm Group.

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.

Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
Баранов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>
Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
Аношенкова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>
Антипова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>
Богданова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3330-2761>
Грабовецкая Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>
Иливанова Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>
Калягин А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Блинова А.А. <https://orcid.org/0009-0001-9979-6832>
Лапкина Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>
Мокроусова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8682-171X>
Несмеянова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>
Никитина Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>
Юдина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-9466-7476>
Алексеев Е.Н. <https://orcid.org/0009-0003-4252-5008>
Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Эффективность и безопасность применения биоаналога этанерцепта в лечении пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритом

Исаева Б.Г.¹, Дильманова Д.С.¹, Аманжолова А.С.¹, Исаева С.М.¹, Канапина А.Б.¹,
Туртаева А.Е.², Тримова Г.Ш.^{3,4}

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы;

²АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент; ³Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы; ⁴ГКП на ПХВ «Городской ревматологический центр», Алматы

¹Республика Казахстан, 050012, Алматы, ул. Толе би, 94; ²Республика Казахстан, 160021, Шымкент, площадь Аль-Фараби, 1; ³Республика Казахстан, 050040, Алматы, просп. аль-Фараби, 71;

⁴Республика Казахстан, 050000, Алматы, ул. Курмангазы, 98/71

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения биоаналога этанерцепта (ЭТЦ, Алтебрел) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и спондилоартритом (СпА) в клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 20 пациентов с достоверным диагнозом РА и 8 со СпА: 5 — с аксиальным СпА с рентгенологическими признаками сакроилиита (р-аксСпА), 3 — с периферическим псориатическим артритом (ПсА). Средний возраст пациентов с РА составил $47,7 \pm 12,3$ года, СпА — $40,4 \pm 15,9$ года. Больные РА имели умеренную или высокую активность заболевания: индекс DAS28-СОЭ — в среднем $5,2 \pm 1,0$, медиана CDAI — $22,5 [15,5; 35,0]$, SDAI — $31,9 [24,4; 38,6]$, уровня СРБ — $11 [0,9; 32,5]$ мг/л. У пациентов с р-аксСпА отмечались высокая активность и функциональные нарушения, медиана BASDAI составила $5,5 [3,5; 8,0]$, BASFI — $6 [4; 6]$, уровня СРБ — $17,5 [12,5; 27]$ мг/л. При ПсА DAS28 равнялся в среднем $6,25 \pm 0,71$.

Всем больным был назначен Алтебрел в дозе 50 мг подкожно еженедельно на фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами. Пациентов обследовали исходно, а затем через 3 и 6 мес терапии.

Результаты и обсуждение. На фоне лечения биоаналогом ЭТЦ у всех пациентов с РА наблюдалось снижение показателей воспалительной активности: после 3 и 6 мес терапии среднее значение DAS28-СОЭ уменьшилось до $3,5 \pm 1,2$ и $2,3 \pm 0,7$ ($p < 0,001$), медиана SDAI — до $19,6 [6,9; 32,5]$ и $8,4 [4,7; 15,6]$ ($p < 0,001$), CDAI — до $9,5 [4; 13,0]$ и $4,5 [3,0; 7,5]$ ($p < 0,001$), уровня СРБ — до $5,0 [0,7; 21,9]$ и $5,0 [2,0; 10,9]$ мг/л ($p < 0,001$) соответственно. У пациентов со СпА отмечалось снижение активности заболевания и улучшение функционального статуса: медиана BASDAI уменьшилась до $1,0 [0; 2,5]$ и $0 [0; 1,5]$, BASFI — до $0 [0; 1]$ и $0 [0; 0]$, уровня СРБ — до $4,5 [2,5; 6,5]$ и $2,0 [2,0; 2,5]$ мг/л соответственно. У больных ПсА DAS28 через 3 мес снизился в среднем до $2,92 \pm 0,12$, а через 6 мес его значения у 2 пациентов составляли 1,74 и 2,29.

Все пациенты завершили исследование, нежелательных явлений в ходе терапии не наблюдалось. Согласно критериям EULAR, у пациентов с РА через 3 мес хороший ответ был получен в 40% случаев, а через 6 мес — в 80%, удовлетворительный ответ — в 20%. У пациентов с р-аксСпА отмечены статистически значимая положительная динамика индексов BASDAI и BASFI, а также нормализация лабораторных показателей активности.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности Алтебрела при ревматических заболеваниях, включая РА и СпА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; спондилоартрит; этанерцепт; биоаналог этанерцепта Алтебрел.

Контакты: Бакытшолпан Габдулхакимовна Исаева; sholpan_issa@mail.ru

Для ссылки: Исаева БГ, Дильманова ДС, Аманжолова АС, Исаева СМ, Канапина АБ, Туртаева АЕ, Тримова ГШ. Эффективность и безопасность применения биоаналога этанерцепта в лечении пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритом. Современная ревматология. 2024;18(5):65–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-65-74

Efficacy and safety of the biosimilar etanercept in the treatment of patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis

Issayeva B.G.¹, Dilmanova D.S.¹, Amanzholova A.S.¹, Issayeva S.M.¹, Kanapina A.B.¹,
Turtaeva A.E.², Trimova G.Sh.^{3,4}

¹Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty;

²South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent; ³Kazakh National University named after Al-Farabi, Almaty;

⁴City Rheumatological Center, Almaty

¹94, Tole bi Street, Almaty 050012, Republic of Kazakhstan; ²1, al-Farabi Square, Shymkent 160021, Republic of Kazakhstan; ³71, al-Fabi Prospect, Almaty 050040, Republic of Kazakhstan; ⁴98/71, Kurmangazy Street, Almaty 050000, Republic of Kazakhstan

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the biosimilar etanercept (ETC, Altebrel) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis (SpA) in clinical practice.

Material and methods. The study included 20 patients with a confirmed diagnosis of RA and 8 with SpA: 5 with axial SpA with radiological signs of sacroiliitis (r-axSpA), 3 with peripheral psoriatic arthritis (PsA). The mean age of the patients with RA was 47.7 ± 12.3 years, and the mean age of SpA patients was 40.4 ± 15.9 years. Patients with RA had moderate or high disease activity: mean DAS28-ESR index 5.2 ± 1.0 , median CDAI – $22.5 [15.5; 35.0]$, SDAI – $31.9 [24.4; 38.6]$, CRP level – $11 [0.9; 32.5]$ mg/L. Patients with r-axSpA had high activity and functional impairment, the median BASDAI was $5.5 [3.5; 8.0]$, BASFI – $6 [4; 6]$, CRP level – $17.5 [12.5; 27]$ mg/L. In PsA, the average DAS28 was 6.25 ± 0.71 . All patients were prescribed Altebrel at a dose of 50 mg subcutaneously weekly against a background of disease-modifying antirheumatic drugs. Patients were examined at baseline and then after 3 and 6 months of treatment.

Results and discussion. During treatment with the biosimilar ETC, all patients with RA showed a decrease in inflammatory activity markers: after 3 and 6 months of therapy, the mean DAS28-ESR value decreased to 3.5 ± 1.2 and 2.3 ± 0.7 ($p < 0.001$), the median SDAI value to $19.6 [6.9; 32.5]$ and $8.4 [4.7; 15.6]$ ($p < 0.001$), CDAI value to $9.5 [4; 13.0]$ and $4.5 [3.0; 7.5]$ ($p < 0.001$), the CRP level – to $5.0 [0.7; 21.9]$ and $5.0 [2.0; 10.9]$ mg/L ($p < 0.001$), respectively. Patients with SpA showed a decrease in disease activity and an improvement in functional status: the median BASDAI decreased to $1.0 [0; 2.5]$ and $0 [0; 1.5]$, BASFI to $0 [0; 1]$ and $0 [0; 0]$, CRP level to $4.5 [2.5; 6.5]$ and $2.0 [2.0; 2.5]$ mg/L, respectively. In patients with PsA, DAS28 decreased on average to 2.92 ± 0.12 after 3 months, and after 6 months the values were 1.74 and 2.29 in 2 patients.

All patients completed the study and no adverse events were observed during treatment. According to EULAR criteria, a good response was achieved in 40% of patients with RA after 3 months, and in 80% after 6 months, and a satisfactory response in 20%. Patients with r-axSpA showed statistically significant positive dynamics of BASDAI and BASFI indices as well as normalization of laboratory activity parameters.

Conclusion. The results of the study demonstrate the high efficacy of Altebrel in rheumatic diseases, including RA and SpA.

Keywords: rheumatoid arthritis; spondyloarthritis; etanercept; etanercept bioanalogue Altebrel.

Contact: Bakytsholpan Gabdulkhakimovna Isaeva; sholpan_issa@mail.ru

For reference: Issayeva BG, Dilmanova DS, Amanzholova AS, Issayeva SM, Kanapina AB, Turtaeva AE, Trimova GSh. Efficacy and safety of the biosimilar etanercept in the treatment of patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(5):65–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-65-74

Важным достижением медицины конца XX в. является разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1–3], которые сегодня являются важной составляющей комплексного лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), направленного на достижение главной цели – ремиссии или низкой воспалительной активности в соответствии с принципом «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) [4]. Фундаментальное значение в иммунопатогенезе ИВРЗ имеет фактор некроза опухоли α (ФНО α), который относится к числу провоспалительных цитокинов [5, 6]. ФНО α вызывает активацию факторов транскрипции с последующим изменением активности ряда генов, что приводит к синтезу медиаторов воспаления [7].

Первыми ГИБП, внедренными в клиническую практику, были ингибиторы ФНО α (иФНО α). В настоящее время в Казахстане зарегистрированы моноклональные антитела инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и этанерцепт (ЭТЦ).

ЭТЦ представляет собой рекомбинантную димерную молекулу, содержащую растворимый рецептор ФНО α и Fc-фрагмент IgG1, связывающий ФНО α в плазме крови и препятствующий его взаимодействию с клеточным рецептором, блокируя таким образом провоспалительные эффекты ФНО α [8]. Димерные растворимые рецепторы имеют большее средство к ФНО α , чем естественные мембранные рецепторы, и являются более сильными конкурентными ингибиторами связывания ФНО α с его поверхностными рецепторами. Использование константного фрагмента иммуноглобулина как элемента связывания в структуре димерного рецептора обеспечивает стабильность молекулы и увеличивает период полувыведения ЭТЦ из сыворотки [9, 10]. Fab-фрагмент классических моноклональных антител содержит гипервариабельные области, положение и происхождение которых стимулируют

выработку антител к препарату (АТП), а у рецептора и Fc-фрагмента практически нет антигенных детерминант, что объясняет крайне редкую сенсибилизацию организма к ЭТЦ. Наряду с ФНО α ЭТЦ связывается с ФНО β (лимфотоксин α , ЛТ α), который играет важную роль в лимфоидном органогенезе и дифференцировке Т-лимфоцитов. Полагают, что ЛТ α активирует синовиальные фибробласты, внося определенный вклад в процесс гиперплазии синовиоциты при ревматоидном артрите (РА). Возможно, блокада ЛТ α оказывает дополнительный терапевтический эффект при использовании ЭТЦ [5–10].

ЭТЦ был одобрен в 1998 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для клинического применения при РА. В настоящее время наряду с РА эффективность ЭТЦ доказана при ювенильном идиопатическом артрите, анкилозирующем спондилите (АС), псориатическом артрите (ПсА) и тяжелых формах псориаза [8, 10–23], что подтверждено в ходе длительной серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). По данным, представленным в 2021 г. на сайте Drugs Discovery and Development, ЭТЦ по уровню продаж занимал 26-е место среди наиболее часто назначаемых препаратов в мире (4,54 млрд долл.) [24]. ЭТЦ характеризуется быстрым действием и обеспечивает существенное уменьшение наиболее тягостных проявлений ИВРЗ, таких как боль, нарушение функции и усталость, отличается относительно низким риском развития серьезных инфекций. Высокую эффективность ЭТЦ при РА демонстрируют результаты метаанализа Кокрановского общества, основанные на данных 9 РКИ ($n=2842$) [11]. Эффективность ЭТЦ в сочетании с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) была в 2 раза выше, чем при использовании монотерапии сБПВП, а замедление рентгенологического прогрессирования, которое оценивалось

по общему счету Шарпа, было статистически значимым [11]. В РКИ СОМЕТ проводилось сравнение эффективности ЭТЦ в сочетании с метотрексатом (МТ) и монотерапии МТ у 528 пациентов с активным ранним РА. После 52 нед лечения эффект наблюдался соответственно у 50 и 28% больных ($p < 0,0001$), отсутствие рентгенологического прогрессирования — у 74 и 54% ($p < 0,0001$) [12, 13]. В исследованиях ТЕМРО комбинация ЭТЦ с МТ также была более эффективна, чем монотерапия МТ. Эффективность лечения возрастала при использовании более высоких доз МТ [14, 15]. Сравнительная оценка эффективности по критериям ACR (American College of Rheumatology), выявившая наибольшее снижение активности РА на фоне применения ЭТЦ, была проведена в метаанализе 2019 г., включавшем 27 клинических исследований, в которых изучалось 10 препаратов — 8 ГИБП: абатацепт, АДА, анакинра, ГЛМ, ИНФ, цертолизумаб пэгол, ЭТЦ, тоцилизумаб (ТЦЗ) и 2 ингибитора Янус-киназ (иЯК): барцитиниб, тофацитиниб [16, 17].

ЭТЦ существенно уменьшал выраженность как суставных, так и дерматологических проявлений ПсА, что подтверждено данными метаанализа 25 РКИ [18]. В РКИ, проведенном P. Mease и соавт. [19], сопоставлялась эффективность ЭТЦ и плацебо при активном ПсА: через 24 нед ответа по ACR20 достигли 59 и 15% пациентов соответственно.

Одним из наиболее крупных РКИ, посвященных изучению результатов применения ЭТЦ при АС, является работа D. van der Heijde и соавт. [20], в которой 356 пациентов в течение 12 нед получали этот препарат в дозе 50 мг 1 раз в неделю, 25 мг 2 раза в неделю или плацебо. Результаты лечения подтвердили высокую эффективность обеих доз по сравнению с плацебо. Эффективность ЭТЦ при АС продемонстрирована в метаанализе 14 РКИ ($n=1570$), а также в ряде оригинальных исследований [21–24].

Метаанализ 71 РКИ ($n=22\,760$), в котором оценивался риск неблагоприятных реакций (НР) при использовании различных иФНОα при РА, ПсА и АС, выявил позитивный профиль безопасности ЭТЦ, что объясняется особенностями структуры препарата [25]. При изучении безопасности терапии ЭТЦ, по данным РКИ и постмаркетинговых наблюдений, установлено, что он реже других иФНОα способствует развитию инфекционных НР, в том числе туберкулеза, и обладает в целом хорошей переносимостью [26–28].

Иммуногенность при лечении иФНОα, вызванная выработкой специфических АТП, во многих случаях служит причиной прекращения лечения из-за неэффективности или развития НР [29, 30]. В метаанализе 443 исследований при различных ИВРЗ оценивалась частота формирования АТП к ГИБП. Показано, что развитие вторичной неэффективности и появление АТП чаще отмечались при использовании ИНФ (0–83%) и АДА (0–54%), реже — ЭТЦ (0–13%). При этом антитела к ЭТЦ не имеют блокирующего характера, т. е. не вызывают существенного снижения эффективности препарата в отличие от других ГИБП [29]. Согласно данным национальных регистров Дании (DANBIO) [31] и Италии (GISEA) [32], лечение ЭТЦ сопровождалось меньшим риском отмены из-за неэффективности или непереносимости, чем применение ИНФ или АДА, а продолжительность терапии ЭТЦ была статистически значимо большей ($p < 0,01$). Стабильная эффективность ЭТЦ в сроки до 10 лет как при ран-

нем, так и при развернутом РА отмечена в работе L. Klareskog и соавт. [33].

В рекомендациях ACR по лечению РА ЭТЦ упоминается в качестве единственного ГИБП, применение которого возможно у больных РА с коморбидной инфекцией вируса гепатита С (HCV) [34]. Представляют интерес данные об успешном использовании ЭТЦ в сочетании с противовирусной терапией препаратами интерферона (ИФН) α и рибавирином у больных РА с сопутствующей HCV-инфекцией [35]. ЭТЦ назначали в превентивном режиме, т. е. за 3 мес до начала противовирусной терапии. Полагают, что такой подход позволяет избежать ИФН-ассоциированного обострения РА [36].

В настоящее время появились биоаналоги ЭТЦ, которые также подтвердили свою эффективность и безопасность [37, 38]. Биоэквивалентность нового биоаналога и оригинального (референтного) ЭТЦ была показана в двух РКИ — EGALITY и EQUIRA [39, 40]. В исследованиях EGALITY и EQUIRA установлено, что простое переключение с оригинального препарата на его биоаналог является безопасным и эффективным, как это было сформулировано в основанных на мнении экспертов рекомендациях EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [41]. Внедрение биоаналогов ГИБП в клиническую практику позволяет снизить стоимость и увеличить доступность оптимальной терапии для пациентов с ИВРЗ [41]. В соответствии с современными рекомендациями [1–4, 42] биоаналоги, одобренные регуляторными органами, относятся к классу ГИБП наравне с оригинальными препаратами и являются взаимозаменяемыми.

В ряде стран ЭТЦ включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и может быть рекомендован для государственных закупок, проводимых с целью обеспечения отдельных категорий граждан, а также пациентов, проходящих лечение в условиях стационара. Внедрение в клиническую практику биоаналогов ГИБП в Казахстане также позволит снизить стоимость лечения и увеличить доступность оптимальной терапии для больных с ИВРЗ.

В 2021 г. в Казахстане зарегистрирован биоаналог ЭТЦ — Алтебрел¹, раствор 25 мг/0,5 мл и 50 мг/1,0 мл, шприц. Учитывая данные РКИ и реальной клинической практики, допускается использование этого препарата при инициации терапии и переключении пациентов с других ГИБП в случае потери их эффективности и/или развития НР. До настоящего времени в Казахстане не проводилась оценка эффективности и безопасности Алтебрела у пациентов, страдающих РА, ПсА и АС, в том числе при наличии антител к ГИБП, что явилось идеей нашей работы.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения биоаналога ЭТЦ Алтебрела у пациентов с РА и спондилоартритом (СпА) в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. В проспективное 6-месячное исследование было включено 28 пациентов, получавших Алтебрел. У 20 из них имелся достоверный диагноз РА в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010 г. [43] и у 8 — СпА, в том числе у 5 — аксиальный СпА с рентгенологическими признаками сакроилиита (р-аксСпА), подтвержденный критериями ASAS (Assessment in SpondyloArthritis international Society) 2009 г. [44] или модифицированными Нью-Йоркскими

¹Производство AyoGen (Иран), РК-ЛС-5№025286; РК-ЛС-5№025285 от 20.10.2021.

критериями 1984 г., у 3 – периферический ПсА, соответствующий классификационным критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) 2006 г. [45, 46]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: наличие рефрактерности к проводимой стандартной терапии или к первому ГИБП; достоверный диагноз РА или СпА с умеренной или высокой активностью.

В период исследования больные продолжали лечение МТ, лефлуномидом (ЛЕФ) или сульфасалазином (ССЗ) в виде монотерапии или в комбинации с глюкокортикоидами (ГК) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Все пациенты перед назначением биоаналога ЭТЦ проходили обследование для исключения латентной туберкулезной инфекции.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология, инфекционные заболевания, беременность и лактация.

Пациенты, удовлетворявшие критериям отбора, были госпитализированы в Центр внутренних болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» и Городской ревматологический центр Алматы, на клинические базы кафедр терапии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» (областная больница Шымкента). Больных обследовали исходно, через 3 и 6 мес терапии.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

Пациентам, включенным в исследование, был назначен Алтебрел (ЭТЦ), раствор для подкожного (п/к) введения, 25 мг/0,5 мл или 50 мг/1,0 мл сроком до 6 мес.

Результаты лечения пациентов с РА оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов, общую оценку состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, от 0 до 10 см), общую оценку состояния здоровья врачом (ОСЗВ) по ВАШ (от 0 до 10 см), индексы DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СОЭ), SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index), уровень СРБ и СОЭ. Для определения эффективности терапии использовали критерии EULAR [19]. Основным показателем эффективности являлась динамика DAS28-СОЭ, дополнительными – частота ответа по критериям EULAR и частота достижения 20, 50 и 70% улучшения по критериям ACR. Оценка безопасности включала регистрацию НР.

Активность АС определялась по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), функциональный статус – по BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), аксиальное поражение – по уровню воспалительной и ночной боли в позвоночнике. Оценка периферического артрита у пациентов с ПсА (n=3) проводилась по индексу DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СРБ), у всех пациентов со СпА (n=8) анализировалось ЧПС и ЧБС. В ходе на-

Таблица 1. Характеристика пациентов с РА и СпА
Table 1. Characteristics of patients with RA and SpA

Показатель	Значение	
	РА	СпА
Пол (женщины/мужчины), n (%)	19 (95)/1(5)	3 (37,5)/5 (62,5)
Возраст, годы, М±σ	47,7±12,3	40,4±15,9
Возраст начала болезни, годы, М±σ	38,9±13,5	28,6±18,6
Возраст при установлении диагноза, годы, М±σ	39,7±13,3	31,75±18,9
Длительность заболевания, годы, М±σ	8,7±5,9	8,9±3,1
Социальный статус, n (%):		
высшее/среднее специальное образование	15 (75)/5 (25)	4 (50)/4 (50)
инвалидность	7 (35)	2 (25)
неработающие/работающие	6 (30)/14 (70)	4 (50)/4 (50)
Курение, n (%)	0	0
Травмы в анамнезе, n (%)	4 (20)	3 (37,5)
Семейнаяотягощенность, n (%)	8 (40)	2 (25)
Сопутствующие заболевания, n (%)	9 (45)	6 (75)

блюдения подсчитывалось количество энтезитов и дактилитов. Распространенность кожного псориаза определялась с помощью шкалы BSA (Body Surface Area). Анализировалась ОСЗП по ВАШ. Для лабораторной оценки активности заболевания определялись СОЭ (по Вестергрену) и уровень СРБ (в мг/л). Эффективность и безопасность терапии оценивалась по динамике клинико-лабораторных показателей после 3 и 6 мес наблюдения. Концентрация СРБ и IgM ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови определялась иммунотурбидиметрическим методом. Содержание антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови изучалось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов (ООО «Омникс», Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения статистической значимости изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]), среднего значения (М) и стандартного отклонения (σ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Большинство (95%) пациентов с РА составляли женщины, средний возраст больных – $47,7 \pm 12,3$ года, длительность заболевания – $8,7 \pm 5,9$ года, возраст дебюта болезни – $38,9 \pm 13,5$ года, диагноз был установлен в течение первого года болезни (табл. 1).

В группе пациентов со СпА преобладали мужчины (62,5%) молодого возраста (в среднем $40,4 \pm 15,9$ года) с длительностью заболевания $8,9 \pm 3,1$ года и более продолжительным временем до установления диагноза (более 2 лет). Преобладающее большинство пациентов с РА и СпА имели высшее образование (75 и 50% соответственно), продолжали работать (70 и 50%), треть из них имели инвалидность (35 и 25%). Пациенты не курили, у части из них (20 и 37,5% соответственно) отмечались травмы суставов, позвоночника, се-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с РА
Table 2. Clinical characteristics of patients with RA

Показатель	Значение
РФ+, n (%)	18 (90)
АЦЦП+, n (%)	16 (80)
Рентгенологическая стадия I/II/III/IV, n	3/6/11/0
ФК I/II/III/IV, n	2/11/7/0
DAS28-COЭ, М±σ	5,2±1,0
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	33,1 [23,1; 61,3]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,5 [15,5; 35]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,0 [13,5; 32,5]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [0,9; 32,5]
ОСЗП по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [56,5; 80,0]
ОСЗВ по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [50; 65]
Базисная терапия до назначения ГИБП, годы, М±σ	6,5±4,3
Предшествующая терапия ГИБП, n (%):	10 (50)
ГЛМ	5
ТЦЗ	2
РТМ	1
ГЛМ + РТМ	1
ГЛМ + ТЦЗ	1

мейная отягощенность по ИВРЗ (40 и 25%) и сопутствующие заболевания (45 и 75%), включая артериальную гипертензию, хронический гастрит, хроническую болезнь почек, остеоартрит.

Подавляющее большинство пациентов с РА были серопозитивны по IgM РФ и/или АЦЦП, имели II или III рентгенологическую стадию, II или III функциональный класс, умеренную или высокую активность заболевания по DAS28-COЭ, SDAI, CDAI (табл. 2).

Все пациенты получали базисные противовоспалительные препараты (МТ, ЛЕФ или ССЗ) и ГК (до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон), на фоне лечения отмечались частые простудные заболевания. Некоторым больным ранее назначали ГИБП, включая ГЛМ (n=5), ТЦЗ (n=2), ритуксимаб (РТМ, n=1), ГЛМ + РТМ (n=1), ГЛМ + ТЦЗ (n=1). У 3 пациентов, которые прежде получали ГЛМ (п/к 50 мг ежемесячно), после 2 лет терапии отмечалась ее вторичная неэффективность, у 1 больной наблюдалась непереносимость в виде боли в горле, обострения хронического бронхита, еще у 1 пациентки — рецидивирующий фурункулез.

Двое больных находились на терапии ТЦЗ (п/к по 162 мг 1 раз в 2 нед), на фоне лечения произошло уменьшение воспалительных изменений суставов, но у одной из них зарегистрировано повышение уровня трансаминаз, а у другого пациента — аллергические высыпания на теле. Пациентка, которой был назначен РТМ, отмечала аллергическую реакцию на введение. Двое больных получали по 2 ГИБП: после неэффективности ГЛМ у одной из них он был заменен на РТМ, у другой — на ТЦЗ, однако в

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов со СпА
Table 3. Clinical characteristics of patients with SpA

Показатель	р-аксСпА (АС, n=5)	ПсА (n=3)
HLA-B27-позитивные	5 (100)	0
Рентгенологическая стадия I/II/III/IV, n	0/1/4/0	0/2/1/0
ФК I/II/III/IV, n	0/0/5/0	0/3/0/0
Спондилит	5 (100)	1 (33,3)
Воспалительная боль в позвоночнике	5 (100)	1 (33,3)
Ночная боль в позвоночнике	2 (40)	0 (0)
Периферический артрит	2 (40)	3 (100)
Коксит	3 (60)	1 (33,3)
Дактилит	0 (0)	2 (66,6)
Энтезит	2 (40)	0 (0)
Увеит	2 (40)	1 (33,3)
Псориаз	0 (0)	3 (100)
Длительность лечения до назначения ГИБП, годы, М±σ	11,5±5,3	9±12,7
Предшествующая терапия ГИБП	2 (40)	0

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

течение года у обеих пациенток развилась вторичная неэффективность.

Ввиду неэффективности проводимой терапии всем пациентам был назначен Алтебрел в дозе 50 мг п/к еженедельно на фоне терапии МТ, ЛЕФ, НПВП и ГК.

Пять пациентов с р-аксСпА были позитивны по HLA-B27, у них выявлена II или III рентгенологическая стадия, II или III функциональный класс (табл. 3).

Воспалительная боль в позвоночнике отмечалась у 6 пациентов (у 5 — с АС, у 1 — с ПсА), ее медиана по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) составила 8 [5; 8]. У 2 пациентов с АС присутствовала выраженная ночная боль в позвоночнике (7–8 по ЧРШ), из-за которой нарушался сон. У 2 пациентов с р-аксСпА имелся периферический артрит. Отдельно выделяли коксит как фактор неблагоприятного прогноза. Коксит выявлен у 4 пациентов со СпА: у 3 — с АС (у 2 — односторонний, у 1 — двусторонний) и у 1 — с ПсА (односторонний). Дактилит отмечался только у пациентов с ПсА: у 2 из них выявлено по 1 пораженному пальцу на стопе и у 1 — энтезит ахиллова сухожилия. У 3 больных в анамнезе имелся хронический увеит (у 2 — с АС и у 1 — с ПсА). Псориаз обнаружен только в группе ПсА: 1 пациент страдал выраженным псориазом с поражением 5% поверхности тела по BSA. Воспалительных заболеваний кишечника не отмечалось. ОСЗП по ВАШ исходно составила в среднем 78,75±3,50 мм. На момент включения в исследование лабораторные показатели отражали высокую активность системного воспалительного процесса. Так, медиана СОЭ достигала 31,5 [23,5; 47,5] мм/ч, СРБ — 17,5 [12,5; 27] мг/л.

До назначения биоаналога ЭТЦ проводилось лечение ССЗ по 2 г/сут ($n=5$), МТ по 15–17,5 мг/нед ($n=3$), все пациенты получали НПВП. На момент включения в исследование у 7 пациентов зафиксирована высокая активность заболевания, несмотря на предшествующую терапию. У 1 пациента была низкая активность на фоне комбинированного лечения, включавшего ГЛМ. При мониторинге безопасности терапии у него выявлена слабоположительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест), что явилось причиной отмены ГЛМ, назначения специфической терапии и перевода на Алтебрел.

На фоне терапии биоаналогом ЭТЦ через 3 и 6 мес наблюдалось статистически значимое снижение показателей воспалительной активности РА по сравнению с их исходным уровнем (табл. 4).

Через 3 мес после начала лечения Алтебрелом отмечались статистически значимая положительная динамика ЧБС, ЧПС, DAS28-COЭ, CDAI, SDAI, ОСЗП, ОСЗВ, функционального состояния больных по HAQ-DI, нормализация СОЭ и уровня СРБ (см. табл. 4). Достигнутое улучшение сохранялось и после 6 мес лечения. Концентрация РФ и АЦЦП за время наблюдения существенно не менялась.

В ходе исследования на фоне терапии биоаналогом ЭТЦ нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 3 (15%) пациентов с РА. После первой инъекции препарата у одной пациентки возникло покраснение носа, которое самостоятельно прошло через несколько дней, у другой – бессонница, которую она связала с назначением Алтебрела. У 1 пациентки на фоне хорошей динамики проявлений артрита на контрольной рентгенограмме через 6 мес был заподозрен плеврит, в связи с чем она была направлена на дополнительное обследование.

Оценка по DAS28-COЭ показала высокую эффективность терапии Алтебрелом у пациентов с РА (рис. 1). У пациентов, исходно имевших высокую и умеренную активность, уже после 3 мес лечения отмечалась положительная динамика DAS28-COЭ. Хороший эффект по критериям EULAR после 3 мес терапии биоаналогом ЭТЦ зарегистрирован у 8 (40%) больных, удовлетворительный – у 9 (45%), его отсутствие отмечено в 3 (15%) случаях. В целом к 6-му месяцу терапии хороший эффект получен у 16 (80%) больных, удовлетворительный – у 4 (20%). При определении эффективности терапии по критериям ACR выявлено увеличение числа больных с 70% улучшением и уменьшение количества пациентов с улучшением 50 и 20%. На 12-й неделе 20% пациентов не ответили на терапию, но к 24-й неделе у них отмечалось улучшение.

В группе СпА наблюдение завершили 7 из 8 больных. У 1 пациентки с ПсА после 12 нед терапии развилось выраженное обострение псориаза (увеличение площади кожного поражения на 50%), в связи с чем Алтебрел был отменен. При этом после первой инъекции препарата пациентка от-

Таблица 4. Динамика показателей воспалительной активности на фоне терапии Алтебрелом
Table 4. Dynamics of inflammatory activity markers during therapy with Altebrel

Показатель	Исходно ($n=20$)	Через 3 мес ($n=20$)	Через 6 мес ($n=18$)
ЧБС	7,0 [3,0; 12,0]	2,0 [0,5; 3,5]	0 [0; 1]
ЧПС	4,0 [1,5; 6,0]	0 [0; 1]	0 [0; 0]
DAS28, $M \pm \sigma$	5,2 $\pm$ 1,0	3,5 $\pm$ 1,2	2,3 $\pm$ 0,7
SDAI	33,1 [23,1; 61,3]	19,6 [6,9; 32,5]	8,4 [4,7; 15,6]
CDAI	22,5 [15,5; 35]	9,5 [4; 13]	4,5 [3; 7,5]
ОСЗП по ВАШ, мм	70 [56,5; 80,0]	40 [20; 50]	20 [10; 30]
ОСЗВ по ВАШ, мм	60 [50; 65]	30 [17,5; 40,0]	10 [10; 25]
СОЭ, мм/ч	20,0 [13,5; 32,5]	12,5 [9,5; 21,5]	12 [6; 15]
СРБ, мг/л	11 [0,9; 32,5]	5,0 [0,7; 21,9]	5,0 [2; 10,9]
РФ, МЕ/мл	50,95 [18,3; 124,3]	32,0 [7,7; 103,8]	59,4 [15,7; 104,7]
АЦЦП, Ед/мл	73,0 [19,6; 254,0]	0 [0; 32,7]	35,9 [23,0; 118,6]
HAQ-DI	1,06 [0,86; 1,75]	0,74 [0,36; 1,00]	0,73 [0,13; 1,0]

Примечание. Данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе. HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index.

мечала уменьшение боли в позвоночнике и проявлений периферического артрита. Исходно уровень воспалительной боли в позвоночнике у нее составлял 8 по ЧРШ, а к 3-му месяцу наблюдения снизился до 0; индекс DAS28 уменьшился с 7,58 до 3,09 (на 50%).

На фоне терапии биоаналогом ЭТЦ зафиксирована положительная динамика клинико-лабораторных показателей активности СпА. У пациентов с АС выявлена статистически значимая клиническая эффективность терапии по индексам BASDAI, BASFI (рис. 2). После 3 мес терапии медиана индекса BASDAI уменьшилась с 5,5 [3,5; 8] до 1 [0; 2,5], и этот эффект сохранялся до конца наблюдения. Отмечалась также позитивная динамика индекса BASFI: его медиана через 3 мес уменьшилась с 6 [4; 6] до 2 [1; 2], а через 6 мес – до 1 [0; 1]. Функциональные нарушения в большей степени были связаны с воспалительным процессом и в меньшей степени – со структурными изменениями опорно-двигательного аппарата.

Терапия Алтебрелом позволила снизить уровень воспалительной боли в позвоночнике к 3-му месяцу наблюдения, и ее медиана уменьшилась с 8 [5; 8] до 0 [0; 1,5], к 6-му месяцу – до 0 [0; 0]. Ночная боль в позвоночнике у 2 пациентов с АС была полностью купирована к 3-му месяцу лечения. Отсутствие ночной боли позволило улучшить качество сна. Все пациенты отметили выраженное уменьшение воспалительной и ночной боли в позвоночнике уже после первой инъекции.

У пациентов с ПсА индекс DAS28 снизился в среднем с 6,25 $\pm$ 0,71 до 2,92 $\pm$ 0,12 к 3-му месяцу терапии. К 6-му месяцу лечения у пациентов с ПсА, завершивших наблюдение ($n=2$), индекс DAS28 составил 1,74 и 2,29. У всех 5 пациентов со СпА зарегистрировано уменьшение ЧБС и ЧПС (табл. 5). К концу исследуемого периода у всех пациентов со СпА, исходно имевших коксит, его явления были купированы.

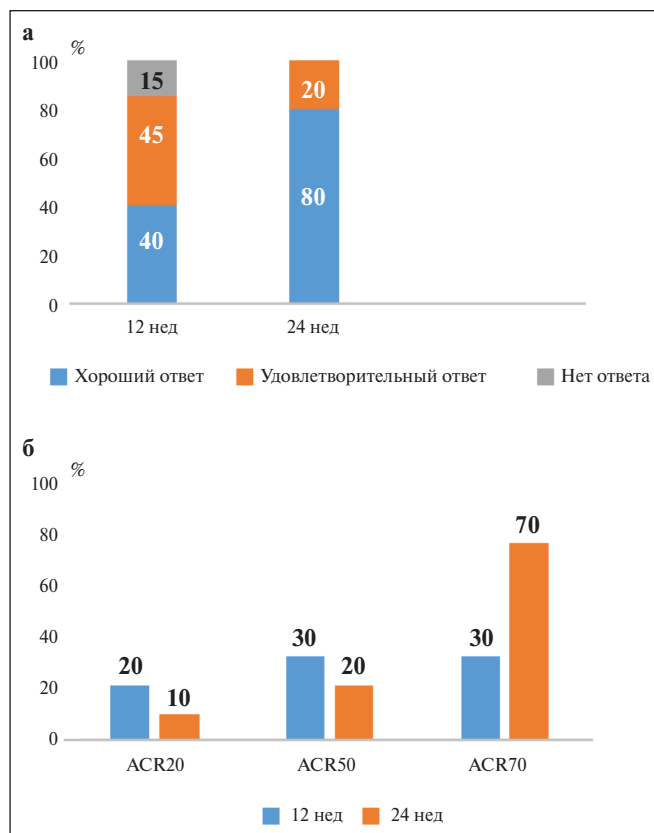


Рис. 1. Эффективность терапии Алтебрелом: а — доля пациентов с удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR; б — частота ответа по ACR20, ACR50 и ACR70. Сравнения представлены для пациентов с хорошим, удовлетворительным эффектом и отсутствием ответа на терапию на 12-й и 24-й неделях

Fig. 1. Efficacy of treatment with Alteplase: а — proportion of patients with satisfactory and good response according to EULAR criteria; б — response rate according to ACR20, ACR50 and ACR70. Comparisons are shown for patients with good, satisfactory response and no response to therapy after 12 and 24 weeks

К 3-му месяцу терапии полностью регрессировали симптомы энтезита и дактилита.

На фоне лечения биоаналогом ЭТЦ распространенность псориатического поражения кожи у 2 завершивших наблюдение пациентов с ПсА уменьшилась (BSA >1%).

ОСЗП по ВАШ улучшилась к 3-му и 6-му месяцам наблюдения и составила в среднем $22,5 \pm 5,26$ и $9,29 \pm 2,77$ соответственно.

Таблица 5. Динамика клинических признаков активности периферического артрита при СпА на фоне терапии Алтебрелом, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 5. Dynamics of clinical signs of peripheral arthritis activity in patients with SpA during treatment with Alteplase, Ме [25th; 75th percentiles]

Показатель	Исходно (n=5)	Через 3 мес (n=5)	Через 6 мес (n=4)
ЧБС	6 [3; 13]	1 [0; 3]	0 [0; 1]
ЧПС	4 [1; 10]	0 [0; 0]	0 [0; 0]

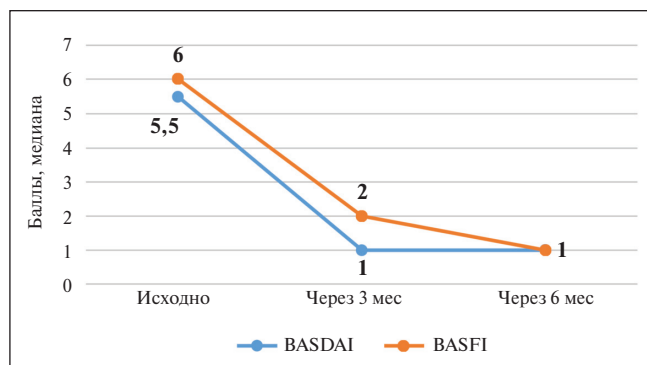


Рис. 2. Динамика индексов BASDAI и BASFI у пациентов с АС на фоне терапии Алтебрелом

Fig. 2. Dynamics of BASDAI and BASFI indices in patients with AS during treatment with Alteplase

Лабораторные показатели воспалительного процесса у больных СпА существенно снизились к 3-му месяцу наблюдения (рис 3). Медиана СОЭ уменьшилась с 31,5 [23,5; 47,5] до 10 [7; 18,5] мм/ч, уровня СРБ — с 17,5 [12,5; 27] до 4,5 [2,5; 6,5] мг/л. После 3-го месяца наблюдения скорость снижения СОЭ и уровня СРБ замедлилась, однако тенденция к нормализации сохранялась, и к 6-му месяцу эти показатели были в пределах нормы: медиана СОЭ — 7 [4; 10] мм/ч; уровня СРБ — 2 [2; 2,5] мг/л.

У 7 завершивших наблюдение пациентов со СпА НЯ не отмечалось; субъективная переносимость препарата была хорошей. На фоне применения Алтебрела развития увеита и его обострений не выявлено.

Таким образом, терапия биоаналогом ЭТЦ способствовала положительной динамике всех клинических и лабораторных показателей активности СпА.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования согласуются с ранее полученными данными о том, что применение ЭТЦ приводит к статистически значимому снижению клинико-лабораторных показателей активности при умеренной или высокой активности РА, резистентного к стандартному лечению БПВП и ГК, а также к уменьшению ЧБС, ЧПС, DAS28-СОЭ, уровня СРБ [8–17], при ПсА и АС [18–24]. Данные литературы о применении ЭТЦ у больных с аксСпА согласуются с результатами, представленными на конгрессе EULAR 2020 г., которые демонстрируют вы-

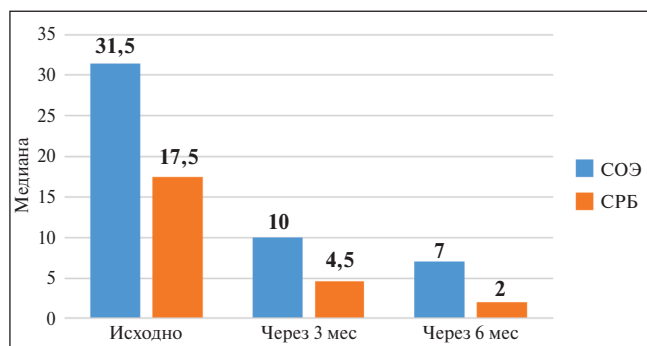


Рис. 3. Динамика острофазовых показателей воспаления у пациентов со СпА на фоне терапии Алтебрелом

Fig. 3. Dynamics of the acute phase inflammation markers in patients with SpA during treatment with Alteplase

сокую удовлетворенность лечением с применением иФНО α у пациентов с ревматическими заболеваниями [47]. ASQA — одно из крупных открытых многоцентровых проспективных постмаркетинговых обсервационных исследований IV фазы. Его целью была оценка безопасности и эффективности биоаналога ЭТЦ Алтебрела у пациентов с РА, АС и ПсА. В общей сложности 583 пациента (средний возраст — $44,80 \pm 13,09$ года) были включены в это исследование и наблюдались в среднем в течение $8,12 \pm 3,96$ мес. У 172 (29,50%) из них зарегистрировано по крайней мере 1 НЯ. Наиболее распространенными НЯ были реакция в месте инъекции, боль в животе и инфекция верхних дыхательных путей. За 12 мес у пациентов с РА и ПсА HAQ снизился в среднем с $1,32 \pm 0,77$ до $0,81 \pm 0,61$ ($p < 0,01$), а у больных АС — с $0,82 \pm 0,58$ до $0,66 \pm 0,63$ ($p = 0,18$). За время наблюдения боль уменьшилась с $6,49 \pm 2,41$ до $3,51 \pm 2,39$ см ($p = 0,01$). Полученные результаты продемонстрировали реальную безопасность и эффективность биоаналога ЭТЦ у пациентов с РА, ПсА и АС [47–51]. Наши данные об эффективности и безопасности Алтебрела согласуются с результатами зарубежных авторов.

Сопоставимая эффективность Алтебрела и оригинального ЭТЦ доказана и в работе R. Fazel и соавт. [52]. Биоаналог ЭТЦ не уступал референтному препарату у пациентов с активным РА. Не обнаружено статистически значимых различий

в эффективности, безопасности и иммуногенности между изучавшимися группами.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности Алтебрела в сочетании с БПВП у больных активным РА с резистентностью к монотерапии МТ и у части пациентов — к первому ГИБП, что подтверждается значимым снижением активности РА, торможением структурных изменений в суставах и улучшением качества жизни. В течение анализируемого периода Алтебрел при введении 1 раз в неделю в дозе 50 мг п/к продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, соответствующий известным данным для препаратов группы иФНО α . В настоящем исследовании, проводившемся в реальной клинической практике, отмечен выраженный клинический противовоспалительный эффект препарата при ревматических заболеваниях, включая РА и СпА.

Наше исследование выполнено на небольшой выборке и полученные результаты/тенденции должны быть подтверждены в будущих работах. Тем не менее в нем отражены данные реальной клинической практики ведения больных с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника. Полученные результаты позволяют рекомендовать широкое использование нового биоаналога ЭТЦ Алтебрела в ревматологической практике как в качестве первого ГИБП, так и для переключения с другого ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22; 388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3.
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013.
- [Nasonov EL, editor. Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS; 2013].
- 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.
- 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.
- Beayert R, Fiers W. Tumor necrosis factor and lymphotoxin. In: Mire-Sluis AR, Thorpe R., editors. Cytokines. 1st edition. London: Academic Press; 1998. P. 235–60.
- Feldman M, Brennan F, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:397–440. doi: 10.1146/annurev.immunol.14.1.397.
- Zhang G. Tumor necrosis factor family ligand-receptor binding. *Curr Opin Struct Biol*. 2004 Apr;14(2):154–60. doi: 10.1016/j.sbi.2004.03.003.
- Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- α при ревматоидном артрите. Русский медицинский журнал. 2008;(24): 1602–1609.
- [Nasonov EL. Efficacy and safety of tumor necrosis factor- α inhibitors in rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;(24):1602–1609. (In Russ.)].
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244–79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001. Epub 2007 Oct 26.
- Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol*. 1993 Aug 1;151(3):1548–61.
- Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;2013(5):CD004525. doi: 10.1002/14651858.CD004525.pub2.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):375–82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16.
- Emery P, Jones H, Marshall L, et al. Continuation of etanercept monotherapy after achievement of remission with etanercept and methotrexate combination therapy: subanalysis from the COMET study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):468. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2968.
- Van der Heijde D, Klareskog L, Rodrigues-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr;54(4):1063–74. doi: 10.1002/art.21655.
- Fleischmann R, Koenig AS, Pedersen R, et al. Treatment outcomes based on methotrexate dose range in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept plus methotrexate versus methotrexate alone. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):1984–93. doi: 10.1093/rheumatology/keu235. Epub 2014 Jun 6.
- Camean-Castillo M, Gimeno-Ballester V, Rios-Sanchez E, et al. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Jun;44(3): 384–396. doi: 10.1111/jcpt.12795. Epub 2019 Feb 6.
- Eng G, Stoltenberg MB, Szkudlarek M. Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: A systematic review of cohort studies with focus on dose. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct;43(2):144–51. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.007. Epub 2013 Jul 6.
- Ruyssen-Witrand A, Perry R, Watkins C,

- et al. Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *RMD Open*. 2020 Feb; 6(1):e001117. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001117.
19. Mease P, Kivitz A, Burch F, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis. Safety, efficacy and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264-72. doi: 10.1002/art.20335.
20. Van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1572-7. doi: 10.1136/ard.2006.056747. Epub 2006 Sep 12.
21. Li ZH, Zhang Y, Wang J, Shi ZJ. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials, and the comparison of the Caucasian and Chinese population. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013 Jul;23(5):497-506. doi: 10.1007/s00590-012-1035-7. Epub 2012 Jun 29.
22. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002 May 2;346(18):1349-56. doi: 10.1056/NEJMoa012664.
23. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun;48(6):1667-75. doi: 10.1002/art.11017.
24. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomized clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1594-600. doi: 10.1136/ard.2004.020875. Epub 2004 Sep 2.
25. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(sup1):11-34. doi:10.1080/14740338.2016.124078325.
26. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials. National registries and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 2014 May;91:47-55. doi: 10.3899/jrheum.140102.
27. Насонов ЕЛ, Козлов РС, Якушин СБ. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006;8(4):314-324. [Nasonov EL, Kozlov RS, Yakushin SB. Infectious complications of therapy with tumor necrosis factor blockers: forewarned is forearmed. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2006;8(4):314-324. (In Russ.)].
28. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The tree-year prospective french research axed tolerance of biotherapy registry. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1884-94. doi: 10.1002/art.24632.
29. Strand V, Goncalves J, Isaacs JD. Immunogenicity of biologic agents in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Feb;17(2):81-97. doi: 10.1038/s41584-020-00540-8. Epub 2020 Dec 14.
30. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21;13(12):707-718. doi: 10.1038/nrrheum.2017.187.
31. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):22-32. doi: 10.1002/art.27227.
32. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1179-84. doi: 10.3899/jrheum.111125. Epub 2012 Apr 1.
33. Klareskog L, Moreland LW, Cohen SB, et al. Safety and efficacy of over 10 years of continuous etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis in North America and Europe. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):346-52. doi: 10.1136/ard.2007.078139. Epub 2007 Oct 29.
34. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):625-39. doi: 10.1002/acr.21641.
35. Jazwinski AB, Jezsik J, Ardoin SP, et al. Etanercept Treatment to Enable Successful Hepatitis C Virus Clearance in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Nov;7(11):772-4.
36. Borman M, Swain MG. Hepatitis C Virus Treatment Complicated by Rheumatoid Arthritis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Nov;7(11):774-6.
37. Мазуров ВИ, Лила АМ, Коротаева ТВ. Эзелзи® — биоаналог этанерцепта в лечении ревматических заболеваний и псориаза (резолуция Совета Экспертов). Современная ревматология. 2021;15(4):129-131. [Mazurov VI, Lila AM, Korotaeva TV. Erelzi® biosimilar of etanercept in the treatment of rheumatic diseases and psoriasis (Resolution of the Expert Panel). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):129-131. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-129-131
38. Deeks ED. GP2015: An Etanercept Biosimilar. *BioDrugs*. 2017 Dec;31(6):555-8. doi: 10.1007/s40259-017-0246-1.
39. Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017 Apr;176(4):928-38. doi: 10.1111/bjd.15152. Epub 2017 Mar 1.
40. Gerdes S, Thaci D, Griffiths CEM, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Mar;32(3):420-7. doi: 10.1111/jdv.14605. Epub 2017 Nov 2.
41. Kay J, Shoels MM, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):165-174. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. Epub 2017 Sep 2.
42. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, 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.
43. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
44. Sieper J, van der Heijde DM, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
45. Moll J, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8.
46. Коротаева ТВ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):650-9. [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(6):650-9. (In Russ.)].
47. Hu R, Yuan T, Wang H, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of etanercept biosimilars versus reference biologics in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Feb 16;14:1089272. doi: 10.3389/fphar.2023.1089272. eCollection 2023.

48. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, et al. Efficacy, Safety and Immunogenicity of GP2015, an Etanercept Biosimilar, Compared with the Reference Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 24-Week Results from the Comparative Phase III, Randomized, Double-Blind EQUIRA Study. *RMD Open*. 2018 Nov 14;4(2):e000757. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000757. eCollection 2018.
49. Jaworski J, Matucci-Cerinic M, Schulze-Koops H, et al. Switch from Reference Etanercept to SDZ ETN, an Etanercept Biosimilar, Does Not Impact Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 48-Week Results from the Phase III, Randomized, Double-Blind EQUIRA Study. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 28;21(1):130. doi: 10.1186/s13075-019-1907-x.
50. Чичасова НВ, Ли́ла АМ. Применение биосимиляров как новый подход к терапии ревматоидного артрита. Медицинский совет. 2021;(10):89-97. [Chichasova NV, Lila AM. The use of biosimilars as a new approach to the treatment of rheumatoid arthritis. *Meditsinskii sovet*. 2021;(10):89-97. (In Russ.)].
51. Lee SH, Lee SG, Kim YG, et al. Patients' satisfactions to tumour necrosis factor inhibitors for management of ankylosing spondylitis in Korea; results from a multicentered, observational, and cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(Suppl 1):554. doi: 10.1136/annrheumdis2020-eular.5090
52. Fazel R, Mahboudi E, Seyedjafari E, et al. Physicochemical Characterization of Altebrel™, a Proposed Etanercept Biosimilar. *Iran J Biotechnol*. 2019 Dec 1;17(4):e2470. doi: 10.30498/IJB.2019.99581. eCollection 2019 Dec.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.08.2024/19.09.2024/21.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией TOO SaaPharma.

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 SaaPharma.

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.

Исаева Б.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

Дильманова Д.С. <https://orcid.org/0000-0001-9482-1878>

Аманжолова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-7539-9736>

Исаева С.М. <https://orcid.org/0000-0002-0020-8464>

Канапина А.Б. <https://orcid.org/0009-0009-9244-6731>

Туртаева А.Е. <https://orcid.org/0009-0009-6392-5178>

Тримова Г.Ш. <https://orcid.org/0000-0001-8130-4150>

Клиническая характеристика пациентов с хронической посттравматической болью: данные проспективного исследования

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

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

Хроническая посттравматическая боль (ХПТБ) диагностируется при персистенции болевых ощущений ≥ 3 мес после повреждения. Это серьезная патология, которая существенно снижает качество жизни и трудоспособность пациентов и является одним из предикторов развития посттравматического остеоартрита.

Цель исследования — оценить клинические особенности ХПТБ после травмы коленного сустава (КС).

Материал и методы. В исследуемую группу включено 103 пациента (средний возраст — $39,4 \pm 12,5$ года, 51,5% женщин). Все пациенты перенесли травму КС с диагностированным повреждением передней крестообразной связки и/или мениска и испытывали боль ≥ 4 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–10) на протяжении ≥ 1 мес после повреждения. Состояние больных оценивалось через 3 и 6 мес. Интенсивность боли при движении, в покое и ночью, нарушение функции определяли по ЧРШ. Использовали опросники KOOS, EQ-5D, PainDETECT, CSI, катастрофизации боли, а также HADS, FIRST и FACIT.

Результаты и обсуждение. Через 3 мес число больных с ХПТБ составило 33 (32,0%). Через 6 мес эти пациенты имели значительно более выраженные симптомы, чем пациенты с травмой КС без ХПТБ (контроль, $n=70$). В группах ХПТБ и контроля медиана боли при движении составила соответственно 5,0 [4,0; 6,0] и 1,0 [0,0; 1,0], $p<0,001$; боли в покое — 2,0 [2,0; 3,0] и 0,0 [0,0; 1,0], $p<0,001$; боли ночью — 2,0 [1,0; 3,0] и 0,0 [0,0; 0,0], $p<0,001$; оценка по KOOS — 4,0 [1,0; 5,5] и 2,0 [1,0; 3,5], $p<0,001$; качества жизни по EQ-5D — 0,65 [0,52; 0,73] и 0,89 [0,69; 1,0], $p<0,001$; по шкале EQ-5D — 64,0 [50,0; 70,0] и 80,0 [70,0; 90,0], $p<0,001$; счет по PainDETECT >12 отмечался в 24,2 и 2,9% случаев, $p<0,0037$; по HADS депрессия ≥ 11 — в 21,2 и 2,9%, $p<0,001$, по HADS тревога ≥ 11 — в 24,2 и 4,3%, $p=0,0038$; CSI ≥ 40 — в 9,0 и 0%, $p=0,03$; катастрофизация боли ≥ 30 — в 12,1 и 0%, $p=0,005$; FIRST ≥ 5 — в 6,1 и 0%, $p=0,358$; FACIT <30 — в 15,2 и 2,9%, $p=0,004$. Через 6 мес статистически значимые различия между группой ХПТБ и контрольной группой наблюдались по всем разделам опросника KOOS ($p<0,001$ для всех параметров).

Заключение. Спустя 3 мес после травмы КС ХПТБ развилась у 32,0% пациентов. Все они имели умеренно выраженную/выраженную боль с нарушением функции и снижением качества жизни, у каждого 5-го выявлены симптомы невропатической боли, признаки депрессии и тревоги. У пациентов с ХПТБ отмечались выраженные изменения по всем разделам опросника KOOS.

Ключевые слова: травма коленного сустава; хроническая посттравматическая боль; невропатическая боль; депрессия; тревога; центральная сенситизация; шкала выраженности симптомов и функциональных нарушений в коленных суставах (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score).

Контакты: Анастасия Андреевна Бялик; nas36839729@yandex.ru

Для ссылки: Бялик АА, Каратеев АЕ, Макаров МА, Нестеренко ВА, Бялик ВЕ, Бялик ЕИ. Клиническая характеристика пациентов с хронической посттравматической болью: данные проспективного исследования. Современная ревматология. 2024;18(4):75–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-75-80

Clinical characteristics of patients with chronic post-traumatic pain: data from a prospective study

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

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

Chronic post-traumatic pain (CPTP) is diagnosed when pain persists for ≥ 3 months after injury. This is a serious condition that significantly limits patients' quality of life and ability to work and is one of the predictors of the development of post-traumatic osteoarthritis.

Objective. To investigate the clinical features of CPTP after knee injury.

Material and methods. The study group comprised 103 patients (mean age 39.4 ± 12.5 years, 51.5% women). All patients had a knee injury with diagnosed involvement of the anterior cruciate ligament and/or meniscus and suffered from pain ≥ 1 month after the injury ≥ 4 points on the numerical rating scale (NRS, 0–10). Patients were assessed after 3 and 6 months. Pain intensity during movement, at rest and at night and functional impairment were assessed using NRS. KOOS, EQ-5D, PainDETECT, CSI, Pain Catastrophizing, HADS, FIRST and FACIT questionnaires.

Results and discussion. After 3 months, the number of patients with CPTP was 33 (32.0%). After 6 months, these patients had significantly more severe symptoms than patients with knee injuries without CPTP (control group, $n=70$). In the CPTP and control groups, the median pain during

movement was 5.0 [4.0; 6.0] and 1.0 [0.0; 1.0] respectively, $p < 0.001$; pain at rest — 2.0 [2.0; 3.0] and 0.0 [0.0; 1.0], $p < 0.001$; pain at night — 2.0 [1.0; 3.0] and 0.0 [0.0; 0.0], $p < 0.001$; KOOS score — 4.0 [1.0; 5.5] and 2.0 [1.0; 3.5], $p < 0.001$; quality of life according to EQ-5D — 0.65 [0.52; 0.73] and 0.89 [0.69; 1.0], $p < 0.001$; according to EQ-5D scale — 64.0 [50.0; 70.0] and 80.0 [70.0; 90.0], $p < 0.001$; a PainDETECT score of > 12 was found in 24.2 and 2.9% of cases, $p < 0.0037$; according to HADS, depression ≥ 11 — in 21.2 and 2.9%, $p < 0.001$, according to HADS, anxiety ≥ 11 — in 24.2 and 4.3%, $p = 0.0038$; CSI ≥ 40 — in 9.0 and 0%, $p = 0.03$; pain catastrophizing ≥ 30 — in 12.1 and 0%, $p = 0.005$; FIRST ≥ 5 — in 6.1 and 0%, $p = 0.358$; FACIT < 30 — in 15.2 and 2.9%, $p = 0.004$. After 6 months, statistically significant differences were found between the CPTP group and the control group in all sections of KOOS questionnaire ($p < 0.001$ for all parameters).

Conclusion. Three months after knee injury, 32.0% of patients developed CPTP. All had moderate/severe pain with impaired function and reduced quality of life, one in five patients had symptoms of neuropathic pain, signs of depression and anxiety. Patients with CPTP showed significant changes in all sections of KOOS questionnaire.

Keywords: knee injury; chronic post-traumatic pain; neuropathic pain; depression; anxiety; central sensitization; Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score.

Contact: Anastasia Andreevna Bialik; nas36839729@yandex.ru

For reference: Bialik AA, Karateev AE, Makarov MA, Nesterenko VA, Bialik VE, Bialik EI. Clinical characteristics of patients with chronic post-traumatic pain: data from a prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):75–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-75-80

Хроническая боль — одна из ведущих клинических проблем, привлекающая пристальное внимание практикующих врачей, ученых и организаторов здравоохранения. В развитых странах хроническая боль отмечается у 20–40% взрослых жителей; этот синдром существенно ограничивает трудоспособность, снижает качество жизни и социальную активность многих миллионов людей. Диагностика причин и характера хронической боли, а также определение терапевтической тактики у таких пациентов — приоритетные задачи медицинской практики [1–3].

Среди основных пусковых моментов хронической боли рассматривают травму. Травматическое разрушение клеток и межклеточного матрикса с активацией локальной воспалительной реакции, интенсивная болевая афферентация, нарушения биомеханики в сочетании с психоэмоциональным стрессом могут привести к сохранению болевых ощущений на более длительный период, чем обычно необходимо для завершения репаративных процессов (3 мес). В этом случае речь может идти о хронической посттравматической боли (ХПТБ) как самостоятельном синдроме [1, 4].

ХПТБ развивается у 15–30% пациентов с травмами суставов и конечностей. Так, A. Holmes и соавт. [5], наблюдавшие 290 пациентов, перенесших серьезные травмы позвоночника (23%), верхних (32%) и нижних (43%) конечностей, отметили формирование ХПТБ у 14,7% из них. При этом 72% обследованных через 12 мес после травмы сообщили о периодически возникающих умеренных болевых ощущениях. К.М. Kolstadbraaten и соавт. [6] проанализировали состояние 68 пациентов через 6 лет после серьезной травмы и установили наличие ХПТБ в 2/3 случаев. O.D. Williamson и соавт. [7] оценивали частоту ХПТБ через 6 мес после ортопедической травмы у 1290 взрослых пациентов и в 30% случаев выявили умеренно выраженную и интенсивную боль.

Вероятно, наиболее масштабное исследование данной проблемы было проведено F.P. Rivara и соавт. [8], которые изучали состояние 3047 пациентов (данные 69 медицинских учреждений), перенесших серьезную травму. Через 12 мес на наличие боли в области травматического повреждения указали 62,7% опрошенных, при этом средняя интенсивность боли составляла 5,5 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ).

Значение ХПТБ определяется еще тем, что этот синдром, возникающий после травмы сустава, может рассматриваться

как предиктор развития посттравматического остеоартрита (ПТОА). В частности, сохранение или усиление боли после травматического повреждения передней крестообразной связки (ПКС) и менисков коленного сустава (КС) может свидетельствовать о персистенции воспаления и прогрессировании дегенеративных процессов, лежащих в основе патогенеза ПТОА [9–11]. Так, M. Tahir и соавт. [12] наблюдали когорту из 109 больных с переломом плато большеберцовой кости — через 5 лет ПТОА развился у 45,9% из них. При этом наличие умеренной или выраженной боли (> 4 по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) оказалось одним из ведущих факторов риска возникновения данной патологии (отношение шансов, ОШ 73,28; 95% доверительный интервал, ДИ 15,7–341,5; $p < 0,001$). Недавно опубликована работа Y. Lu и соавт. [13], в которой оценены предикторы развития ПТОА при травме и пластике ПКС КС. Исследуемую группу составили 974 пациента, длительность наблюдения — от 7,5 года. За этот период ПТОА был диагностирован у 22,1%, тотальное эндопротезирование выполнено 2,6% пациентов. Одним из ведущих факторов риска ПТОА оказалась выраженность боли после травмы и при последующих визитах.

В отечественной литературе проблеме ХПТБ после ортопедических травм не уделялось большого внимания, практически отсутствуют исследования, посвященные комплексному анализу клинических проявлений и факторов риска данного синдрома.

Цель настоящей работы — оценка клинических особенностей ХПТБ после травмы КС.

Материал и методы. В исследование включено 103 пациента в возрасте от 18 до 50 лет, перенесших травму КС. Больных наблюдали в течение 6 мес.

Критериями включения являлись: возраст 18–50 лет; травма КС, потребовавшая обращения к травматологу-ортопеду; повреждение структур КС, зафиксированное при магнитно-резонансной томографии (МРТ); сохранение умеренно выраженной или выраженной боли (≥ 4 по ЧРШ 0–10, где 0 — отсутствие боли, а 10 — невыносимая боль) в КС на протяжении ≥ 1 мес после травмы; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие перелома костей, диагностированного ревматического заболевания (включая ос-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=103)
Table 1. Clinical characteristics of patients (n=103)

Показатель	Значение
Пол (женщины/мужчины), n (%)	53 (51,5)/50 (48,5)
Возраст, годы, М±σ	39,4±12,5
Индекс массы тела, кг/м ² , М±σ	26,0±5,0
Повреждение структур КС по данным МРТ, n (%):	
ПКС	41 (39,8)
мениск	24 (23,3)
ПКС + мениск	20 (19,4)
ПКС + другое повреждение (тендинит, киста, растяжение связок и т. д.)	18 (17,5)
Предшествующее хирургическое лечение, n (%)	49 (47,5)
Характер операции, n (%):	
пластика ПКС	10 (20,4)
шов мениска	28 (57,1)
резекция мениска	3 (6,12)
комбинированное вмешательство	8 (16,3)
Выраженность боли по ЧРШ (визит 1), Ме [25-й; 75-й перцентили]:	
при движении	5,0 [4,0; 7,0]
в покое	2,0 [1,0; 3,0]
ночью	2,0 [0,0; 7,0]

теоартрит и фибромиалгию), тяжелые функциональные нарушения и коморбидные заболевания, делающие невозможными визиты для динамического наблюдения.

В исследование вошли лица преимущественно молодого возраста (среди них было примерно равное число мужчин и женщин) с травматическим повреждением ПКС, менисков или их сочетанием, с выраженной болью, около половины из которых (n=49, 47,5%) перенесли операцию (табл. 1): 10 (20,4%) – пластику ПКС, 28 (57,1%) – шов мениска, 3 (6,12%) – резекцию мениска и 8 (16,3%) – комбинированные вмешательства.

Оценка состояния пациентов проводилась при включении в исследование (визит 1), а затем через 3 мес (визит 2) и 6 мес (визит 3). При этом определяли следующие параметры: интенсивность боли в КС (по ЧРШ) при движении, в покое и ночью; нарушение функции КС (по ЧРШ, 0–10, где 0 – отсутствие нарушений, 10 – максимально выраженные нарушения, полная невозможность движения в КС); выраженность симптомов и функциональных нарушений в КС по KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) – разделы «Симптомы», «Боль», «Повседневная активность», «Спорт», «Качество жизни», «Общий» (оценка от 0 до 100%, где 0 – экстремальные проблемы, а 100 – отсутствие проблем); качество жизни по опроснику EuroQol-5D (EQ-5D); наличие симптомов невропатической боли по опроснику PainDETECT; наличие психоэмоциональных нарушений по госпитальной шкале тревоги и депрессии – HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), наличие признаков центральной сенситизации по опроснику CSI (Central Sensitization Inventory); наличие признаков катастрофизации боли по соответствующей шкале; наличие признаков фибромиалгии по опроснику FIRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) и утомляемости по опроснику FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy).

Все пациенты во время визита 1 получили рекомендации по лечению, предусматривающие использование ортезов (наколенников), комплекса физических упражнений, а также прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в режиме «по требованию».

Развитие ХПТБ фиксировалось на момент визита 2. Критерием диагностики ХПТБ было наличие умеренно выраженных/выраженных болевых ощущений при движении в КС (>4 по ЧРШ 0–10) в течение большинства дней за последние 3 мес.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием стандартного пакета для статистического анализа IBM SPSS Statistics 23. Количественные параметры приведены как средние значения с соответствующим стандартным отклонением (М±σ), в случае отсутствия нормального распределения – как медиана с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные представлены абсолютными значениями и соответствующими относительными частотами (процентами). При

оценке полученных результатов использовали следующие статистические тесты: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента, при сравнении количественных значений – тесты Уилкоксона (χ^2) для связанных выборок, Манна–Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой; протокол №18 от 25.10.2022).

Результаты. После 3 мес наблюдения критериям ХПТБ соответствовали 33 (32,0%) из 103 больных, перенесших травму КС. В дальнейшем мы продолжили проспективное наблюдение за двумя группами пациентов – с ХПТБ (n=33) и без ХПТБ (контроль, n=70).

При оценке во время визита 3 (через 6 мес) клиническая картина у пациентов двух групп существенно различалась. Хотя у всех пациентов за период наблюдения отмечалось постепенное уменьшение интенсивности боли, тем не менее, в группе ХПТБ она сохранилась в среднем на уровне умеренной/выраженной, а в контрольной группе – на минимальном уровне. Так, исходно в этих группах медиана интенсивности боли при движении составила 7,0 [6,0; 8,0] и 4,0 [4,0; 6,0] балла ($p < 0,0000001$), через 3 мес – 5,0 [4,0; 7,0] и 2,0 [1,0; 3,0] балла ($p < 0,0000001$), а через 6 мес – 5,0 [4,0; 6,0] и 1,0 [0,0; 1,0] балл ($p < 0,0000001$) соответственно.

Через 6 мес статистически значимое различие между группами касалось не только интенсивности боли, но и нарушения функции, качества жизни (EQ-5D), числа больных с признаками невропатической боли (PainDETECT), психоэмоциональными нарушениями (HADS), симптомами

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнение основных клинических параметров у пациентов с ХПТБ и без ХПТБ (контроль) после 6 мес наблюдения
 Table 2. Comparison of the main clinical parameters in patients with CPTP and without CPTP (control) after 6 months of follow-up

Показатель	Пациенты с ХПТБ (n=33)	Контроль (n=70)	p
Боль по ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
при движении	5,0 [4,0; 6,0]	1,0 [0,0; 1,0]	<0,001
в покое	2,0 [2,0; 3,0]	0,0 [0,0; 1,0]	<0,001
ночью	2,0 [1,0; 3,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001
Нарушение функции по ЧРШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [1,0; 5,5]	2,0 [1,0; 3,5]	<0,001
EQ-5D, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,65 [0,52; 0,73]	0,89 [0,69; 1,0]	<0,001
EQ-5D шкала, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	64,0 [50,0; 70,0]	80,0 [70,0; 90,0]	<0,001
PainDETECT >12, n (%)	8 (24,2)	2 (2,9)	0,0037
HADS ≥11, n (%):			
депрессия	7 (21,2)	2 (2,9)	0,001
тревога	8 (24,2)	3 (4,3)	0,0038
CSI ≥40, n (%)	3 (9,0)	0	0,03
Катастрофизация боли ≥30, n (%)	4 (12,1)	0	0,005
FIRST ≥5, n (%)	2 (6,1)	0	0,358
FACIT <30, n (%)	5 (15,2)	2 (2,9)	0,004

центральной сенситизации (CSI), катастрофизации боли и выраженной усталости. Значимые различия отсутствовали лишь в отношении признаков фибромиалгии по опроснику FIRST (табл. 2)

Большинство пациентов с ХПТБ (87,9%) к 6-му месяцу наблюдения продолжали использовать НПВП ≥3 дней в неделю; в контрольной группе НПВП принимали лишь 17,1% пациентов ($p<0,001$).

За время наблюдения прослеживалась отчетливая динамика индекса KOOS в обеих группах (см. рисунок). Так, исходно (визит 1) медиана оценки боли по KOOS у больных с ХПТБ и без ХПТБ составила 39,0 [32,0; 55,0] и 52,0 [42,0; 66,0] % ($p<0,003$), через 3 мес – 49,0 [38,0; 59,0] и 75,0 [60,0; 86,0] % ($p<0,003$), через 6 мес – 56,0 [35,0; 63,0] и 80,0 [70,0; 90,0] % ($p<0,0000001$) соответственно.

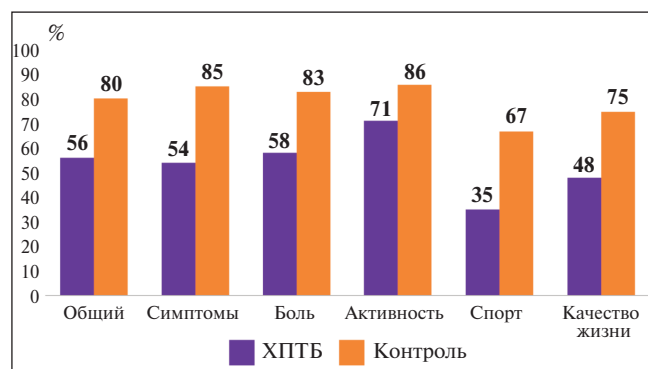
Обсуждение. Таким образом, согласно полученным результатам, после травмы КС ХПТБ развилась почти у трети больных. Следует отметить, что российские и международные данные о частоте ХПТБ после повреждения КС существенно разнятся в зависимости от популяции, характера травмы и длительности наблюдения [14, 15]. Так, недавно опубликовано исследование В.Н. Хлабошиной и соавт. [16], включавшее 150 пациентов с травмой КС, перенесших различные артроскопические вмешательства. Через 12–36 мес после операции число больных с персистирующей болью (≥4 по ЧРШ 0–10) составило 12,0%, а с неудовлетворительным результатом по шкале Лисхольма – 14,0%. В то же время весьма показательны данные R. Cristiani и соавт. [17], оценивших состояние 2335 пациентов после травмы ПКС и ее хирургической пластики. Через 2 года 68,3% из них были удовлетворены своим состоянием по параметру KOOS «Боль», а около трети испытывали ощутимую боль в области травмированного КС.

Конечно, наша выборка не сопоставима с общей популяцией, поскольку мы включали в исследование пациентов, у которых уже имела боль после травмы и при этом болевые ощущения сохранялись на высоком уровне

не менее 1 мес. Однако полученные нами данные позволяют говорить о высокой распространенности и серьезности проблемы ХПТБ.

Наиболее важной частью нашей работы стало представление «облика» пациента с ХПТБ. Это не просто больной, испытывающий суставную боль. У таких пациентов отмечаются серьезные функциональные нарушения, утомляемость, снижение качества жизни. Многие из них (значительно большее число, чем в контроле) имели признаки центральной сенситизации, невропатической боли, психоэмоциональных нарушений, катастрофизации. Так, у каждого 5-го больного с травмой КС и ХПТБ выявлены вероятные или высоковероятные симптомы невропатической боли, депрессии и тревоги.

Эти результаты указывают на сложный, многофакторный механизм развития ХПТБ. В частности, хронизация боли может быть связана с различными патологическими элементами, зависящими от дисфункции ноцицептивной системы



Значения разделов шкалы KOOS у пациентов с ХПТБ (n=33) и без ХПТБ (контроль, n=70) к 6-му мес наблюдения (медиана)
 Values of KOOS subscales in patients with CPTP (n=33) and without CPTP (control, n=70) after 6 months of follow-up (median)

[18, 19]. Интересные данные были получены К. Fetz и соавт. [20], которые проанализировали факторы риска развития ХПТБ у 596 пациентов, перенесших серьезную травму. Одним из принципиально важных предикторов данной патологии оказалось наличие предшествующей (возникшей до травмы) боли (ОШ 5,43; 95% ДИ 2,60–11,34). Очевидно, что наличие коморбидной патологии, обуславливающей постоянное ноцицептивное возбуждение, существенно снижает возможности адаптации макроорганизма к вновь возникшей болевой афферентации, вызванной острой травмой.

В серии исследований показана явная корреляция между развитием ХПТБ и признаками центральной сенситизации, особенно ее крайнего клинического выражения – фибромиалгии [21–23].

Важной представляется работа D.J. Keene и соавт. [24], изучавших связь между интенсивностью ХПТБ и признаками невропатической боли у 1547 пациентов, перенесших травму нижних конечностей. Суммарная выраженность боли через 6 мес после травмы оказалась значимо выше при наличии невропатической боли по опроснику DN4. Кроме того, эти симптомы ассоциировались с худшим функциональным состоянием и значительным снижением качества жизни.

В серии работ также показано существенное влияние психоэмоциональных нарушений (депрессии и тревоги) на развитие ХПТБ [23, 25, 26]. В исследовании K.N. Jochimsen и соавт. [27] также была продемонстрирована взаимосвязь уровня катастрофизации с интенсивностью боли через 6 мес после спортивной травмы КС.

Еще одним существенным аспектом настоящего исследования стало доказательство стойкости ХПТБ, принимающей очертания самостоятельного клинического синдрома. Все клинические проявления данной патологии, отмеченные через 3 мес после травмы, сохранялись (лишь несколько уменьшившись) и к 6-му месяцу наблюдения. Это указывает на важность выделения факторов риска ХПТБ, а также разработки комплексной терапевтической и ортопедической стратегии для предупреждения или контроля уже развившейся ХПТБ.

Заключение. Таким образом, спустя 3 мес после травмы КС ХПТБ отмечалась у 32,0% пациентов. Эти пациенты характеризуются наличием умеренно выраженной/выраженной боли с нарушениями функции и снижением качества жизни, у каждого 5-го имеются симптомы невропатической боли, признаки депрессии и тревоги. У пациентов с ХПТБ выявлены выраженные изменения по всем разделам опросника KOOS.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно НН, редактор. Боль. Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2022.
2. [Yakhno NN, editor. *Bol'. Prakticheskoe rukovodstvo* [Pain. Practical guidelines]. Moscow: MEDpress-inform; 2022].
3. Каратеев АЕ. Не говорите и не пишите: «болевого синдром»! Говорите – «боль»! Научно-практическая ревматология. 2023;61(6):667–671.
4. [Karateev AE. Do not say or write: "pain syndrome"! Say – "pain"! *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(6):667–671. (In Russ.)].
5. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019 Aug;123(2):e273–e283. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023.
6. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, et al; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):45–52. doi:10.1097/j.pain.0000000000001413.
7. Holmes A, Williamson O, Hogg M, et al. Predictors of pain 12 months after serious injury. *Pain Med*. 2010 Nov;11(11):1599–611. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00955.x. Epub 2010 Oct 1. PMID: 21029351.
8. Kolstadbraaten KM, Spreng UJ, Wisloff-Aase K, et al. Incidence of chronic pain 6 y after major trauma. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019 Sep;63(8):1074–1078. doi: 10.1111/aas.13380. Epub 2019 Apr 22.
9. Williamson OD, Epi GD, Gabbe BJ, et al; Victorian Orthopaedic Trauma Outcome Registry Project Group. Predictors of moderate or severe pain 6 months after orthopaedic injury: a prospective cohort study. *J Orthop Trauma*. 2009 Feb;23(2):139–44. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181962e29.
10. Rivara FP, Mackenzie EJ, Jurkovich GJ, et al. Prevalence of pain in patients 1 year after major trauma. *Arch Surg*. 2008 Mar;143(3):282–7; discussion 288. doi: 10.1001/archsurg.2007.61.
11. Watt FE. Posttraumatic osteoarthritis: what have we learned to advance osteoarthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2021 Jan;33(1):74–83. doi: 10.1097/BOR.0000000000000760.
12. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 Aug;34(3):623–43. doi: 10.1016/j.rdc.2008.05.004.
13. Dilley JE, Bello MA, Roman N, et al. Post-traumatic osteoarthritis: A review of pathogenic mechanisms and novel targets for mitigation. *Bone Rep*. 2023 Jan 30;18:101658. doi: 10.1016/j.bonr.2023.101658.
14. Tahir M, Kumar S, Shaikh SA, et al. Frequency of osteoarthritis and functional outcome of operated tibial plateau fractures: A minimum of 5 years follow up. *J Pak Med Assoc*. 2021 Aug;71(Suppl 5)(8):S8–S12.
15. Lu Y, Reinholz AK, Till SE, et al. Predicting the Risk of Posttraumatic Osteoarthritis After Primary Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Machine Learning Time-to-Event Analysis. *Am J Sports Med*. 2023 Jun;51(7):1673–1685. doi: 10.1177/03635465231168139. Epub 2023 May 12.
16. Price AJ, Jones J, Allum R. Chronic traumatic anterior knee pain. *Injury*. 2000 Jun;31(5):373–8. doi: 10.1016/s0020-1383(00)00006-1.
17. Bunt CW, Jonas CE, Chang JG. Knee Pain in Adults and Adolescents: The Initial Evaluation. *Am Fam Physician*. 2018 Nov 1;98(9):576–585.
18. Хлабошина ВН, Каратеев АЕ, Макаров МА и др. Хроническая боль и функциональные нарушения после артроскопических операций по поводу травмы колленного сустава. Современная ревматология. 2023;17(1):64–69.
19. [Khaboshchina VN, Karateev AE, Makarov MA, et al. Chronic pain and functional impairment after arthroscopic surgery for a knee injury. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):64–69. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-64-69.
20. Cristiani R, Mikkelsen C, Edman G, et al. Age, gender, quadriceps strength and hop test performance are the most important factors affecting the achievement of a patient-acceptable symptom state after ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Feb;28(2):369–380. doi: 10.1007/s00167-019-05576-2. Epub 2019 Jun 22.
21. Salahuddin D, Conti T. Trauma and Behavioral Health Care for Patients with Chronic Pain. *Prim Care*. 2022 Sep;49(3):415–423. doi: 10.1016/j.pop.2022.04.001. Epub 2022 Aug 26.
22. Walters ET. Exaptation and Evolutionary Adaptation in Nociceptor Mechanisms Driving Persistent Pain. *Brain Behav Evol*. 2023;98(6):314–330. doi: 10.1159/000535552. Epub 2023 Nov 30.

20. Fetz K, Lefering R, Kaske S. Pre-Trauma Pain Is the Strongest Predictor of Persistent Enhanced Pain Patterns after Severe Trauma: Results of a Single-Centre Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jul 19;59(7):1327. doi: 10.3390/medicina59071327.
21. Sanchis-Alfonso V, Beser-Robles M, Navarro-Calvo A, et al. Central sensitization negatively influences the level of disability in female patients with anterior knee pain. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023 Dec; 31(12):5381-5387. doi: 10.1007/s00167-023-07591-w. Epub 2023 Sep 25.
22. Pierce J, Hassett AL, Brummett CM, et al. Characterizing Pain and Generalized Sensory Sensitivity According to Trauma History Among Patients With Knee Osteoarthritis. *Ann Behav Med*. 2021 Aug 23;55(9):853-869. doi: 10.1093/abm/kaaa105.
23. Klinger R, Stuhlfreyer J, Schmitz J, et al. Psychological factors in the context of peri-operative knee and joint pain: the role of treatment expectations in pain evolvement. *Schmerz*. 2019 Feb;33(1):13-21. doi: 10.1007/s00482-018-0350-2.
24. Keene DJ, Knight R, Bruce J, et al. Chronic pain with neuropathic characteristics after surgery for major trauma to the lower limb: prevalence, predictors, and association with pain severity, disability, and quality of life in the UK WHiST trial. *Bone Joint J*. 2021 Jun;103-B(6):1047-1054. doi: 10.1302/0301-620X.103B.BJJ-2020-2204.R1. Epub 2021 Apr 27.
25. Jaffri A, Baellow A. Poor Mental Health Indicators in Individuals With Patellofemoral Pain. *J Athl Train*. 2023 Oct 1;58(10):849-854. doi: 10.4085/1062-6050-0584.22.
26. Kind S, Otis JD. The Interaction Between Chronic Pain and PTSD. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Nov 28;23(12):91. doi: 10.1007/s11916-019-0828-3.
27. Jochimsen KN, Pelton MR, Mattacola CG, et al. Relationship Between Pain Catastrophizing and 6-Month Outcomes Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *J Sport Rehabil*. 2019 Oct 18;29(6):808-812. doi: 10.1123/jsr.2018-0431.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.03.2024/10.06.2024/15.06.2024

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.

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

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

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>

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

Клинико-инструментальная характеристика остеоартрита при гиперурикемии

Таскина Е.А.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Алексеева Л.И.^{1,2}, Кашеварова Н.Г.¹, Михайлов К.М.¹,
Хальметова А.Р.¹, Стребкова Е.А.¹, Шарапова Е.П.¹, Савушкина Н.М.¹,
Кудинский Д.М.¹, Раскина Т.А.³, Виноградова И.Б.⁴

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово; ⁴ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск

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

³Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; ⁴Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7

Цель многоцентрового одномоментного исследования – оценить взаимосвязь гиперурикемии (ГУ) с клинико-инструментальными и лабораторными параметрами при остеоартрите (ОА).

Материал и методы. В исследование включено 200 пациентов 40–75 лет с достоверным диагнозом ОА коленных суставов (КС), соответствующим критериям ACR, с I–III стадией ОА по Kellgren–Lawrence. Средний возраст пациентов составил $55,9 \pm 10,3$ года, индекс массы тела (ИМТ) – $29,4 \pm 6,2$ кг/м². На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, включавшая антропометрические показатели, данные анамнеза и клинического осмотра, оценку боли в КС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), WOMAC, общего состояния здоровья пациента (ОСЗП) и сведения о сопутствующих заболеваниях. Всем больным проводились стандартная рентгенография и магнитно-резонансная томография (МРТ) КС (WORMS), денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости, лабораторное обследование.

Результаты и обсуждение. ГУ, которую диагностировали при уровне мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови >360 мкмоль/л, выявлена у 57 (28,5%) больных. В зависимости от наличия или отсутствия ГУ пациенты были распределены в две группы. Пациенты двух групп были сопоставимы по возрасту, но значительно различались по длительности заболевания, ИМТ, объему талии и бедер, которые были больше в группе ГУ ($p < 0,05$). Статистически значимые различия выявлены и при оценке тяжести течения ОА: при ГУ отмечались более высокие показатели боли по ВАШ, суммарного счета WOMAC и его составляющих (боли и функциональной недостаточности, ФН), ОСЗП. При МРТ более часто имелся остеит в медиальных отделах большеберцовой кости – ББК (отношение шансов 5,75; 95% доверительный интервал 1,29–25,6; $p = 0,03$). У пациентов с ГУ регистрировалась более высокая концентрация СРБ, СОМР, лептина, инсулина, триглицеридов, креатинина ($p < 0,05$ для всех значений).

Анализ корреляций по Спирмену подтвердил взаимосвязь ГУ с длительностью и рентгенологической стадией ОА, наличием остеита в медиальном отделе ББК, выявляемого при МРТ, болью по ВАШ и WOMAC, ФН по WOMAC, ОСЗП ($p < 0,05$).

Заключение. При высоком уровне МК отмечаются большие значения боли по ВАШ, WOMAC, худшие показатели ОСЗП, повышение уровня СРБ и СОМР. При МРТ у лиц с ГУ чаще выявляется остеит в медиальном отделе ББК. Расшифровка механизмов, определяющих взаимосвязь ГУ и ОА, имеет важное значение для разработки новых методов профилактики и лечения этих заболеваний.

Ключевые слова: остеоартрит; гиперурикемия; мочевая кислота.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Таскина ЕА, Ли́ла АМ, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Михайлов КМ, Хальметова АР, Стребкова ЕА, Шарапова ЕП, Савушкина НМ, Кудинский ДМ, Раскина ТА, Виноградова ИБ. Клинико-инструментальная характеристика остеоартрита при гиперурикемии. Современная ревматология. 2024;18(5):81–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-81-89

Clinical and instrumental characteristics of osteoarthritis in hyperuricemia

Taskina E.A.¹, Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva L.I.^{1,2}, Kashevarova N.G.¹, Mikhailov K.M.¹,
Halmetova A.R.¹, Strebkova E.A.¹, Sharapova E.P.¹, Savushkina N.M.¹,
Kudinskiy D.M.¹, Raskina T.A.³, Vinogradova I.B.⁴

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

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

³22A, Voroshilova Street, Kemerovo 650056, Russia; ⁴7, III Internatzionala Street, Ulyanovsk 432017, Russia

Objective: to investigate in a multicentre single-stage study the relationships between hyperuricemia (HU) and clinical, instrumental and laboratory parameters of osteoarthritis (OA).

Material and methods. The study included 200 patients aged 40 to 75 years with a definite diagnosis of knee (KN) OA that met ACR criteria, with stage I–III OA by Kellgren–Lawrence. The mean age of the patients was 55.9 ± 10.3 years and the body mass index (BMI) was 29.4 ± 6.2 kg/m². An individual chart was completed for each patient, including anthropometric parameters, medical history and clinical examination data, visual analogue scale (VAS) assessment of KN pain, WOMAC, patient's general health assessment (GHA) and information on comorbidities. All patients underwent standard radiography and magnetic resonance imaging (MRI) of the KN (WORMS), dual-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine and femoral neck, and laboratory examination.

Results and discussion. HU was diagnosed in 57 (28.5) patients when the serum uric acid (UA) level was above $360 \mu\text{mol/L}$. Patients were divided into two groups according to the presence or absence of HU. The age of the patients in the two groups was comparable, but they differed significantly in terms of disease duration, BMI, waist and hip circumference, which were greater in the HU group ($p < 0.05$). Statistically significant differences were also found in the assessment of the severity of OA course: there were higher pain indices according to VAS, WOMAC total score and its components (pain and functional impairment, FI), GHA in the HU group. On MRI, osteitis was more common in the medial aspect of the tibia (odds ratio 5.75; 95% confidence interval 1.29–25.6; $p = 0.03$). Patients with HU had higher concentrations of CRP, COMP, leptin, insulin, triglycerides and creatinine ($p < 0.05$ for all values).

Spearman correlation analysis confirmed the association between HU and duration and radiological stage of OA, the presence of osteitis in the medial aspect of tibia detected by MRI, pain according to VAS and WOMAC, FI according to WOMAC and GHA ($p < 0.05$).

Conclusion. At high UA levels, pain values according to VAS and WOMAC are higher, GHA is worse, and CRP and COMP levels are elevated. MRI shows more frequent osteitis in the medial aspect of the tibia in patients with HU. Deciphering the mechanisms that determine the relationship between HU and OA is important for the development of new methods for the prevention and treatment of these diseases.

Keywords: osteoarthritis; hyperuricemia; uric acid.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Taskina EA, Lila AM, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Mikhailov KM, Halmetova AR, Strebkova EA, Sharapova EP, Savushkina NM, Kudinskiy DM, Raskina TA, Vinogradova IB. Clinical and instrumental characteristics of osteoarthritis in hyperuricemia. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):81–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-81-89

Остеоартрит (ОА) — одна из наиболее важных медицинских и социальных проблем во всем мире, что связано с неуклонным ростом показателей заболеваемости и нетрудоспособности при этой патологии. Согласно данным исследования глобального бремени болезней, с 1990 по 2017 г. общая заболеваемость ОА увеличилась на 102% [1], а распространенность ОА суставов кистей — на 82% (с 371 млн в 1990 г. до 676 млн в 2019 г.) [2]. По прогнозам, количество пациентов с ОА в ближайшее время будет возрастать в геометрической прогрессии за счет старения населения и эпидемии ожирения [3]. В частности, по данным португальских ученых, около 80% пожилых людей в их стране имеют избыточный вес, а 75% взрослого населения физически неактивно, и такая тенденция характерна для многих стран мира [4].

ОА является одним из наиболее ресурсоемких заболеваний. Только в США затраты на его лечение, включающие медикаментозную терапию, хирургические вмешательства, а также медицинскую и социальную реабилитацию, превышают 486,4 млрд долл. в год [5]. Таким образом, практически перед любой национальной системой здравоохранения стоит проблема контроля и управления затратами, связанными с ОА, совершенствования лечения и реабилитации таких пациентов.

Несмотря на достижения современной медицины, добиться успеха в лечении пациентов с ОА (приемлемое качество жизни, купирование боли, замедление прогрессирования заболевания) удастся далеко не всегда, что может быть связано со значительной гетерогенностью заболевания и выраженной коморбидностью. В масштабном систематическом обзоре и метаанализе [6], включавшем 42 исследования, проведенных в 16 странах, у пациентов с ОА значимо чаще (в 67% случаев) регистрировались сопутствующие со-

стояния (95% доверительный интервал, ДИ 57–74%) по сравнению с лицами без этого заболевания (в 56% случаев; 95% ДИ 57–74%). У больных ОА был существенно повышен риск наличия нескольких сопутствующих заболеваний, причем наиболее высоким он был для ≥ 3 заболеваний (коэффициент распространенности, КР=1,94; 95% ДИ 1,45–2,59). Чаще всего регистрировались: острая недостаточность мозгового кровообращения (КР=2,61; 95% ДИ 2,13–3,21), язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки (КР=2,36; 95% ДИ 1,71–3,27) и метаболический синдром — МС (КР=1,94, 95% ДИ 1,21–3,12). Сегодня многие исследователи признают значимую связь между МС и ОА, рассматривая все компоненты данного синдрома — ожирение, гиперинсулинемию, артериальную гипертензию (АГ), нарушения углеводного и жирового обмена — как триггеры развития и прогрессирования ОА [7, 8]. В последнее время делаются попытки включить в МС другие заболевания и состояния, такие как гиперурикемия (ГУ), синдром поликистозных яичников, гестационный сахарный диабет (СД), болезнь Альцгеймера, некоторые виды рака, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и пр.

Имеются доказательства того, что бессимптомная ГУ является не только независимым фактором риска развития подагры, но и ассоциирована с МС, ОА, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), СД 2-го типа и хронической болезнью почек [9–11]. Отражением этого явились рекомендации ESC/ESH (European Society of Cardiology / European Society of Hypertension) 2018 г. и Российского кардиологического общества 2020 г., в которых ГУ отнесена к факторам риска развития АГ и других ССЗ [12–14].

При ОА, согласно имеющимся международным и национальным руководствам, скрининг на уровень мочевой кислоты (МК) не рекомендуется. Возможно, это объясняется

тем, что до сих пор неясно, является ли ГУ самостоятельным, независимым предиктором развития и прогрессирования ОА или необходимо рассматривать нарушенный белковый обмен в рамках МС, компоненты которого усиливают влияние друг друга, что приводит к увеличению данных рисков. Кроме того, не решен вопрос, какой уровень МК сыроворотки считать ГУ. Во многих работах в качестве порогового значения ГУ приводится уровень МК в сыроворотке крови ≥ 360 мкмоль/л (≥ 6 мг/дл) у женщин и ≥ 420 мкмоль/л (≥ 7 мг/дл) у мужчин. Ряд исследователей рекомендует использовать в качестве порогового уровень МК в сыроворотке крови ≥ 360 мкмоль/л независимо от половой принадлежности. Некоторые авторы понимают под ГУ уровень МК, превышающий точку ее растворимости при температуре 37°C при определении ферментативными методами. Рассматриваются различные значения: 380 мкмоль/л (6,4 мг/дл), 404 мкмоль/л (6,8 мг/дл) и 416 мкмоль/л (7 мг/дл). Не исключено, что при ОА обнаружится иной диапазон уровня МК, который будет классифицирован как предиктор развития или прогрессирования заболевания. Например, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевым считается уровень МК в сыроворотке крови < 300 мкмоль/л (5 мг/дл) [13].

Появляется все больше информации, подтверждающей взаимосвязь ГУ и ОА. Y. Sun и соавт. [15] обнаружили корреляцию между повышением сыровороточного уровня МК и развитием генерализованной формы ОА у пациентов с ОА тазобедренного сустава (ТБС), но не у больных ОА коленного сустава (КС). Аналогичный результат был получен в BUm Osteoarthritis Study (420 пациентов с ОА ТБС и 398 с ОА КС), в котором отмечена ассоциация между уровнем МК и генерализованным ОА только при поражении ТБС [16]. Весьма показательны данные X. Ding и соавт. [17]: при обследовании 4685 пациентов у лиц женского пола была выявлена взаимосвязь ГУ с остеофитозом КС, которая оставалась значимой и после стратификации по индексу массы тела (ИМТ), наличию СД (отношение шансов, ОШ 1,43; 95% ДИ 1,01–2,03; $p=0,05$). Анализ результатов III Национального исследования здоровья и питания, проведенного в США (NHANES III), показал, что бессимптомная ГУ связана с симптоматическим ОА КС у пожилых людей, не страдающих ожирением (КР=1,66; 95% ДИ 1,02–2,71) [18]. Высказываются предположения, что повышенный уровень МК может быть одной из причин более тяжелого течения заболевания, что подтверждено S. Krasnokutsky и соавт. [19]. Эти авторы при наблюдении на протяжении 2 лет 88 пациентов с ОА КС установили, что содержание МК в сыроворотке крови значимо коррелировало с размерами суставной щели ($r=0,40$; $p<0,01$). При этом риск быстрого рентгенологического прогрессирования (сужение суставной щели за 2 года более чем на 0,5 мм) возрастал при концентрации МК > 404 мкмоль/л ($AUC=0,68$; 95% ДИ 0,54–0,81; $p=0,01$). Помимо этого, была продемонстрирована связь между объемом синовиальной жидкости, определяемым при магнитно-резонансной томографии (МРТ), и содержанием МК ($r=0,44$; $p<0,01$). A.E. Denoble и соавт. [20] пришли к выводу, что уровень МК в синовиальной жидкости, но не в сыроворотке крови, является маркером тяжести ОА КС.

Таким образом, несмотря на увеличение объема информации об ассоциации ГУ и ОА, до сих пор отсутствуют до-

стоверные данные о наличии прямой причинной связи между этими заболеваниями. В литературе практически нет исследований, комплексно оценивающих влияние повышенных значений МК на клинико-инструментальные и лабораторные параметры при ОА. Поэтому в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) было инициировано пилотное исследование для изучения данного вопроса.

Цель работы — в многоцентровом одномоментном исследовании оценить взаимосвязь ГУ с клинико-инструментальными и лабораторными параметрами при ОА.

Материал и методы. Данное многоцентровое одномоментное исследование выполнено в рамках проспективной научной программы «Прогностическая значимость нарушения пуринового обмена при ревматических заболеваниях (остеоартрит, остеопороз, подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, ревматоидный артрит и псориазический артрит)» и основано на изучении популяции больных первичным ОА различной локализацией с обязательным вовлечением КС. В программе участвовало несколько исследовательских центров: НИИР им. В.А. Насоновой (координирующий центр), ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница».

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины 40–75 лет с первичным тиббиофemorальным ОА КС, соответствовавшие критериям ACR (American College of Rheumatology) 1986 г., с любой интенсивностью боли при ходьбе, I–III рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence, подписавшие информированное согласие.

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

В исследование отобрано 200 пациентов с ОА КС (95,7% женщин и 4,3% мужчин) из трех исследовательских центров Российской Федерации (из Москвы — 161 больной, из Кемерово — 30 и из Ульяновска — 9). Средний возраст больных составил $55,9 \pm 10,3$ года (40–75 лет), ИМТ — $29,4 \pm 6,2$ кг/м², медиана длительности заболевания — 5 [1; 10] лет.

На каждого больного заполнялась унифицированная индивидуальная карта, включавшая антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ), анамнез заболевания, данные клинического обследования, в том числе оценку боли в КС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показатели опросника WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), общую оценку состояния здоровья пациентом (ОСЗП), а также сведения о сопутствующих заболеваниях и их терапии.

Всем пациентам проведено биохимическое исследование крови с определением уровня МК, глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, инсулина, фосфора, кальция, щелочной фосфатазы (ЩФ). Части пациентов, наблюдавшихся в НИИР им. В.А. Насоновой, выполнено иммунологическое исследование с оценкой уровня СРБ, интерлейкина (ИЛ) 34, ИЛ6 и ИЛ10, олигомерного матриксного белка хряща (COMP) в сыроворотке крови и Cartilaps в моче, а также висфатина, лептина, резистина, витамина D.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных ОА с ГУ и без ГУ
Table 1. Comparative characteristics of OA patients with and without HU

Показатель	Больные ОА с ГУ (n=57)	Больные ОА без ГУ (n=143)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	61 [52; 66]	56 [46; 63]	0,08
Длительность ОА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [3; 14]	4 [1; 10]	0,004
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,5 [27,7; 36,1]	27,7 [24,4; 31,6]	0,01
ОТ, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	95 [90; 107]	88,0 [81; 95]	0,0001
ОБ, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	111 [102; 118]	106 [100; 114]	0,0001
Стадия ОА, %:			
I	37,3	45,3	Н/з
II	41,2	40,9	
III	21,6	13,8	
Размер медиального отдела суставной щели, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,3 [1,4; 3,75]	3,5 [2,5; 4,2]	0,04
Боль по ВАШ, мм, М±SD	39,2±7,1	30,3±9,7	0,03
Боль по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	162 [114; 260]	140 [57; 220]	0,04
ФН по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	597 [397; 870]	546,5 [145; 780]	0,03
Суммарный счет по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	792 [546; 1215]	754 [284; 1090]	0,03
ОСЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	45 [30; 60]	40 [20; 50]	0,04
МПК поясничного отдела позвоночника, г/см ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,07 [0,89; 1,16]	1,03 [0,86; 1,13]	0,26
МПК шейки бедренной кости, г/см ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,78 [0,69; 0,86]	0,77 [0,68; 0,85]	0,63
Остеит в медиальном мыщелке ББК, %	50	8,7	0,03

Примечание. МПК — минеральная плотность кости; н/з — незначимые различия.

Всем больным проводились рентгенография КС в положении стоя при фиксированном сгибании (в заднепередней проекции), денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости и УЗИ КС, определялись наличие жидкости в заворотах сустава и остеофитов на краях суставных поверхностей костей, толщина синовиальной оболочки и суставного хряща на мыщелках бедренных костей в передних и задних отделах. Пациентам НИИР им. В.А. Насоновой выполнена МРТ анализируемого сустава. Оценка внутрикостных, внутрисуставных и периартикулярных изменений КС проводилась по методике WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance imaging Score — счет целого органа МРТ-изображения). Исследовались толщина и морфология суставного хряща, площадь остеоита и субхондральных кист, выраженность субхондрального склероза, размер остеофитов, структура крестообразных и коллатеральных связок, менисков, наличие синовиита и остеонекроза.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Применяли методы стандартной описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных значений, при необходимости — частотный анализ. Нормальность распределения оценивали с помощью тестов Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Для статистического представления нормально распределенного параметра использовали среднее значение и его стандартное отклонение, t-тест Стьюдента; при ненормальном распределении — медиану и интеркварти-

льный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]), а также U-критерий Манна—Уитни, критерий χ^2 . Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск (ОР) и 95% ДИ. Для выявления взаимной зависимости между переменными проводили корреляционный анализ, взаимосвязь между признаками оценивали методом ранговой корреляции по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для определения значимости взаимосвязи ГУ с различными факторами построены ROC-кривые, отражающие зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных (специфичность). О клинической информативности прогностической силы факторов судят по положению их ROC-кривой: чем ближе она расположена к диагонали, тем ниже точность прогностической силы. Универсальным методом оценки ROC-кривых является вычисление площади под кривой, изменяющейся от 0,5 (отсутствие прогностической силы) до 1 (максимальная прогностическая сила).

Результаты. ГУ выявлена у 57 (28,5%) из 200 пациентов. Под ГУ понимали повышение уровня МК в сыворотке крови >360 мкмоль/л (>6 мг/дл) при отсутствии эпизодов острого артрита, тофусов, признаков отложения кристаллов моноурата натрия при УЗИ. В зависимости от наличия или отсутствия ГУ пациенты были распределены в две группы (табл. 1). Больные с ГУ и без ГУ были сопоставимы по возрасту, но значительно различались по длительности заболевания, ИМТ,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сопутствующие заболевания и лабораторные показатели у больных ОА с ГУ и без ГУ
Table 2. Associated diseases and laboratory parameters in OA patients with and without HU

Показатель	Больные ОА с ГУ (n=57)	Больные ОА без ГУ (n=143)	p
ИБС, %	22,9	8,3	0,01
АГ, %	68,8	49,2	0,01
Ожирение, %	62,5	43,4	0,02
Гиперлептинемия, %	100	80,7	0,003
НАЖБП, %	42,9	16,8	0,006
ОХ, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [4,9; 6,4]	5,5 [4,8; 6,5]	0,45
Глюкоза, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,5 [5,1; 6,3]	5,4 [5,0; 5,7]	0,16
ЛПВП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,4 [1,2; 1,6]	1,7 [1,5; 2,1]	0,0005
ЛПНП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [2,6; 4,1]	3,4 [2,5; 4,3]	0,99
ТГ, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,6 [1,3; 2,4]	1,1 [0,8; 1,4]	<0,0001
Инсулин, мкЕд/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,6 [7,6; 19,0]	8,0 [5,8; 12,4]	0,02
АЛТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,0 [17,5; 31,0]	16,8 [12,5; 21,7]	0,0003
АСТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,9 [19,3; 26,1]	18,4 [15,95; 21,85]	0,0002
Креатинин, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	77,0 [64,0; 82,0]	65,3 [58,3; 73,0]	<0,0001
Кальций, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,47 [2,39; 2,57]	2,43 [2,38; 2,49]	0,04
ЩФ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	83,75 [65,15; 94,0]	70,1 [57,0; 86,0]	0,025
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,2 [1,2; 4,1]	1,4 [0,7; 3,0]	0,005
Лептин, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	42,35 [25,7; 70,8]	25,5 [14,8; 40,6]	0,0007
СОМР, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,1 [15,5; 41,6]	18,8 [11,3; 26,4]	0,02

объему талии (ОТ) и бедер (ОБ), которые были больше в группе ГУ ($p < 0,05$). Статистически значимые различия выявлены также при оценке клинических и структурных проявлений ОА. Так, при ГУ отмечались более высокие значения боли по ВАШ, суммарного счета WOMAC и его составляющих (боль и функциональная недостаточность, ФН), ОСЗП. При МРТ чаще выявлялся остеоит в медиальных отделах большеберцовой кости — ББК (ОР 5,75; 95% ДИ 1,29–25,6; $p = 0,03$); при рентгенографии определялись меньшие размеры медиального отдела суставной щели.

При анализе сопутствующих заболеваний/состояний у пациентов с ГУ чаще диагностировались ожирение (ОР 1,44; 95% ДИ 1,07–1,93; $p = 0,02$), АГ (ОР 1,4; 95% ДИ 1,1–1,8; $p = 0,01$), ишемическая болезнь сердца — ИБС (ОР 2,75; 95% ДИ 1,28–5,92; $p = 0,01$), НАЖБП (ОР 2,54; 95% ДИ 1,36–4,77; $p = 0,006$) и гиперлептинемия (повышение концентрации лептина $> 11,1$ нг/мл у женщин и $> 5,6$ нг/мл у мужчин; ОР 1,24; 95% ДИ 1,14–1,35; $p = 0,003$). Количество больных, принимавших по поводу АГ диуретики, которые могут индуцировать развитие ГУ, в группах с ГУ и без ГУ было сопоставимым — соответственно 8,9 и 10,7% ($p > 0,05$).

Интересно, что у пациентов с ГУ по сравнению с больными, имеющими нормоурикемию (табл. 2), регистрировались более высокие концентрации СРБ, СОМР, лептина, инсулина,

ТГ, креатинина, АЛТ, АСТ, кальция и ЩФ; меньшие — ЛПВП ($p < 0,05$ для всех значений). Межгрупповых различий по уровню ИЛ6, ИЛ10, ИЛ34, Cartilaps, висфатина, резистина и витамина D не выявлено.

Анализ корреляций по Спирмену (табл. 3) подтвердил связь ГУ с длительностью ОА, рентгенологической стадией, остеоитом в медиальном отделе ББК, выявляемым при МРТ, интенсивностью боли по ВАШ, суммарным индексом WOMAC и его составляющими, ОСЗП. Кроме того, обнаружена связь ГУ с ИМТ, ОТ, ожирением, НАЖБП, АГ и ИБС. Отмечена также значимая позитивная ассоциация ГУ со следующими лабораторными показателями: содержанием СРБ, СОМР, лептина, креатинина, ТГ, АЛТ, АСТ, ЩФ, инсулина, кальция; отрицательная — с уровнем ЛПВП.

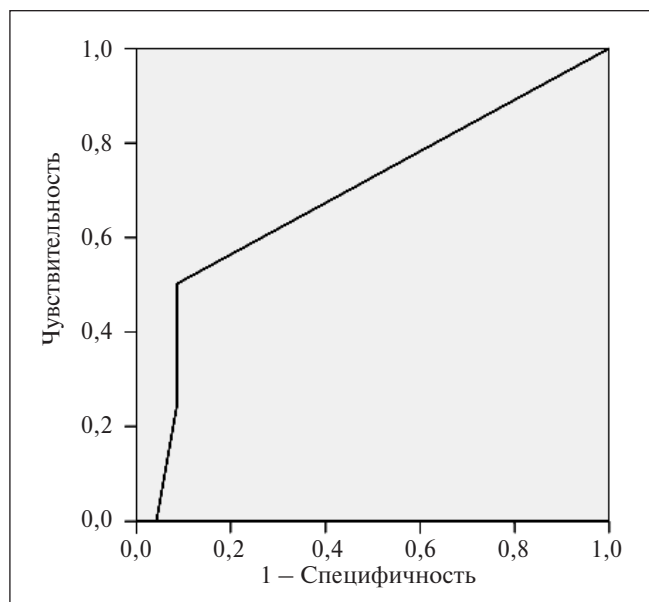
Для подтверждения выявленной значимой умеренной связи ($r = 0,42$) между ГУ и остеоитом в медиальном отделе ББК был дополнительно проведен ROC-анализ (см. рисунок). Площадь под ROC-кривой составила 0,69 (95% ДИ 0,46–0,92), что указывает на умеренную информативность прогностической силы соотношения чувствительность/специфичность прогноза остеоита в медиальном отделе ББК в зависимости от наличия ГУ. Эти данные могут свидетельствовать о том, что у пациентов с ГУ выше вероятность выявления остеоита при МРТ КС. Механизмы, лежащие в

Таблица 3. Корреляция между ГУ и факторами, связанными с ОА и метаболическими нарушениями
Table 3. Correlation between HU and factors associated with OA and metabolic disorders

Показатель	r	p
Длительность ОА	0,2	0,003
ИМТ	0,19	0,01
ОТ	0,31	0,0001
Рентгенологическая стадия ОА	0,29	0,0003
Размер медиального отдела суставной щели	-0,17	0,03
Остеит в медиальном мыщелке ББК	0,42	0,02
Боль по ВАШ	0,16	0,04
Боль по WOMAC	0,17	0,04
ФН по WOMAC	0,18	0,02
ОСЗП	0,21	0,01
Ожирение	0,17	0,02
АГ	0,17	0,02
ИБС	0,16	0,03
НАЖБП	0,26	0,004
ЛПВП	-0,32	0,0004
ТГ	0,42	<0,0001
СРБ	0,21	0,005
Лептин	0,36	0,0005
Креатинин	0,33	<0,0001
АЛТ	0,28	0,0002
АСТ	0,29	0,0001
СОМР	0,25	0,008
ЩФ	0,19	0,02
Инсулин	0,22	0,02
Кальций	0,17	0,04

основе данной связи, остаются неясными, что требует дальнейшего их изучения.

Таким образом, продемонстрировано, что при ГУ отмечаются большие значения боли по ВАШ, индекса WOMAC (суммарного счета и его составляющих), худшие показатели ОСЗП, повышение уровня СРБ и СОМР, меньшие размеры медиального отдела суставной щели по данным рентгенографии. При МРТ у лиц с ГУ чаще выявляется остеоит в медиальном отделе ББК. Взаимосвязь ГУ с остеоитом подтверждена и данными ROC-анализа. Кроме того, было показано, что ГУ ассоциируется со многими компонентами МС: ожирением, АГ, гипертриглицеридемией и др. Возможно, нарушение белкового обмена тоже необходимо рассматривать как один из компонентов МС.



ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза остеоита в медиальном отделе ББК в зависимости от наличия ГУ (AUC=0,69)

ROC curve of the sensitivity/specificity for the prognosis of osteitis in medial aspect of the tibia depending on the presence of HU (AUC=0.69)

Обсуждение. В нашем исследовании ГУ выявлена почти у каждого 3-го пациента с ОА (в 28,5% случаев), что свидетельствует о ее высокой частоте при данном заболевании. Известно, что распространенность ГУ в популяции варьируется от 10 до 30% и значительно различается в зависимости от региона, этнической группы, пола, возраста [21]. По данным масштабного исследования ЭССЕ-РФ (n=16 080), распространенность ГУ (концентрация МК >400 мкмоль/л у мужчин и >360 мкмоль/л у женщин) составила 16,8% [22]. Как показывают результаты эпидемиологических исследований, распространенность ГУ в ряде стран продолжает расти. В частности, в Китае в 2015–2016 гг. она диагностирована у 11,1% взрослого населения (95% ДИ 10,3–11,8), а уже в 2018–2019 гг. – у 14,0% (95% ДИ 13,1–14,8) [23]. В Италии распространенность ГУ в расчете на 1 тыс. жителей увеличилась с 85,4 в 2005 г. до 119,3 в 2009 г. [24]. В США ГУ обнаруживается примерно у 20% населения [25].

Частота ГУ при ОА выше популяционных значений, что подтверждено и в нашей работе. В недавно опубликованном исследовании T.N. Сао и соавт. [26] (n=257) у больных ОА повышение уровня МК регистрировалось чаще, чем у лиц без данного заболевания (соответственно в 39 и 19% случаев; p=0,005). После поправки на возраст, пол, ИМТ и сопутствующие заболевания связь между бессимптомной ГУ и ОА КС сохранила свою значимость (ОШ 2,61; 95% ДИ 1,22–5,60; p=0,013). В крупном исследовании, проведенном в рамках NHANES III, включавшем 2213 лиц старше 60 лет, также наблюдалась более высокая частота рентгенологических и клинических признаков ОА у пациентов с ГУ по сравнению с лицами, имевшими нормоурикемию (соответственно 44 и 36,3%; p=0,056 и 17,4 и 10,9%; p=0,046). Кроме того, авторы в многофакторных анализах доказали увеличение КР симптоматического ОА

(сочетание рентгенологических признаков ОА и боли в КС) у пациентов с ГУ, не страдающих ожирением (КР=1,66; 95% ДИ 1,02–2,71) [18].

Об ассоциации ГУ с ОА известно с конца прошлого века, однако исходно повышенный уровень МК рассматривался в рамках метаболических нарушений, характерных для данной болезни, а не как фактор риска развития или более тяжелого течения ОА. В целом трудно оценить вклад ГУ в этот риск из-за сложных причинно-следственных связей. По всей вероятности, взаимодействие ГУ и ОА напоминает улицу с двусторонним движением: ОА приводит к повышению риска развития МС, в том числе ГУ (за счет гиподинамии и низкоинтенсивного воспаления, лежащего в основе этого заболевания), но и сама ГУ способствует утяжелению клинических и структурных проявлений ОА, что продемонстрировано и в нашей работе. Так, при сопоставимом возрасте пациентов в обеих группах у лиц с высоким уровнем МК (>360 мкмоль/л) выявлялись большие значения боли по ВАШ, индексу WOMAC (суммарному и его составляющим), худшие показатели ОСЗП, меньшие размеры медиального отдела суставной щели при рентгенологическом исследовании, повышение концентрации СРБ и СОМР (маркер деградации хрящевой ткани). Все эти результаты подтверждены и данными корреляционного анализа. Однако вопрос о причинно-следственной связи не может быть решен при проведении одномоментных исследований, поэтому мы продолжим детальное изучение этой проблемы в проспективном многоцентровом исследовании. Кроме того, в нашей работе пациенты с ГУ чаще имели ожирение, МС, что также требует проведения статистических расчетов с поправкой на данные параметры.

Чрезвычайно интересны данные о взаимосвязи ГУ с остеоитом в медиальном отделе ББК у наших пациентов, что подтверждено и результатами ROC-анализа. L. Xiao и соавт. [27], изучавшие МРТ-изменения КС у больных ОА в зависимости от уровня МК, также значимо чаще регистрировали на фоне ГУ остеоит в субхондральных отделах костей, остеофиты, синовит и эрозии хрящевой ткани. С помощью логистического анализа были определены взаимосвязи ГУ с синовитом (ОШ 1,017; 95% ДИ 1,007–1,028) и отеком околоуставных мягких тканей (ОШ 1,008; 95% ДИ 1,000–1,016). Авторами сделан вывод о необходимости нормализации уровня МК для снижения риска прогрессирования ОА данной локализации. X. Ding и соавт. [17] (n=4685) показали, что распространенность остеофитов при ОА значимо выше у лиц женского пола при высоких квартилях уровня МК по сравнению с низким ее содержанием (ОШ 1,46; 95% ДИ 1,07–1,99; p=0,02).

В экспериментальных работах последних лет установлено, что ГУ способствует поддержанию низкоинтенсивного воспаления, которое может привести к потере хрящевой ткани [28, 29]. Так, T.T. Braga и соавт. [30] выявили, что МК в растворимой форме, как и моноурат натрия, способна активировать инфламмосомы, содержащие NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor with a pyrin domain 3 – рецептор, подобный домену связывания нуклеотида и олигомеризации с пириновым доменом 3), приводя к активации каспазы 1 (цистеиновой протеазы), опосредующей протеолитический процессинг и способствующей высвобождению ИЛ1 и ИЛ18, которые усиливают воспалительный процесс и деструкцию суставного хряща [31]. Подтверждением

этого явилась проспективная работа A.E. Denoble и соавт. [20], в которой у больных ОА с ГУ по сравнению с лицами с нормоурикемией была значимо повышена концентрация ИЛ18 и ИЛ1β в синовиальной жидкости. Средний уровень ИЛ18 был в 1,4 раза выше, чем у пациентов без ГУ, и в 3,5 раза выше, чем у лиц без ОА. ИЛ1β обычно не выявляется в синовиальной жидкости в норме, при ОА его уровень очень низок или он вовсе не обнаруживается [32, 33]. При исследовании синовиальной жидкости авторами была установлена статистически значимая корреляция между градиентом МК сыворотка-синовиальная жидкость и содержанием ИЛ18 ($r^2=0,176$; $p<0,0001$), а также ИЛ1β ($r^2=0,236$; $p=0,0005$) в синовиальной жидкости. В математических моделях (с поправкой на возраст, пол и ИМТ) концентрация МК, ИЛ18 и ИЛ1β в синовиальной жидкости была независимо связана с рентгенологическими признаками ОА (остеофиты и сужение суставной щели); ИЛ18 – с болью в КС, а первоначальная концентрация ИЛ18 и фактора некроза опухоли α – с увеличением размеров остеофитов (3-летний период наблюдения). Авторы пришли к выводу, что МК в синовиальной жидкости является маркером тяжести ОА КС. В нашей работе проводилось определение ИЛ6, ИЛ10 и ИЛ34 в сыворотке крови, однако межгрупповых различий не обнаружено.

Хотя во многих проспективных исследованиях выявлена ассоциация ГУ с ОА, в ряде работ влияние МК на ОА не нашло подтверждения [34–36]. Такое несоответствие данных еще раз свидетельствует о необходимости более детального изучения этого вопроса в многоцентровых проспективных наблюдениях, которые помогут выяснить: следует ли в стратегию ведения пациента с ОА включать скрининг на МК; целесообразна ли при ОА медикаментозная коррекция ГУ; способна ли нормализация уровня МК улучшить течение этого заболевания. В настоящее время нет достаточных оснований для рекомендации снижать уровень МК для уменьшения риска развития и прогрессирования ОА.

Данная работа имеет ряд ограничений: одномоментный характер исследования, большие ИМТ и длительность заболевания у пациентов с ГУ. Для подтверждения взаимосвязи ГУ с ОА необходимо проведение проспективных работ, что будет реализовано в дальнейшем. Кроме того, будут проведены статистические расчеты с поправкой на ИМТ и длительность заболевания.

Заключение. В многоцентровом одномоментном исследовании нами продемонстрировано, что ГУ ассоциируется с более тяжелыми клинико-инструментальными и лабораторными проявлениями ОА. Так, у пациентов с повышенным уровнем МК отмечались большие значения боли по ВАШ, индексу WOMAC (суммарному и его составляющим), худшие показатели ОСЗП, повышение концентрации СРБ и СОМР, более выраженное сужение медиального отдела суставной щели по данным рентгенографии, более частое выявление остеоита в медиальном отделе ББК (значимый предиктор прогрессирования ОА) при МРТ. Кроме того, подтверждена взаимосвязь ГУ со многими компонентами МС: ожирением, АГ, гипертриглицеридемией и др. Возможно, нарушения белкового обмена необходимо рассматривать в рамках МС, который характерен для этих пациентов. Требуются дальнейшие исследования для подтверждения причинно-следственной связи ГУ и ОА, что будет иметь важное значение для разработки новых методов профилактики и лечения этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Quicke JG, Conaghan PG, Corp N, Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):196-206. doi: 10.1016/j.joca.2021.10.003. Epub 2021 Oct 22.
2. Wan J, Qian X, He Z, et al. Epidemiological trends of hand osteoarthritis from 1990 to 2019: Estimates from the 2019 Global Burden of Disease study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Dec 12;9:922321. doi: 10.3389/fmed.2022.922321. eCollection 2022.
3. Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a populationbased study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Nov;22(11):1826-32. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.015. Epub 2014 Jul 30.
4. Costa D, Cruz EB, Silva C, et al. Factors Associated With Clinical and Radiographic Severity in People With Osteoarthritis: A Cross-Sectional Population-Based Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 15;8:773417. doi: 10.3389/fmed.2021.773417. eCollection 2021.
5. United States Bone and Joint Initiative. The burden of musculoskeletal diseases in the United States (BMUS) Forthcoming Rosemont, IL. <https://www.boneandjointburden.org/fourth-edition/iiib10/osteoarthritis>.
6. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008. Epub 2020 Jun 7.
7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation Of Metabolic Risk Factors Such As Overweight, Hypertension, Dyslipidaemia, And Impaired Glucose Tolerance Raises The Risk Of Occurrence And Progression Of Knee Osteoarthritis: A 3-Year Follow-Up Of The Road Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006. Epub 2012 Jul 14.
8. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Association Of Knee Osteoarthritis With The Accumulation Of Metabolic Risk Factors Such As Overweight, Hypertension, Dyslipidaemia, And Impaired Glucose Tolerance In Japanese Men And Women: The Road Study. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):921-30. doi: 10.3899/jrheum.100569. Epub 2011 Feb 15.
9. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al. Hyperuricemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020 Oct;80:1-11. doi: 10.1016/j.ejim.2020.07.006. Epub 2020 Jul 29.
10. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12;23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786.
11. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ и др. Остеоартрит и гиперурикемия: есть ли взаимосвязь? Доктор.Ру. 2021; 20(7):26-31. [Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. Osteoarthritis and hyperuricemia: is there a relationship? *Doktor.Ru*. 2021;20(7):26-31. (In Russ.)].
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
13. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Кисляк ОА и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8-21. [Chazova IE, Zhernakova YuV, Kislyak OA, et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Sistemnye gipertenzii*. 2019;16(4):8-21. (In Russ.)].
14. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149-218. [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(3):149-218. (In Russ.)].
15. Sun Y, Brenner H, Sauerland S, et al. Serum uric acid and patterns of radiographic osteoarthritis — the Ulm Osteoarthritis Study. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(6):380-6. doi: 10.1080/030097400447589.
16. Gunther KP, Puhl W, Brenner H, Stürmer T. Clinical epidemiology of hip and knee joint arthroses: an overview of the results of the BULM Osteoarthritis Study. *Z Rheumatol*. 2002 Jun;61(3):244-9. doi: 10.1007/s00393-002-0404-8.
17. Ding X, Zeng C, Wei J, et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2016 Apr;36(4):567-73. doi: 10.1007/s00296-015-3418-7. Epub 2016 Jan 7.
18. Wang S, Pillinger MH, Krasnokutsky S, et al. The association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Sep;27(9):1301-1308. doi: 10.1016/j.joca.2019.05.013. Epub 2019 May 31.
19. Krasnokutsky S, Oshinsky C, Attur M, et al. Serum Urate Levels Predict Joint Space Narrowing in Non-Gout Patients With Medial Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jun;69(6):1213-1220. doi: 10.1002/art.40069. Epub 2017 Apr 28.
20. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 1;108(5):2088-93. doi: 10.1073/pnas.1012743108. Epub 2011 Jan 18.
21. Кобалава ЖД, Троицкая ЕА. Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Кардиология. 2020;60(10):113-121. [Kobalava ZhD, Troitskaya EA. Asymptomatic hyperuricemia and the risk of developing cardiovascular and renal diseases. *Kardiologiya*. 2020;60(10):113-121. (In Russ.)].
22. Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(2):153-9. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2014;10(2):153-9. (In Russ.)].
23. Zhang M, Zhu X, Wu J, et al. Prevalence of Hyperuricemia Among Chinese Adults: Findings From Two Nationally Representative Cross-Sectional Surveys in 2015-16 and 2018-19. *Front Immunol*. 2022 Feb 7;12:791983. doi: 10.3389/fimmu.2021.791983. eCollection 2021.
24. Trifirri G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):694-700. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201254. Epub 2012 Jun 26.
25. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):991-999. doi: 10.1002/art.40807. Epub 2019 Apr 15.
26. Cao TN, Huynh KN, Tran HT, Nguyen MD. Association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis in older outpatients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Sep;26(18):6600-6607. doi: 10.26355/eurrev_202209_29760.
27. Xiao L, Lin S, Zhan F. The association between serum uric acid level and changes of MRI findings in knee osteoarthritis: A retrospective study (A STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(21):e15819. doi: 10.1097/MD.00000000000015819.
28. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation and vascular disease. *Semin Nephrol*. 2005 Jan;25(1):39-42. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.007.
29. Kono H, Chen CJ, Ontiveros F, Rock KL. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin*

- Invest.* 2010 Jun;120(6):1939-49. doi: 10.1172/JCI40124. Epub 2010 May 24.
30. Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep.* 2017 Jan 13;7:39884. doi: 10.1038/srep39884.
31. Waszczykowski M, Fabis-Strobin A, Bednarski I, et al. Serum and synovial fluid concentrations of interleukin-18 and interleukin-20 in patients with osteoarthritis of the knee and their correlation with other markers of inflammation and turnover of joint cartilage. *Arch Med Sci.* 2020 Jul 3;18(2):448-458. doi: 10.5114/aoms.2020.96717. eCollection 2022.
32. Kahle P, Saal JG, Schaudt K, et al. Determination of cytokines in synovial fluids: Correlation with diagnosis and histomorphological characteristics of synovial tissue. *Ann Rheum Dis.* 1992 Jun;51(6):731-4. doi: 10.1136/ard.51.6.731.
33. Scanzello CR, Umoh E, Pessler F, et al. Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: Elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009 Aug;17(8):1040-8. doi: 10.1016/j.joca.2009.02.011. Epub 2009 Mar 6.
34. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. *J Rheumatol.* 1995 Jun;22(6):1118-23.
35. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, et al. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1988 Jul 1;109(1):18-24. doi: 10.7326/0003-4819-109-1-18.
36. Schouten JSAG, van den Ouweland FA, Valkenburg HA. A 12 year follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis.* 1992 Aug;51(8):932-7. doi: 10.1136/ard.51.8.932.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.06.2024/29.08.2024/31.08.2024

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 псориазический 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 within the framework of the research work "Prognostic significance of purine metabolic disorders in rheumatic diseases (osteoarthritis, osteoporosis, gout, calcium pyrophosphate crystal deposition disease, rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis)" The state registration number of the topic is 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.

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

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

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

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

Михайлов К.М. <https://orcid.org/0009-0000-1481-7749>

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

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>

Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>

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

Клинико-иммунологические нарушения при COVID-19

Карибова А.К.¹, Ахмедханов С.Ш.², Кудиев М.Т.², Малаев Х.М.¹

¹ГБУ Республики Дагестан «Городская клиническая больница», Махачкала; ²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала

¹Россия, 367000, Махачкала, ул. Лаптиева, 89; ²Россия, 367000, Махачкала, площадь Ленина, 1

Цель исследования — поиск подходов для улучшения диагностики дебюта ревматических проявлений, ассоциированных с COVID-19.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование включены данные 1000 пациентов из регистра больных COVID-19. У всех пациентов диагноз COVID-19 подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции. У 380 из них (41,8% мужчин и 58,2% женщин, средний возраст — $47,0 \pm 2,5$ года) имелись ревматические проявления. Пациентов обследовали с помощью общеклинических методов. Определяли иммунологические маркеры ревматических заболеваний, включая антитела к циклическому цитрулинированному пептиду, ревматоидный фактор, антифосфолипидные антитела, антинуклеарный фактор (АНФ), при титре АНФ $>1:160$ проводили иммуноблот на антинуклеарные антитела.

Результаты и обсуждение. У пациентов имелись следующие ревматические проявления: артралгии (у 342), миалгии (у 23), высыпания на коже (у 15). Титры АНФ $>1:160$ обнаружены в 57,6% случаев. Достоверных данных, указывающих на развитие антифосфолипидного синдрома, в исследуемой группе не выявлено. Волчаночный антикоагулянт определен в 5,7% случаев, антитела к β_2 -гликопротеину — в 5,7%, антитела к кардиолипину — в 3,8%. Высокие титры АНФ отмечены у 63,9% пациентов с артралгиями. При изучении связи титров АНФ с ревматическими проявлениями выявлены гендерные различия: у мужчин высокие титры АНФ ассоциировались с миалгиями, а у женщин — с артралгиями. Наличие ревматических проявлений напрямую зависело от тяжести заболевания. Также обнаружена связь артралгий с лейкопенией — число лейкоцитов $<3,9 \cdot 10^9/\text{л}$ являлось предиктором возникновения артралгий. Чувствительность и специфичность модели составили 99,3 и 91,2% соответственно.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что COVID-19 может провоцировать развитие иммунологических нарушений, которые впоследствии способны привести к дебюту аутоиммунных заболеваний (АИЗ). Оптимальным подходом к профилактике и раннему выявлению АИЗ у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, является контроль лабораторных показателей — числа лейкоцитов и уровня СРБ. При наличии ревматических проявлений также рекомендуется использование иммунологических и визуализационных методов диагностики.

Ключевые слова: постковидный артрит; иммунологические нарушения при COVID-19; SARS-CoV-2; аутоантитела при коронавирусной инфекции.

Контакты: Алида Калимулаховна Карибова; solomon687@gmail.com

Для ссылки: Карибова АК, Ахмедханов СШ, Кудиев МТ, Малаев ХМ. Клинико-иммунологические нарушения при COVID-19. Современная ревматология. 2024;18(5):90–94. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-90-94

Clinical and immunologic abnormalities in COVID-19

Karibova A.K.¹, Akhmedkhanov S.S.², Kudaev M.T.², Malaev H.M.¹

¹City Clinical Hospital, Makhachkala; ²Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Makhachkala

¹89, Laptieva Street, Makhachkala 367000, Russia; ²1, Lenin Square, Makhachkala 367000, Russia

Objective: to find approaches to improve diagnostics of the debut of rheumatic manifestations, associated with COVID-19.

Material and methods. Data from 1000 patients from the COVID-19 registry were included in the prospective cohort study. In all patients, the diagnosis of COVID-19 was confirmed by polymerase chain reaction. Of these patients, 380 (41.8% men and 58.2% women, mean age 47.0 ± 2.5 years) had rheumatic manifestations. Patients were examined using routine clinical methods. Immunological markers of rheumatic diseases were determined, including antibodies against cyclic citrullinated peptide, rheumatoid factor, antiphospholipid antibodies and antinuclear factor (ANF), and an immunoblot for antinuclear antibodies was performed if ANF titer was $>1:160$.

Results and discussion. Patients had the following rheumatic manifestations: arthralgias (in 342), myalgias (in 23), skin rashes (in 15). ANF titers $>1:160$ were found in 57.6% of patients. No reliable data indicating the development of an antiphospholipid syndrome were found in the study group. Lupus anticoagulant was detected in 5.7% of cases, antibodies against β_2 -glycoprotein in 5.7%, antibodies against cardiolipin in 3.8%. High ANF titers were found in 63.9% of patients with arthralgia. Gender-specific differences were found when analyzing the correlation between ANF titers and rheumatic manifestations: in men, high ANF tires were associated with myalgias, and in women with arthralgias. The presence of rheumatic manifestations depended directly on the severity of the disease. A correlation between arthralgia and leucopenia was also found — leucocyte count $<3,9 \cdot 10^9/\text{L}$ was a predictor of arthralgias. The sensitivity and specificity of the model were 99.3 and 91.2%, respectively.

Conclusion. The results suggest that COVID-19 can provoke the development of immunological abnormalities that may subsequently lead to the development of an autoimmune diseases (AID). The optimal approach to prevention and early detection of AID in patients with coronavirus in-

fection caused by SARS-CoV-2 is to monitor laboratory parameters — leukocyte count and CRP level. If rheumatic manifestations are present, the use of immunological and imaging examinations is also recommended.

Keywords: post-COVID arthritis; immunological disorders in COVID-19; SARS-CoV-2; autoantibodies in coronavirus infection.

Contact: Alida Kalimulakhovna Karibova; solomon687@gmail.com

For reference: Karibova AK, Akhmedkhanov SS, Kudaev MT, Malaev HM. Clinical and immunologic abnormalities in COVID-19. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):90–94. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-90-94

В условиях пандемии коронавирусной инфекции особенно отчетливо проявилась триггерная роль вирусов в развитии аутоиммунных заболеваний (АИЗ). Распространенность АИЗ в мире составляет около 5%. Одна из основных причин их возникновения — нарушение толерантности к собственным антигенам, что может быть связано с дефектом либо центральной толерантности, либо периферических репрессивных функций. Также считается, что у генетически предрасположенных лиц может возникнуть аутоиммунное заболевание *de novo* [1–3].

Среди патогенетических факторов, содействующих развитию АИЗ, можно выделить вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус и вирус иммунодефицита человека. Так, хорошо известно, что ВЭБ играет важную роль в возникновении системной красной волчанки (СКВ) и рассеянного склероза. Индукцию АИЗ связывают с молекулярной мимикрией и распространением эпителиальных клеток через воздействие антигенпрезентирующих клеток [1, 4, 5].

За время пандемии SARS-CoV-2 опубликовано свыше 175 тыс. работ, посвященных этой инфекции. Роль аутоантител, вызванных COVID-19, вариабельна, до конца не установлены длительность их персистирования, а также влияние на развитие АИЗ. По данным разных авторов, при инфицировании SARS-CoV-2 выявляются более 19 видов маркеров АИЗ, в том числе антифосфолипидного синдрома (АФС), системных заболеваний соединительной ткани, аутоиммунного поражения щитовидной железы и др. При этом нет данных об их связи с тяжестью COVID-19, сопутствующей патологией, клиническими и лабораторными показателями [6–8]. В разных публикациях приводится весьма неоднородная частота обнаружения одной и той же категории аутоантител. Так, антифосфолипидные антитела (АФЛ) выявляются в 18–52% случаев. При этом их наличие не связано с увеличением риска развития артериальных тромбозов. Следует отметить, что АФЛ могут встречаться и при бактериальных и других вирусных инфекциях [9–11]. Антинуклеарный фактор (АНФ) присутствовал у пациентов с COVID-19, ассоциированным с развитием системного заболевания соединительной ткани или аутоиммунным поражением печени и щитовидной железы. У 64% больных АНФ определялся в разведении $\geq 1:160$, в 38% случаев имелись миозит-специфичные аутоантитела [12, 13].

У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, часто встречались следующие ревматические проявления: миозит, артралгии, миалгии, васкулит и др., связанные с повреждением тканей в острый период заболевания. Также описано развитие СКВ, спондилоартрита, ревматоидного артрита и др. [14].

Учитывая случаи возникновения у пациентов с COVID-19 АИЗ, эффективность у них генно-инженерных биологических

препаратов (ГИБП) и частое развитие синдрома активации макрофагов, изучалось наличие у таких больных антинуклеарных антител (АНА) и их связь с тяжестью заболевания. АНА были обнаружены у каждого 3-го пациента с COVID-19. Интересно, что уровень АНА, вопреки ожиданиям, оказался высокочувствительным у пациентов с легким и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции. В работах, посвященных аутоиммунным проявлениям при COVID-19, не анализировались изменения титров АНА в динамике и возможность дебюта АИЗ [15–17].

Цель исследования — поиск подходов для улучшения диагностики дебюта ревматических проявлений, ассоциированных с COVID-19.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в которое включены данные 1000 пациентов из регистра больных COVID-19. Во всех случаях диагноз COVID-19 подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). У 380 (41,8% мужчин и 58,2% женщин, средний возраст — $47,0 \pm 2,5$ года) из этих пациентов имелись ревматические проявления. Оценивались клинико-лабораторные показатели, тяжесть течения заболевания (средняя степень тяжести была у 74,8–80,1% больных, тяжелое течение — у 5,8–9,1%), применение ГИБП (их получали 75,6–80,9% больных), данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). У всех пациентов были выполнены общий и биохимический анализы крови, определение АНФ, АФЛ, ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России от 18.11.2021 (протокол заседания №12). Все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: наличие COVID-19, подтвержденного с помощью ПЦР и МСКТ.

Критерии исключения: пациенты с острыми респираторными вирусными инфекциями, злокачественными новообразованиями, а также онкологическими заболеваниями крови в анамнезе.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе обследованных < 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе обследованных > 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю

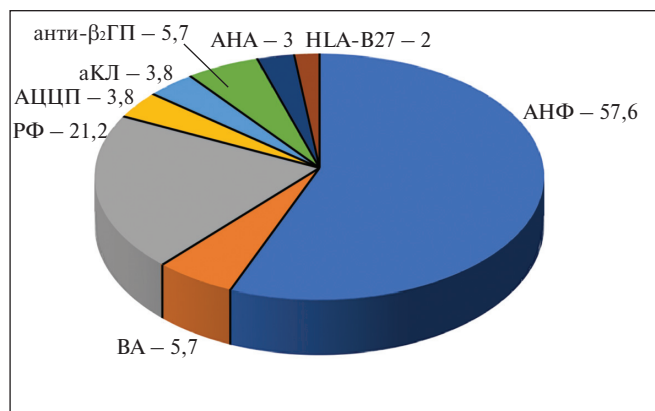


Рис. 1. Данные иммунологических исследований, %
Fig. 1. Immunological data, %

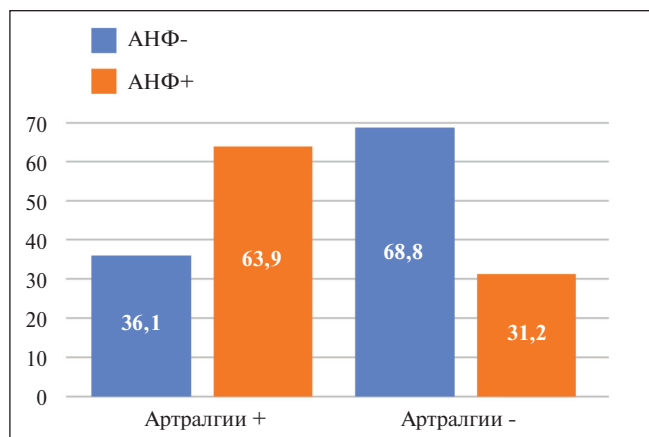


Рис. 2. Зависимость наличия артралгий от уровня АНФ, %
Fig. 2. Dependence of the occurrence of arthralgias on the ANF levels, %

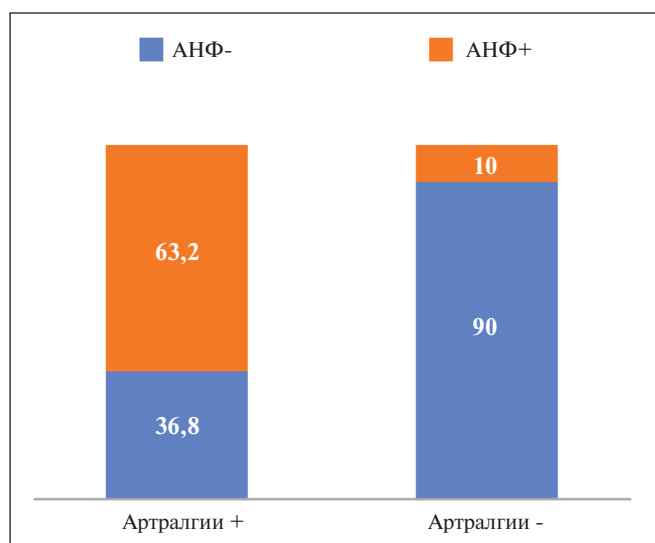


Рис. 3. Зависимость наличия артралгий от уровня АНФ у женщин, %
Fig. 3. Dependence of the occurrence of arthralgias on the ANF levels in women, %

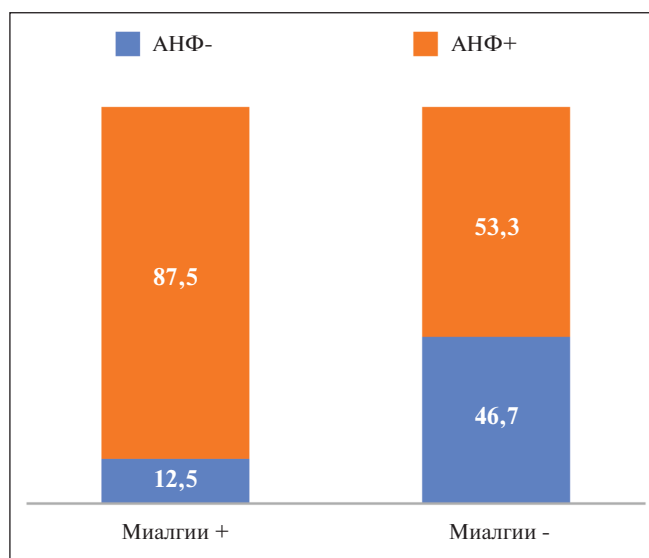


Рис. 4. Зависимость наличия миалгий от уровня АНФ у мужчин, %
Fig. 4. Dependence of the occurrence of myalgias on the ANF levels in men, %

телю, распределение которого отличалось от нормального, выполнено с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности проведено с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнено с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты. У 380 (38%) из 1000 пациентов с COVID-19 чаще выявлялись артралгии (n=342), реже – миалгии (n=23) и сыпания на коже (n=15). У пациентов с ревматическими проявлениями определяли содержание АНФ, волчаночного антикоагулянта (ВА), антител к кардиолипину (аКЛ), антител к β_2 -гликопротеину (анти- β_2 ГП), РФ, АЦЦП, АНА, HLA-B27. Позитивным считался титр АНФ >1:160, который

выявлен у 57,6% пациентов с ревматическими проявлениями, что соответствует данным других авторов [15, 14].

В то же время значимого повышения показателей, характерных для АФС, не наблюдалось. Так, ВА выявлен в 5,7% случаев, анти- β_2 ГП и аКЛ – в 5,7 и 3,8% случаев соответственно (рис. 1). Т.И. Каленчиц и соавт. [18] отмечают, что в разных исследованиях частота обнаружения АФЛ составляла от 24 до 57%. Эти результаты и полученные нами данные требуют изучения связи между АФЛ и другими показателями коагулограммы. Интересно также, что РФ был выявлен у каждого 5-го пациента.

Отмечалась корреляция между наличием артралгий и высоким титром АНФ. У пациентов с артралгиями высокие титры АНФ установлены в 63,9% случаев (рис. 2). При этом в работах других авторов частота обнаружения АНФ составляла от 17 до 41% [19, 20]. Наличие АНФ также может указывать на высокий риск развития АИЗ после перенесенной коронавирусной инфекции, что требует дальнейшего наблюдения пациентов данной группы.

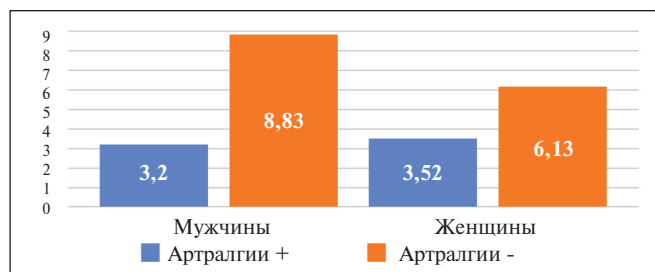


Рис. 5. Зависимость наличия артралгий от числа лейкоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$) у мужчин и женщин

Fig. 5. Dependence of the occurrence of arthralgias on the leukocyte count ($\cdot 10^9/\text{L}$) in men and women

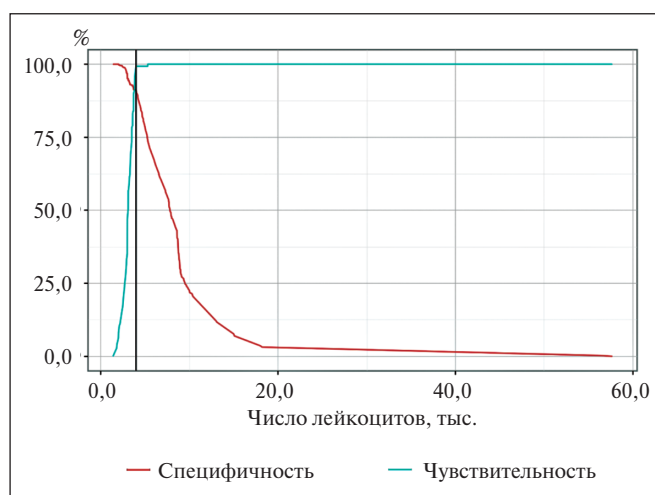


Рис. 7. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений числа лейкоцитов

Fig. 7. Sensitivity and specificity analysis of the model as a function of the leukocyte count thresholds

При оценке суставного синдрома у больных, позитивных по АНФ, выявлены гендерные различия. У женщин наличие артралгий ассоциировалось с повышением титра АНФ ($p < 0,01$; рис. 3). У мужчин такой ассоциации не выявлено, но высокие титры АНФ у них были связаны с развитием миалгий ($p < 0,05$; рис. 4). У женщин подобной зависимости не наблюдалось. В то же время артралгии чаще встречались у мужчин молодого возраста ($p < 0,05$), а у женщин такие возрастные особенности не прослеживались.

Боль в суставах значимо чаще отмечалась в группе пациентов 39–45 лет ($n=342$), тогда как миалгии – в группе 64–73 лет ($n=23$), кожные высыпания – в группе 61 года – 74 лет ($n=15$).

При оценке ассоциации между ревматическими проявлениями и данными МСКТ установлено, что у пациентов с поражением 50–75% легких (3-я степень тяжести) и >75% (4-я степень тяжести) имелся значимо более высокий риск вовлечения суставов ($p < 0,05$), которое встречалось соответственно в 29,6 и в 17,9% случаев.

Клиническая симптоматика коррелировала также с числом лейкоцитов и уровнем СРБ ($p < 0,001$). Не удалось выявить статистически значимых различий по уровню ферритина, СОЭ, числу лимфоцитов и других лабораторных показателей в зависимости от наличия артралгий и других

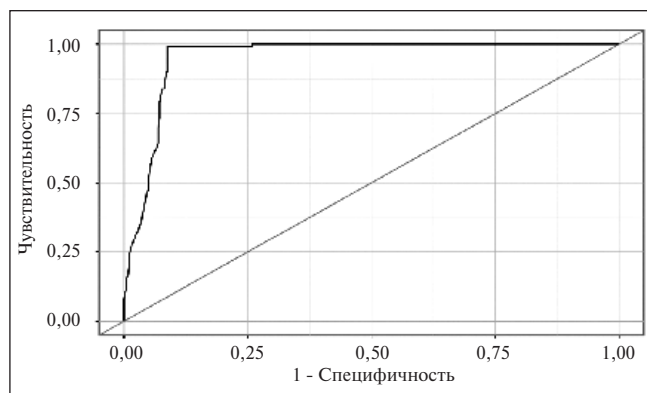


Рис. 6. ROC-кривая, характеризующая связь артралгий с числом лейкоцитов

Fig. 6. ROC curve to characterize the relationship between arthralgias and leukocyte count

ревматических проявлений. Площадь под ROC-кривой составила $0,677 \pm 0,024$ (95% доверительный интервал, ДИ 0,6–0,724; $p < 0,001$). Пороговое значение СРБ – 60 мг/л. Наличие артралгий ассоциировалось с более низким уровнем СРБ. Чувствительность и специфичность модели – 91,6 и 48,8% соответственно.

Представляет интерес ранее не освещенный в литературе факт наличия статистически значимой связи между возникновением артралгий и числом лейкоцитов (рис. 5). При этом низкие значения данного показателя отмечались как у мужчин, так и у женщин.

Для оценки ассоциации развития артралгий с числом лейкоцитов проведен ROC-анализ (рис. 6). Площадь под ROC-кривой составила $0,953 \pm 0,008$ (95% ДИ 0,937–0,969). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение лейкоцитов – 3,9 тыс. Вовлечение суставов ассоциировалось с меньшим числом лейкоцитов. Чувствительность и специфичность модели – 99,3 и 91,2% соответственно (рис. 7).

Обсуждение. Анализ клинических проявлений и иммунологических изменений при COVID-19 в представленной группе пациентов показал, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра клинических и лабораторных нарушений, имеющих сходство с симптоматикой иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Полученные данные свидетельствуют о высоком риске развития АИЗ у пациентов с коронавирусной инфекцией. В настоящей работе были выявлены предикторы развития ревматических проявлений, такие как положительный результат определения АНФ, число лейкоцитов $< 3,9$ тыс., уровень СРБ < 60 мг/л и 3–4-я степень поражения легких по данным МСКТ.

У пациентов, перенесших COVID-19, обнаружена связь артралгий с повышением титра АНФ и наличием лейкопении у женщин, а также с наличием лейкопении и более молодым возрастом у мужчин. Также выявлена связь миалгий с повышением титра АНФ у мужчин и с более старшим возрастом у женщин.

Заключение. Оптимальным подходом к профилактике и раннему выявлению АИЗ у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, является контроль ла-

бораторных показателей — числа лейкоцитов и уровня СРБ. При наличии ревматических проявлений также рекомендуется использование иммунологических и визуализационных методов диагностики.

Изучение влияния SARS-CoV-2 на развитие АИЗ представляется актуальным. Дальнейшие работы позволят лучше

понять связь между вирусом и развитием АИЗ, а также выявить возможные механизмы и факторы, участвующие в данном процессе. Это будет способствовать разработке новых методов диагностики, профилактики и лечения, направленных на предотвращение или коррекцию аутоиммунных нарушений у пациентов, перенесших COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Habibi MA, Nezhad SF, Rajaei T, et al. Immunopathogenesis of viral infections in neurological autoimmune disease. *BMC Neurol.* 2023 May 23;23(1):201. doi: 10.1186/s12883-023-03239-x.
- Sundaresan B, Shirafkan F, Ripberger K, et al. The Role of Viral Infections in the Onset of Autoimmune Diseases. *Viruses.* 2023 Mar 18; 15(3):782. doi: 10.3390/v15030782.
- Lucia N, Francesca M, Maria DS, et al. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 — A systematic review of the literature. *J Autoimmun.* 2021 Feb;117:102592. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102592. Epub 2020 Dec 14.
- Taussig D, Wine Y. Autoimmune Disease: When a virus lies in wait. *Elife.* 2021 Aug 4;10: e71121. doi: 10.7554/eLife.71121.
- Zhou SY, Zhang C, Shu WJ, et al. Emerging Roles of Coronavirus in Autoimmune Diseases. *Arch Med Res.* 2021 Oct;52(7): 665–672. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.012.
- Damoiseaux J, Dotan A, Marvin J, et al. Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: The spectrum from association to clinical implication: Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2022 Mar;21(3):103012. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103012. Epub 2021 Dec 9.
- Rivera-Correa J, Rodríguez A. Autoantibodies during infectious diseases: Lessons from malaria applied to COVID-19 and other infections. *Front Immunol.* 2022 Sep 15;13: 938011. doi: 10.3389/fimmu.2022.938011. eCollection 2022.
- Sherwani S, Ahmed KM, Suliman AM. Autoantibodies in Viral Infections. *IntechOpen.* 2019. 216 p.
- Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli LV, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020 Aug;19(8):102–117. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597.
- Durigutto P, Grossi C, Borghi MO, et al. New insight into antiphospholipid syndrome: antibodies to β 2-glycoprotein I-domain 5 fail to induce thrombi in rats. *Haematologica.* 2019 Apr;104(4):819–826. doi: 10.3324/haematol.2018.198119.
- Полушин ЮС, Гаврилова ЕГ, Шлык ИВ и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021; 18(1):17–26. [Polushin YuS, Gavrilova EG, Shlyk IV, et al. Catastrophic antiphospholipid COVID-19 syndrome. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2021;18(1):17–26. (In Russ.)].
- Berger J, Volc S. Autoantibodies in Covid-19 — a model for viral induced autoimmunity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Sep;35(9):571–573. doi: 10.1111/jdv.17396.
- Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020 Nov 18;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876. Epub 2020 Nov 2.
- Park SH, Suh JW, Yang KS, et al. Clinical significance of antinuclear antibody positivity in patients with severe coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med.* 2023 May;38(3):417–426. doi: 10.3904/kjim.2022.352.
- Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2021 Mar;33(2):155–162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776.
- Vahabi M, Mirsharif ES, Ghazanfari T. Is COVID-19 severity unrelated to antinuclear antibodies? *Transpl Immunol.* 2023 Jun;78: 101791. doi: 10.1016/j.trim.2023.101791. Epub 2023 Jan 20.
- Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, et al. COVID-19 and Immunological Dysregulation: Can Autoantibodies be Useful? *Clin Transl Sci.* 2021 Mar;14(2):502–508. doi: 10.1111/cts.12908.
- Каленчиц ТИ, Кабак СЛ, Корневская ИВ. Аутоантитела при коронавирусной инфекции (COVID-19): клиническое наблюдение. Научно-практическая ревматология. 2022;60(3):271–275. [Kalenchits TI, Kabak SS, Korenevskaya IV. Autoantibodies and SARS-CoV-2 infection: A case report. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2022;60(3):271–275. (In Russ.)].
- Bossuyt X, Vulsteke JB, Van Elslande J, et al. Antinuclear antibodies in individuals with COVID-19 reflect underlying disease: Identification of new autoantibodies in systemic sclerosis (CDK9) and malignancy (RNF20, RCC1, TRIP13). *Autoimmun Rev.* 2023 Apr;22(4):103–112. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103288.
- Zhang W, Tao Y, Zhu Y, et al. Effect of serum autoantibodies on the COVID-19 patient's prognosis. *Front Microbiol.* 2023 Nov 30;14:127–134. doi: 10.3389/fmicb.2023.1259960.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.03.2024/18.08.2024/22.08.2024

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.

Карибова А.К. <https://orcid.org/0009-0003-3690-3041>

Ахмедханов С.Ш. <https://orcid.org/0000-0002-8935-220X>

Кудаев М.Т. <https://orcid.org/0000-0001-5446-1775>

Малаев Х.М. <https://orcid.org/0009-0004-9370-5137>

Изучение анальгетической эффективности локальной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с остеоартритом коленных суставов

Стребкова Е.А.¹, Таскина Е.А.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Шарапова Е.П.¹,
Савушкина Н.М.¹, Короткова Т.А.¹, Алексеева Л.И.^{1,2}, Лиля А.М.^{1,2}

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

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

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

Цель работы — анализ величины анальгетического эффекта и определение предикторов недостаточного ответа на локальную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в проспективном сравнительном рандомизированном исследовании эффективности и безопасности препарата Артоксан® гель 1% по сравнению с препаратом Диклофенак гель 1% у пациентов с ОА коленных суставов (КС).

Материал и методы. В исследование включено 60 пациентов с достоверным диагнозом ОА КС II–III стадии по Kellgren–Lawrence, соответствовавшим критериям ACR, которые амбулаторно наблюдались в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Возраст больных составлял 40–80 лет (в среднем — 62,50±8,04 года), индекс массы тела (ИМТ) — 24,9±4,67 кг/м², медиана продолжительности ОА — 5,7 [3; 15] года.

В соответствии со схемой рандомизации пациенты были распределены в две группы. В 1-й группе (n=30) проводилась локальная терапия 1% гелем Артоксан 2 раза в день на область целевого КС в течение 14 дней. Пациентам 2-й группы (n=30) была назначена местная терапия препаратом сравнения — 1% гелем Диклофенак — с аналогичной схемой применения. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным параметрам.

Результаты и обсуждение. У пациентов обеих групп уже после 2 нед лечения отмечено значимое снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в целевом КС при ходьбе (p<0,05). При этом 1-й группе уменьшение боли (до легкой или умеренной степени) в целевом КС до <40 мм по ВАШ после 7 дней терапии отметили 43,3% больных, а после 14 дней терапии — 63,3% (p=0,09). Во 2-й группе после 7 дней терапии 43,3% пациентов также указали на снижение боли в целевом КС до <40 мм по ВАШ, через 14 дней такая динамика отмечалась в 56,7% случаев (p=0,22). Хотя различия между группами не достигали статистической значимости, у пациентов, которым проводилась локальная терапия 1% гелем Артоксан, прослеживалась тенденция к большей частоте снижения боли до <40 мм по ВАШ. Этот результат был получен у 60% участников исследования. Пациенты, не достигшие такого улучшения, имели более высокие ИМТ (p=0,027) и массу тела (p=0,013). При корреляционном анализе по Спирмену была обнаружена ассоциация между отсутствием уменьшения боли до <40 мм по ВАШ и высоким ИМТ (r=-0,28; p=0,029).

Заключение. Результаты работы демонстрируют значимый анальгетический эффект локальных форм НПВП при ОА КС. У большинства пациентов после 2 нед локальной терапии НПВП боль составляла <40 мм по ВАШ. При этом наблюдалась тенденция к большей частоте снижения боли до <40 мм по ВАШ в группе локальной терапии 1% гелем Артоксан. Сделан вывод, что избыточная масса тела и высокий ИМТ могут быть предикторами недостаточного анальгетического эффекта у пациентов с ОА КС.

Ключевые слова: остеоартрит коленного сустава; боль; нестероидные противовоспалительные препараты; ожирение.

Контакты: Екатерина Александровна Стребкова; dr.ekaterinastrebkova@yandex.ru

Для ссылки: Стребкова ЕА, Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Шарапова ЕП, Савушкина НМ, Короткова ТА, Алексеева ЛИ, Лила АМ. Изучение анальгетической эффективности локальной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2024;18(5):95–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-95-102

Investigation of the analgesic efficacy of local therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with knee osteoarthritis

Strebkova E.A.¹, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.¹, Sharapova E.P.¹,
Savushkina N.M.¹, Korotkova T.A.¹, Alekseeva L.I.^{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

Objective: to analyze the extent of analgesic effect and to determine predictors of inadequate response to local therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in a prospective, comparative, randomized trial of the efficacy and safety of Artozan® gel 1% versus Diclofenac gel 1% in patients with knee OA.

Material and methods. The study included 60 patients with a definite diagnosis of stage II–III Kellgren–Lawrence knee OA who fulfilled ACR criteria and were observed on an outpatient basis in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Patients were 40–80 years old (mean 62.50 ± 8.04 years), body mass index (BMI) 24.9 ± 4.67 kg/m², median OA duration 5.7 [3; 15] years. According to the randomization scheme, the patients were divided into two groups. In the 1st group ($n=30$), local therapy with 1% Artozan gel was applied to the target area of the knee twice daily for 14 days. Patients in the 2nd group ($n=30$) were prescribed local therapy with the comparator drug, 1% Diclofenac gel with a similar application regimen. Patients in both groups were comparable in terms of the main parameters.

Results and discussion. Patients in both groups showed a significant decrease in pain intensity in the target joint during walking according to the visual analogue scale (VAS) after two weeks of treatment ($p < 0.05$). A decrease in pain (to mild or moderate) in the target joint to < 40 mm according to VAS after 7 days of therapy reported 43.3% of patients in the 1st group, and 63.3% of patients after 14 days of therapy ($p=0.09$). In the 2nd group, 43.3% of patients also reported a reduction in pain in the target joint to < 40 mm according to VAS after 7 days of therapy, and after 14 days it was observed in 56.7% of cases ($p=0.22$). Although the differences between the groups did not reach statistical significance, a reduction in pain to < 40 mm according to VAS tended to be more frequent in patients treated locally with Artozan gel. This result was achieved in 60% of the study participants. Patients in whom such an improvement was not achieved had a higher BMI ($p=0.027$) and a higher body weight ($p=0.013$). The Spearman correlation analysis revealed a correlation between the lack of pain reduction to < 40 mm according to VAS and a high BMI ($r = -0.28$; $p=0.029$).

Conclusion. The results of the study demonstrate a significant analgesic effect of local NSAIDs in knee OA. In most patients, pain was < 40 mm according to VAS after 2 weeks of local NSAID therapy. At the same time, there was a tendency towards a higher frequency of pain reduction to < 40 mm according to VAS in the group receiving local therapy with 1% Artozan gel.

It was concluded that excessive body weight and high BMI may be predictors of inadequate analgesic effect in patients with knee OA.

Keywords: knee osteoarthritis; pain; non-steroidal anti-inflammatory drugs; obesity.

Contact: Ekaterina Aleksandrovna Strebkova; dr.ekaterinastrebkova@yandex.ru

For reference: Strebkova EA, Taskina EA, Kashevarova NG, Sharapova EP, Savushkina NM, Korotkova TA, Alekseeva LI, Lila AM. Investigation of the analgesic efficacy of local therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):95–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-95-102

Остеоартрит (ОА) — широко распространенное заболевание, имеющее важное медико-социальное значение [1]. За последние 5 лет существенно обновились эпидемиологические данные о заболеваемости ОА в мире. Как показало исследование глобального бремени болезней, в настоящее время ОА страдают 595 млн человек, или более 7% населения планеты. Столь быстрое распространение ОА за последние годы можно объяснить такими факторами, как увеличение продолжительности жизни и рост числа лиц с ожирением [2].

Избыточная масса тела является одним из ведущих факторов риска развития и прогрессирования ОА [3]. Сегодня медицинское сообщество столкнулось с глобализацией проблемы ожирения. По данным World Obesity Atlas (2023), частота данной патологии неуклонно увеличивается. По прогнозам, в 2035 г. в нашей стране ожирением будет страдать 32% населения [4]. Результаты современных исследований подчеркивают важную роль ожирения и избыточной массы тела при ОА, в частности при поражении коленных суставов (КС). С одной стороны, большой объем жировой массы повышает механическую нагрузку на суставы и способствует чрезмерной активации механорецепторов, приводя к усилению воспалительного процесса, а с другой — жировая ткань является самостоятельным эндокринным органом, продуцирующим большое количество провоспалительных факторов (цитокины, адипокины, матриксные металлопротеиназы, агрегганы, жирные кислоты и активные формы кислорода), негативно влияющих на все ткани суставов, поддерживая низкоинтенсивное «метавоспаление», которое увеличивает риск развития и прогрессирования ОА [5, 6]. При ожирении ОА протекает в более тяжелой форме, характеризуется выра-

женной болью в КС и сопровождается развитием синовита и воспалительных изменений в периапартулярных мягких тканях, что значительно затрудняет лечение [7–9]. Так, в исследовании В. Raud и соавт. [10], включавшем 391 пациента с ОА КС (57% из них имели избыточную массу тела, 28,4% — ожирение I стадии и 14,6% — ожирение II или III стадии), была выявлена прямая статистически значимая корреляция ($p < 0,05$) между индексом массы тела (ИМТ) и интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Кроме того, известно, что у пациентов с ожирением менее эффективны стандартные стратегии лечения боли [11].

Боль при ОА многофакторна и сложна, различается по продолжительности, типу возникновения и ритму. Долгое время такая боль считалась ноцицептивной вследствие повреждения тканей и развития воспаления за счет активации сигнальных путей и продукции цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6, фактора некроза опухоли α , фактора роста нервов и др. Кроме того, продукты клеточного распада (белки теплового шока, протеолитические ферменты и др.) оказывают прямое воздействие на периферические рецепторы боли, вызывая их сенситизацию. За последние годы накоплены данные, отражающие и другие механизмы развития боли при ОА. Так, длительная интенсивная активация ноцицепторов может приводить к невростатическим процессам в клетках (стойкая деполяризация мембран нейронов, гиперпродукция нейромедиаторов и провоспалительных цитокинов и т. д.) и формированию феномена центральной сенситизации, основными проявлениями которого являются аллодиния и гипералгезия [12–16]. Кроме того, боль — субъективное ощущение, которое во многом формируется под влиянием психологических (настроение, депрессия, катастрофизация, не-

гитивные поведенческие реакции и др.) и демографических (возраст, пол и др.) особенностей больного, его убеждений и ценностей, условий окружающей и социальной среды, образа жизни, физического благополучия, биологических и медицинских факторов. Соответственно, для эффективного контроля боли при ОА необходимы мультимодальный подход и воздействие на все основные звенья патогенеза заболевания.

По современным представлениям, главное направление лечения таких пациентов — снижение интенсивности боли [17]. Основными фармакологическими средствами, которые характеризуются быстрым и эффективным анальгетическим действием, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Как правило, у пациентов с ОА имеется большое число коморбидных заболеваний и использование пероральных и парентеральных НПВП у них существенно ограничено из-за развития неблагоприятных реакций (НР) со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и почек. В соответствии с клиническими рекомендациями такие формы НПВП должны назначаться при умеренной или высокой интенсивности боли (>40 мм по ВАШ) в минимальных эффективных дозах с учетом сопутствующих заболеваний. Таким образом, повышение безопасности терапии без снижения ее эффективности имеет решающее значение для улучшения ведения больных ОА.

В настоящее время накоплены данные об эффективности локальных форм НПВП. Использование аппликаций НПВП также является неотъемлемой частью лечебного алгоритма при ОА КС. НПВП для местного применения сопоставимы по анальгетической и противовоспалительной эффективности с пероральными НПВП, но имеют гораздо лучший профиль безопасности благодаря более низкой системной абсорбции [18]. Локальная терапия НПВП при ОА КС рекомендована ведущими международными профессиональными обществами по изучению ОА, а также входит в клинические рекомендации Минздрава России [19, 20].

В литературе представлены убедительные доказательства эффективности локальной терапии НПВП у пациентов с ОА КС. Клиническая эффективность местных форм НПВП при ОА продемонстрирована в метаанализе С. Zeng и соавт. [21]. Авторы проанализировали 43 публикации, включающие 36 рандомизированных клинических (РКИ; $n=7900$) и 7 наблюдательных исследований ($n=218\,074$). Было показано, что местные формы НПВП обладают значимым анальгетическим эффектом (стандартизованная разность средних, $СРС=-0,30$; 95% доверительный интервал, ДИ от $-0,40$ до $-0,20$) и способствуют улучшению функции сустава ($СРС=-0,35$; 95% ДИ от $-0,45$ до $-0,24$) по сравнению с плацебо. Аналогичные данные были получены и в более позднем сетевом метаанализе 122 РКИ ($n=47\,113$), вошедших в международные базы данных до 2021 г. [22]. Как показали результаты анализа, локальная терапия НПВП не только оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие, но и значимо превосходит ацетаминофен по влиянию на функцию КС ($СРС=-0,29$; 95% ДИ от $-0,52$ до $-0,06$; $p<0,05$). Кроме того, в этой работе были получены данные о сопоставимой эффективности локальных и пероральных форм НПВП. Эти выводы были подтверждены в опубликованном недавно сетевом метаанализе, в котором сравнивалось действие местных и пероральных форм НПВП у пациентов с ОА КС. В анализ было отобрано 8 высококачественных РКИ, включающих данные 2096 па-

циентов с ОА, 1083 из которых назначали терапию локальными и 1103 — пероральными НПВП. У всех пациентов наблюдался значимый анальгетический эффект, причем разницы в величине противоболевого действия локальных и пероральных форм не обнаружено [23].

Идентичные результаты представлены в работе отечественных авторов, которая была проведена в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) под руководством профессора Л.И. Алексеевой. У пациентов с ОА КС после 2 нед лечения локальными формами диклофенака и теноксикама был достигнут значимый анальгетический эффект. При этом наиболее выраженное и быстрое анальгетическое действие отмечалось на фоне терапии препаратом Артоксан® гель 1% [24].

Исследование эффективности локальной терапии НПВП при ОА является актуальной темой современной ревматологии, а определение предикторов недостаточного ответа — ключевой шаг к разработке персонализированных подходов к лечению ОА. В частности, в 2020 г. опубликован метаанализ 15 РКИ, в котором показано, что значимое обезболивающее действие локальных НПВП чаще наблюдалось у женщин ($p<0,05$) и у пациентов с большей исходной тяжестью боли ($p<0,001$). В этой работе проанализированы предикторы неэффективности терапии. Такие показатели, как возраст, ИМТ, синовит, продолжительность ОА и рентгенологическая стадия ОА, не влияли на результаты лечения [25].

Цель настоящего исследования — дополнительный анализ анальгетического действия, а также выявление предикторов плохого ответа на локальную терапию НПВП в проспективном сравнительном РКИ эффективности и безопасности препарата Артоксан® гель 1% по сравнению с препаратом Диклофенак гель 1% у пациентов с ОА КС. Основные результаты данной работы были представлены ранее [24].

Материал и методы. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, директивами ICH-GCP и требованиями ФЗ №61 «Об организации мероприятий по лекарственным средствам» 2010 г.

В проспективное сравнительное рандомизированное исследование включено 60 пациентов с достоверным диагнозом ОА КС, соответствовавшим критериям ACR (American College of Rheumatology,), II–III рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence, которые амбулаторно наблюдались в НИИР им. В.А. Насоновой. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Возраст больных составил 40–80 лет (в среднем — $62,50 \pm 8,04$ года), ИМТ — $24,90 \pm 4,67$ кг/м², медиана продолжительности заболевания — 5,7 [3; 15] года. У 80% пациентов выявлена II рентгенологическая стадия ОА КС и у 20% — III стадия. Среди больных преобладали женщины (91,7%).

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 40 до 80 лет; тибioфemorальный ОА КС, соответствующий критериям ACR; боль при ходьбе в анализируемом КС ≥ 40 мм по ВАШ; рентгенологические признаки ОА КС II или III стадии по Kellgren–Lawrence; пациенты, соблюдающие указания врача; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: повышенная чувствительность к компонентам препарата; боль при ходьбе в анализируемом суставе <40 мм по ВАШ; рентгенологические изменения КС,

указывающие на I или IV стадию по Kellgren—Lawrence; прием пероральных и парентеральных симптоматических средств замедленного действия (хондроитина сульфат, глюкозамин, диациerein, неомыляемые соединения масла авокадо и соевых бобов и др.) менее чем за 3 мес до начала исследования; применение топических форм НПВП в течение последних 2 нед, системных НПВП за 5 сут до скрининга; внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 нед до начала исследования; вторичный ОА, связанный с инфекционным артритом, другими воспалительными заболеваниями суставов, пирофосфатной артропатией, болезнью Педжета, внутрисуставными переломами, охроноз, акромегалия, гемохроматоз, болезнь Вильсона—Коновалова, первичный хондроматоз; хирургическое лечение указанного сустава в анамнезе; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, угрожающие жизни больного или ухудшающие прогноз основного заболевания, а также делающие невозможным проведение клинического исследования); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек; психические заболевания, сведения о злоупотреблении наркотическими/лекарственными препаратами и/или алкоголизме; одновременное участие в клиническом испытании других лекарственных средств; плохое общее состояние или другие причины, по которым пациенту будет трудно совершать регулярные визиты в исследовательский центр; лечение глюкокортикоидами в течение последних 2 мес; беременность, период лактации; полное или неполное сочетание бронхальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в том числе в анамнезе).

В соответствии со схемой рандомизации пациенты были распределены в две группы. В 1-й группе (n=30) проводилась локальная терапия 1% гелем Артоксан 2 раза в день на область целевого КС в течение 14 дней. Пациентам 2-й группы (n=30) был назначен препарат сравнения — 1% гель Диклофенак с аналогичной схемой применения.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным параметрам: возрасту, ИМТ, длительности заболевания и клиническим признакам ОА. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил $63,2 \pm 7,7$ года, во 2-й группе — $61,8 \pm 8,5$ года ($p=0,5$); ИМТ — $24,9,0 \pm 4,1$ и $25,0 \pm 5,2$ кг/м² ($p=0,9$); боль по ВАШ в целевом КС — $60,1 \pm 11,7$ и $57,3 \pm 11,4$ мм ($p=0,3$), медиана длительности заболевания — 8,5 [3; 17] и 6,5 [3; 10] года соответственно ($p=0,22$). Распределение пациентов представлено на рис. 1.

Длительность исследования составила 2 нед. Всего было запланировано три визита в исследовательский центр. Визиты скрининга (B0) и начала терапии (B1) могли совпадать и проходить в один день, визиты 2 (B2) и 3 (B3) проводили через 7 и 14 дней после начала терапии соответственно.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов с ОА наиболее часто определялись патология сердечно-сосудистой системы, ожирение и метаболический синдром (МС; рис. 2).

Эффективность препаратов оценивалась по динамике боли в целевом КС по ВАШ, индексу WOMAC, частоте снижения интенсивности боли по ВАШ на $\geq 50\%$ и ее уменьшения до <40 мм по ВАШ.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 12.0 (Statsoft Inc., США). Нормальность распределения

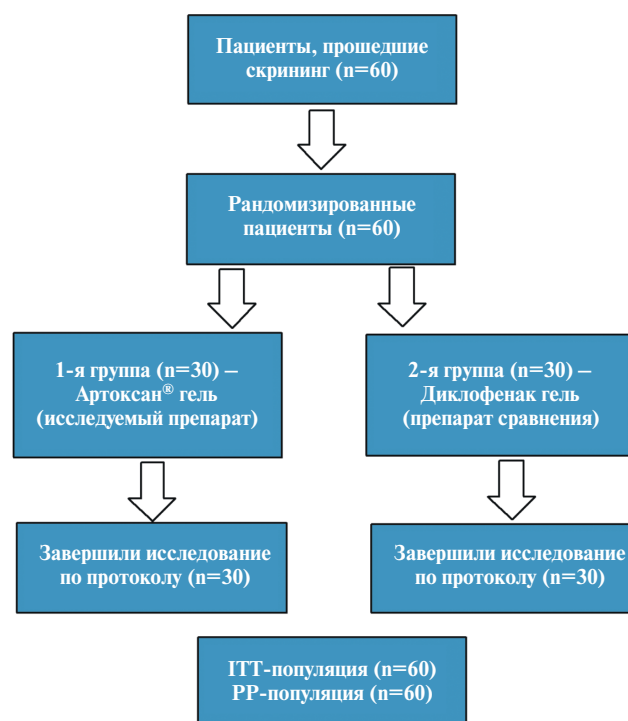


Рис. 1. Распределение пациентов
Fig. 1. Distribution of patients

показателей оценивалась с помощью критерия Шапиро—Уилкса. Для количественных величин с применением методов описательной статистики рассчитывались следующие показатели: среднее, стандартное отклонение, ошибка среднего, 95% ДИ, медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]), для бинарных — частотные характеристики. Использовались параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Манна—Уитни, χ^2) критерии. Для сравнения показателя в динамике проводился анализ one way ANOVA. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все включенные в исследование больные завершили участие в нем в соответствии с протоколом и составили PP-популяцию (по протоколу, Per Protocol — пациенты, полностью закончившие исследование без существенных отклонений от протокола).

Результаты исследования показали, что в обеих группах уже через 1 нед после начала лечения отмечалось значимое уменьшение интенсивности боли в целевом КС при ходьбе. Значимый анальгетический эффект локальной противовоспалительной терапии в двух группах сохранялся в течение всего лечебного периода (14 дней). Так, в 1-й группе через 7 дней (B2) после начала терапии 1% гелем Артоксан интенсивность боли по ВАШ в КС снизилась на 23,2% ($p < 0,0001$) по сравнению с исходными показателями, во 2-й группе (1% гель Диклофенак) — на 19,2% ($p=0,0008$). На момент B3, через 14 дней после начала терапии, в 1-й группе отмечено значимое снижение боли по ВАШ на 32,5% ($p < 0,0001$), во 2-й группе — на 28% ($p < 0,0001$) по сравнению с исходными показателями. Динамика боли по ВАШ в целевом КС в двух группах на фоне локальной терапии НПВП представлена на рис. 3.

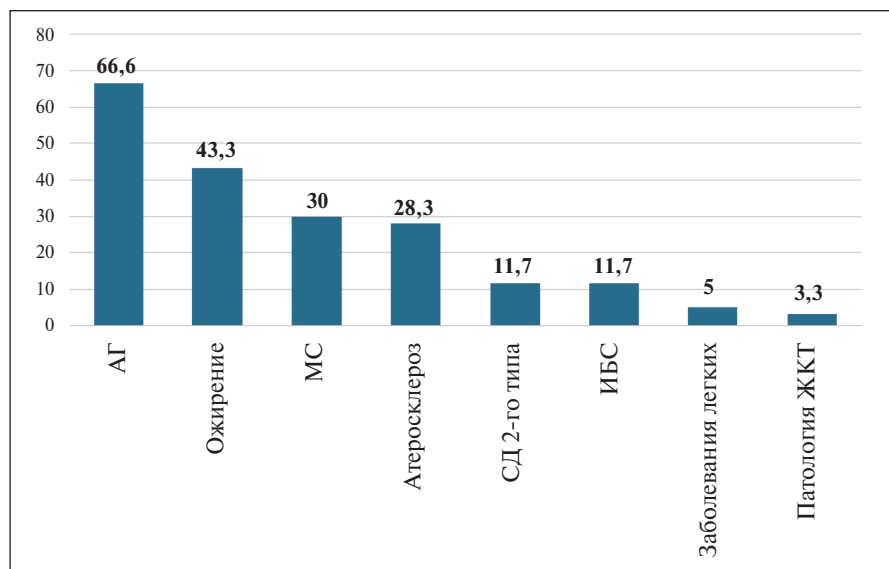


Рис. 2. Коморбидные заболевания у пациентов, %.

АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Fig. 2. Comorbidities in patients, %.

АГ – arterial hypertension; СД – diabetes mellitus; ИБС – ischemic heart disease; ЖКТ – gastrointestinal tract

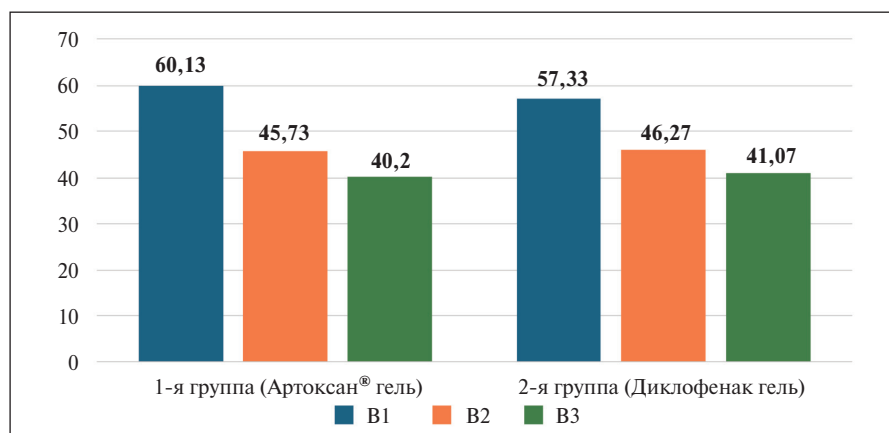


Рис. 3. Динамика боли по ВАШ в КС при ходьбе на фоне локальной терапии, мм
Fig. 3. Dynamics of knee pain during walking according to VAS against the background of local therapy, mm

Мы проанализировали анальгетическое действие двух топических НПВП по величине эффекта через 7 и 14 дней терапии. В 1-й группе на фоне локальной терапии 1% гелем Артоксан значимое снижение боли в целевом КС >50% по ВАШ было зарегистрировано у 13,3% больных к В2 (через 7 дней терапии) и у 23,3% – к В3 (через 14 дней терапии), $p=0,25$. Во 2-й группе уменьшение боли по ВАШ >50% после 7 дней терапии (В2) определялось также у 13,3% пациентов, а после 2-недельного курса лечения – у 26,7% ($p=0,17$).

Важным показателем является снижение интенсивности боли в КС до <40 мм по ВАШ. Так, в 1-й группе оно отмечалось у 43,3% больных на момент В2 и у 63,3% после 14 дней терапии ($p=0,09$). Во 2-й группе через 7 дней лечения 43,3% пациентов также указали на уменьшение боли до <40 мм по ВАШ в анализируемом КС, а через 14 дней данный

результат выявлен в 56,7% случаев ($p=0,22$).

Несмотря на незначимые внутригрупповые различия, отмечалась тенденция к большей частоте уменьшения боли до <40 мм по ВАШ у пациентов 1-й группы, которым проводилась локальная терапия 1% гелем Артоксан. Более чем у половины участников исследования ($n=36$, 60%) после 2 нед локальной терапии выявлено снижение боли в КС до <40 мм по ВАШ.

Мы также провели сравнительный анализ пациентов, которые на фоне терапии отметили данный эффект, и больных, у которых таких результатов добиться не удалось (см. таблицу). Так, пациенты, у которых боль не уменьшилась до <40 мм по ВАШ, имели более высокую массу тела ($p=0,013$) и, соответственно, больший ИМТ ($p=0,027$). Необходимо подчеркнуть, что исходно у пациентов, у которых не достигнуто снижения боли до <40 мм по ВАШ, определялась большая интенсивность боли в КС (ВАШ, WOMAC). В корреляционном анализе по Спирмену были подтверждены обратные взаимосвязи между отсутствием снижения боли до <40 мм по ВАШ и высоким ИМТ ($r=-0,28$; $p=0,029$).

Таким образом, результаты настоящей работы демонстрируют значимый анальгетический эффект локальных НПВП при ОА КС. Большинство пациентов отметили снижение боли до <40 мм по ВАШ по сравнению с исходными показателями после 2 нед лечения локальными НПВП. Наблюдалась тенденция к большей частоте такого улучшения у больных, которым проводилась локальная терапия 1% гелем Артоксан. Сравнение с пациентами, у которых не достигнут такой анальгетический эффект, показало, что при высоких значениях массы тела, ИМТ

и боли значимо чаще наблюдается недостаточный ответ на локальную терапию НПВП.

Обсуждение. Анальгетическая активность локальной терапии НПВП продемонстрирована в широкомасштабных работах, что позволило провести статистический анализ современных систематических обзоров и РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности данных средств, и разработать рекомендации. В 2023 г. группой китайских экспертов впервые опубликованы междисциплинарные рекомендации по рациональному использованию местных НПВП при скелетно-мышечной боли. Локальное лечение НПВП в качестве монотерапии показано при хронической скелетно-мышечной боли, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями, получающих сопутствующую терапию, что актуально и при ОА. Кроме того, было сформу-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Сравнительная характеристика пациентов, достигших и не достигших снижения боли до <40 мм по ВАШ в целевом КС после 14 дней терапии
Comparative characteristics of patients who did and did not achieve a reduction in pain to <40 mm according to VAS in the target knee after 14 days of therapy

Показатель	Пациенты (n=24), не достигшие снижения боли <40 мм по ВАШ	Пациенты (n=36), достигшие снижения боли <40 мм по ВАШ	p
Возраст, годы, M±SD	61,46±8,99	63,19±7,39	0,417
Масса тела, кг, M±SD	87,04±15,37	77,05±14,29	0,013
ИМТ, кг/м ² , M±SD	32,84±5,89	29,41±5,65	0,027
Длительность ОА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [3,0; 16,5]	6,5 [3,5; 11,0]	0,45
Рентгенологическая стадия ОА, n (%):			
II	18 (75,0)	30 (83,3)	0,32
III	6 (25,0)	6 (16,7)	0,32
Боль по ВАШ (B1), мм, M±SD	64,87±10,18	54,64±10,67	<0,001
Боль по WOMAC (B1), мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	265,0 [219,0; 294,0]	124,5 [76,5; 170,5]	<0,001
≥2 сопутствующих заболевания, n (%)	16 (66,7)	24 (66,7)	0,27

лировано заключение в отношении применения формы локального препарата. Эксперты не дают четкой рекомендации, касающейся выбора определенной формы локального НПВП, поэтому следует основываться на индивидуальных предпочтениях врача и/или пациента, наличии сопутствующих заболеваний и проводимой терапии [26]. Но опубликован ряд обзоров, которые продемонстрировали лучший профиль активности формы НПВП в виде геля [27–29]. Так, среди различных местных форм гель диклофенака имел самый высокий показатель успешности лечения (отношение рисков, ОР 3,84; 95% ДИ 2,68–5,50; $p<0,00001$). Терапевтическая эффективность геля (ОР 2,66; 95% ДИ 1,69–4,21; $p<0,0001$) и пластыря (ОР 2,13; 95% ДИ 1,70–2,68; $p<0,00001$) с ибупрофеном оказалась более выраженной, чем крема (ОР 1,28; 95% ДИ 1,03–1,59; $p=0,03$). Такие же особенности отмечались и для геля с кетопрофеном (ОР 2,19; 95% ДИ 1,74–2,75; $p<0,00001$).

Для понимания действия локального НПВП очень важна оценка его фармакокинетических свойств. В ряде исследований показано, что после местного применения концентрации препарата в подкожном жировом слое, сухожилиях, мышцах и надкостнице в 2,05–6,61 раза выше, чем при пероральном приеме. Максимальная концентрация местного препарата в плазме (C_{max}) составляет <10%, а время достижения максимальной концентрации (T_{max}) в 10 раз больше по сравнению с таковым для пероральной лекарственной формы НПВП. Эти фармакокинетические свойства указывают на то, что местные НПВП имеют минимальную и медленную системную абсорбцию, и это является очень важным показателем при использовании у больных ОА [30, 31].

Из-за низкой системной абсорбции по сравнению с пероральными формами частота системных НР местных НПВП очень мала. НР в основном представлены раздражением кожи (покраснение, сыпь или зуд) в области нанесения. Эти НР быстро исчезают после отмены препарата. В целом местные НПВП безопаснее, чем пероральные [32].

Безопасность применения и доказанная эффективность локальных форм НПВП является одним из важных показателей для выбора терапии у больных ОА. В большом сетевом метаанализе (192 исследования, $n=102\,829$) B.R. da Costa и соавт. [33] проанализировали эффективность

и безопасность НПВП и других лекарственных средств при ОА. Было проведено сравнение 90 различных препаратов и их доз (68 НПВП, 19 опиоидов и 3 препарата ацетаминофена). Среди местных методов лечения диклофенак оказывал наибольшее влияние на боль и функциональный статус. Самая низкая доза местного препарата диклофенака (70–81 мг/сут) имела 92% вероятность минимального клинически значимого уменьшения боли с лучшим профилем безопасности, чем пероральный диклофенак. Но применение локальной формы диклофенака в дозе 140–160 мг/сут сопровождалось высоким риском развития НР (ОР 1,58; 95% ДИ 0,77–3,34). Кроме того, было показано, что среди наиболее часто применяемых НПВП, препараты из группы оксикамов и диклофенак были более эффективны и по профилю безопасности сопоставимы с ибупрофеном и напроксеном в их соответствующих максимальных рекомендуемых суточных дозах.

Безопасность НПВП во многом зависит от механизма действия препарата. И здесь необходимо отметить НПВП из группы оксикамов, в частности теноксикам – неселективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и ЦОГ2. От других представителей данной группы он отличается длительным периодом полувыведения (до 72 ч), а также низким системным клиренсом, что существенно снижает риск НР. Теноксикам обладает доказанной противовоспалительной активностью, способствует регрессу процессов апоптоза, уменьшению синтеза активных форм кислорода и оксида азота [34].

Результаты нашей более ранней работы, в которой сравнивались локальные формы теноксикама (Артоксан гель) и диклофенака, продемонстрировали эффективность местных НПВП при клинически манифестном ОА КС. Было установлено, что у пациентов, получавших гель Артоксан, отмечался более быстрый анальгетический эффект по сравнению с больными, использовавшими диклофенак: медиана времени до получения эффекта – 4 [2,5; 6,5] и 6 [4,0; 7,0] сут соответственно [24].

В настоящей работе была оценена величина анальгетического эффекта в двух группах, а также определены возможные факторы, ассоциирующиеся с менее благоприятными результатами лечения. У 63,3% пациентов, которым прово-

дилась терапия гелем Артоксан, снижение боли в целевом КС до уровня слабой/умеренной (<40 мм по ВАШ) зарегистрировано на 14-й день лечения. В группе геля Диклофенака аналогичный результат наблюдался у несколько меньшего количества пациентов — 56,7%. Выраженное снижение боли ($\geq 50\%$ по ВАШ) отмечено у 26,7% пациентов 1-й группы и у 23,3% 2-й группы. Мы также проанализировали пациентов, у которых зафиксирован недостаточный ответ на терапию локальными НПВП, т. е. не достигнуто уменьшения боли <40 мм по ВАШ. У них определялись значимо более высокие показатели боли, массы тела и ИМТ по сравнению с остальными участниками исследования, у которых терапия была эффективна. Эти две группы больных не различались по возрасту, длительности и тяжести ОА, а также имели сходное число сопутствующих заболеваний.

При недостаточной эффективности локальной терапии у пациентов с болью в целевом КС >40 мм по ВАШ и у больных с коморбидной патологией возможно использование комбинации системных и топических форм НПВП с одним действующим веществом. Данный подход может способствовать более быстрому достижению анальгетического эф-

фекта, снижению длительности применения противовоспалительных препаратов и уменьшению частоты класс-специфических НР.

Заключение. Результаты нашей работы еще раз подчеркивают анальгетическую активность топических форм НПВП при ОА. Оба препарата (Артоксан гель и Диклофенак гель) продемонстрировали статистически значимый обезболивающий эффект после 2-недельного курса лечения. Вместе с тем у большинства пациентов (63,3%) на фоне локальной терапии гелем с теноксикамом отмечено снижение боли до <40 мм по ВАШ. Учитывая полученные нами данные, а также результаты последних обзоров, посвященных безопасности топических форм НПВП, представляется целесообразным использование в лечении пациентов с ОА геля Артоксан.

Одним из факторов, который может влиять на эффективность локальной терапии НПВП, является высокий ИМТ. В связи с этим пациентам с избыточной массой тела и ожирением рекомендовано снижение массы тела, что, возможно, будет способствовать повышению эффективности терапии и уменьшению клинических проявлений ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ. Современные подходы к ведению больных остеоартритом в реальной клинической практике. Клиническая медицина. 2023;(2-3):141-146. [Lila AM, Alekseeva LI. Modern approaches to the management of osteoarthritis patients in real clinical practice. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;(2-3):141-146. (In Russ.)].
2. 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.
3. He Y, Li Z, Alexander PG, et al. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology (Basel)*. 2020 Jul 29;9(8):194. doi: 10.3390/biology9080194.
4. https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf
5. Shumnalieva R, Kotov G, Monov S. Obesity-Related Knee Osteoarthritis—Current Concepts. *Life (Basel)*. 2023 Jul 28;13(8):1650. doi: 10.3390/life13081650.
6. Таскина ЕА, Алексе́ева ЛИ, Каше́варова НГ и др. Взаимосвязь гиперхолестеринемии и остеоартрита (предварительные результаты). Терапевтический архив. 2024;96(5):471-478. [Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. The relationship between hypercholesterolemia and osteoarthritis (preliminary results). *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(5):471-478. (In Russ.)].
7. Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Каше́варова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
8. 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.
9. Таскина ЕА, Алексе́ева ЛИ, Каше́варова 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 revmatologiya*. 2022;60(3):306-313. (In Russ.)].
10. Raud B, Gay C, Guiguet-Auclair C, et al. Level of obesity is directly associated with the clinical and functional consequences of knee osteoarthritis. *Sci Rep*. 2020 Feb 27;10(1):3601. doi: 10.1038/s41598-020-60587-1.
11. Binivignat M, Sellam J, Berenbaum F, Felson DT. The role of obesity and adipose tissue dysfunction in osteoarthritis pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 Sep;20(9):565-584. doi: 10.1038/s41584-024-01143-3. Epub 2024 Aug 7.
12. Wood MJ, Miller RE, Malfait AM. The Genesis of Pain in Osteoarthritis: Inflammation as a Mediator of Osteoarthritis Pain. *Clin Geriatr Med*. 2022 May;38(2):221-238. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.013.
13. Yu H, Huang T, Lu WW, et al. Osteoarthritis Pain. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 22;23(9):4642. doi: 10.3390/ijms23094642.
14. Таскина ЕА, Алексе́ева ЛИ. Боль при остеоартрозе: взаимосвязь между структурными изменениями и центральными механизмами боли. Эффективная фармакотерапия. 2016;(36):14-19. [Taskina EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis pain: the relationship between structural changes and central pain mechanisms. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;(36):14-19. (In Russ.)].
15. McDougall JJ. Osteoarthritis is a neurological disease — an hypothesis. *Osteoarthr Cartil Open*. 2019 Nov 1;1(1-2):100005. doi: 10.1016/j.ocarto.2019.100005.
16. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197-209. [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted basic anti-inflammatory drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):197-209. (In Russ.)].
17. Groenewald CB, Murray CB, Battaglia M, et al. Prevalence of Pain Management Techniques Among Adults With Chronic Pain in the United States, 2019. *JAMA Netw Open*. 2022 Feb 1;5(2):e2146697. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46697.

18. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таски́на ЕА, Каше́варова НГ. Современный алгоритм лечения остеоартрита. *Терапия*. 2022;(2): 65-76.
[Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. A modern algorithm for the treatment of osteoarthritis. *Terapiya*. 2022;(2): 65-76. (In Russ.)].
19. Gibbs AJ, Gray B, Wallis JA, et al. Recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: A systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023 Oct;31(10):1280-1292. doi: 10.1016/j.joca.2023.05.015. Epub 2023 Jun 30. http://disuria.ru/_id/10/1085_kr21M17MZ.pdf
21. Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018 May;52(10):642-650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
22. Zeng C, Doherty M, Persson MSM, et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Sep;29(9):1242-1251. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.004. Epub 2021 Jun 24.
23. Wang Y, Fan M, Wang H, et al. Relative safety and efficacy of topical and oral NSAIDs in the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 9;101(36):e30354. doi: 10.1097/MD.00000000000030354.
24. Каше́варова НГ, Таски́на ЕА, Стре́бкова ЕА и др. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности топических форм теносикама и диклофенака у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*. 2023;17(3):51-59.
[Kashevarova NG, Taskina EA, Strebkova EA, et al. A prospective comparative randomized trial of the efficacy and safety of topical tenoxicam and diclofenac in knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):51-59. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-51-59
25. Persson MSM, Stocks J, Varadi G, et al. Predicting response to topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2207-2216. doi: 10.1093/rheumatology/keaa113.
26. Shi C, Ye Z, Shao Z, et al. Multidisciplinary Guidelines for the Rational Use of Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Musculoskeletal Pain (2022). *J Clin Med*. 2023 Feb 15;12(4):1544. doi: 10.3390/jcm12041544.
27. Derry S, Moore RA, Gaskell H, et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 11;2015(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub3.
28. Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22;4(4):CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
29. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – An overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 12;5(5):CD008609. doi: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
30. Taburet AM, Singlas E, Glass RC, et al. Pharmacokinetic comparison of oral and local action transcutaneous flurbiprofen in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther*. 1995 Apr;20(2):101-7. doi: 10.1111/j.1365-2710.1995.tb00636.x.
31. Kienzler JL, Gold M, Nollevaux F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010 Jan;50(1):50-61. doi: 10.1177/0091270009336234. Epub 2009 Oct 19.
32. Barkin RL. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome. *Am J Ther*. 2015 Sep-Oct;22(5):388-407. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182459abd..
33. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: Network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
34. Пути́лина МВ, Тепло́ва НВ. Возможности индивидуального подхода к выбору нестероидного противовоспалительного препарата для коморбидного пациента с учетом клинико-фармакологических характеристик препарата на примере класса оксикамов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):36-41.
[Putilina MV, Teplova NV. The possibilities of an individual approach to the choice of a non-steroidal anti-inflammatory drug for a comorbid patient, taking into account the clinical and pharmacological characteristics of the drug on the example of the oxicam class. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(7):36-41. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.08.2024/22.09.2024/25.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме №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 created as part of the state assignment on topic №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.

Стре́бкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>
Таски́на Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>
Каше́варова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>
Ша́рапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>

Саву́шкина Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-8562-6077>
Коро́ткова Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>
Алексе́ева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
Ли́ла А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Применение ритуксимаба при сочетании иммуновоспалительных ревматических заболеваний с болезнью Грейвса (аутоиммунным полигландулярным синдромом взрослых): описание случаев и обзор литературы

Паневин Т.С.^{1,2}, Зоткин Е.Г.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск
¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Ритуксимаб (РТМ) — химерное (мышинное и человеческое) моноклональное антитело к В-лимфоцитам (CD20). РТМ широко применяется в гематологии при лимфопролиферативных заболеваниях, а в ревматологии — при ревматоидном артрите, болезни Шегрена, некоторых видах васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани. Введение РТМ сопровождается В-клеточной деплецией за счет регулирования апоптоза и цитотоксического эффекта, опосредованного комплемент-зависимыми и антителозависимыми механизмами. Учитывая патогенез аутоиммунного повреждения при болезни Грейвса (БГ), аутоиммунном заболевании щитовидной железы, сопровождающемся тиреотоксикозом, применение РТМ может быть эффективным при данной патологии. Представлено описание 3 больных с сочетанием диффузного токсического зоба и ревматической патологии, по поводу которой проводилась терапия РТМ, при этом наблюдались разные исходы БГ.

Ключевые слова: ритуксимаб; болезнь Грейвса; диффузный токсический зоб; системная красная волчанка; системная склеродермия; микроскопический полиангиит.

Контакты: Тарас Сергеевич Паневин; tarasel@list.ru

Для ссылки: Паневин ТС, Зоткин ЕГ. Применение ритуксимаба при сочетании иммуновоспалительных ревматических заболеваний с болезнью Грейвса (аутоиммунным полигландулярным синдромом взрослых): описание случаев и обзор литературы. Современная ревматология. 2024;18(5):103–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-103-106

Use of rituximab in the of immunoinflammatory rheumatic diseases combined with Graves' disease (autoimmune polyglandular syndrome in adults): case report and literature review

Panevin T.S.^{1,2}, Zotkin E.G.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²35, Muravyov-Amurskogo Street, Khabarovsk 680000, Russia

Rituximab (RTM) is a chimeric (murine and human) monoclonal antibody against B-lymphocytes (CD20). RTM is widely used in hematology for lymphoproliferative diseases and in rheumatology for rheumatoid arthritis, Sjögren's disease, some types of vasculitis and systemic connective tissue diseases. The administration of RTM is associated with a depletion of B-cells mediated by the regulation of apoptosis and cytotoxic effects via complement-dependent and antibody-dependent mechanisms. Considering the pathogenesis of autoimmune damage in Graves' disease (GD), an autoimmune thyroid disease associated with thyrotoxicosis, the use of RTM could be effective in this pathology.

We present three patients with a combination of diffuse toxic goiter and rheumatic pathology treated with RTM; different outcomes of GD were observed.

Keywords: rituximab; Graves' disease; diffuse toxic goiter; systemic lupus erythematosus; systemic scleroderma; microscopic polyangiitis.

Contact: Taras Sergeyevich Panevin; tarasel@list.ru

For reference: Panevin TS, Zotkin EG. Use of rituximab in the of immunoinflammatory rheumatic diseases combined with Graves' disease (autoimmune polyglandular syndrome in adults): case report and literature review. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(5):103–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-103-106

Болезнь Грейвса (БГ), или диффузный токсический зоб, — аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (анти-рТТГ), клинически проявляющееся поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза

в сочетании с экстращитовидной патологией (эндокринная офтальмопатия — ЭОП, — претибиальная микседема, артропатия) [1]. Основные симптомы БГ включают эмоциональную лабильность, тахикардию, тремор кистей, снижение массы тела и др. Отсутствие адекватного лечения может приводить

к устойчивому нарушению ритма сердца с развитием фибрилляции предсердий, а также тиреотоксического поражения печени. Лечение БГ предусматривает назначение анти тиреоидных препаратов с целью достижения стабильного эутиреоза на срок не менее 2 лет с последующей пробной отменой для оценки устойчивости ремиссии. При этом иммуносупрессивная терапия для подавления аутоиммунного процесса при БГ в отсутствие ЭОП не назначается.

Ритуксимаб (РТМ) представляет собой химерное (мышинное и человеческое) моноклональное антитело к В-лимфоцитам (CD20) и широко применяется в гематологии для лечения лимфопролиферативных заболеваний. В ревматологии РТМ используется для лечения ревматоидного артрита, болезни Шегрена, некоторых видов васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани [2]. Введение РТМ сопровождается В-клеточной деплецией за счет регулирования апоптоза и цитотоксического эффекта, опосредованного комплимент-зависимыми и антителозависимыми механизмами [3]. Учитывая патогенез аутоиммунного повреждения при БГ, аутоиммунном заболевании ЩЖ, сопровождающемся тиреотоксикозом, применение РТМ может быть эффективным при данной патологии [4].

В 2003 г. в связи с возможным вовлечением В-лимфоцитов в патогенез ЭОП впервые было предложено применение РТМ для лечения активной фазы среднетяжелого и тяжелого течения заболевания [5].

Отмечено нередкое сочетание аутоиммунного поражения ЩЖ с другими аутоиммунными заболеваниями, и наоборот, при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях часто встречается патология ЩЖ. Учитывая это, был предложен термин «аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых 3d типа», или «множественный аутоиммунный синдром» [6, 7]. Важно подчеркнуть, что РТМ не зарегистрирован для лечения БГ и назначается исключительно вне клинических показаний (off-label).

В настоящей публикации представлено описание 3 пациенток с диффузным токсическим зобом без ЭОП, которым проводилась терапия РТМ по поводу ревматического заболевания с разным влиянием на БГ. Все они дали согласие на публикацию обезличенных сведений из историй болезней.

В Российской Федерации РТМ зарегистрирован для лечения следующих ревматических заболеваний: ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит. В 2 из 3 представленных случаев терапия РТМ при системной красной волчанке (СКВ) и системной склеродермии в сочетании с синдромом Шегрена применялась после проведения консилиума и врачебно-экспертной комиссии по назначению генно-инженерных биологических препаратов.

Клинический случай №1

Пациентка А., 28 лет, с диагнозом микроскопического полиангиита, установленным 6 лет назад, около 5 лет получала терапию РТМ по 1000 мг 2 раза в год с достижением устойчивой ремиссии. Одновременно с выявлением ревматического заболевания был обнаружен диффузный токсический зоб с максимальным объемом ЩЖ 43 мл (норма у женщин — до 18 мл) и уровнем анти-рТТГ до 17 Ед/л (норма — 0–1 Ед/л). После установления диагноза была назначена терапия тиамазолом 30 мг/сут с постепенным снижением дозы до 5 мг/сут и последующей полной отменой через 1,5 года, отмечалась устойчивая

ремиссия. Через 2 года после прекращения лечения тиамазолом плановое введение РТМ не проводилось. На этом фоне зарегистрирован рецидив тиреотоксикоза, что проявлялось снижением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 0,001 МЕ/л (норма — 0,4–4,0 МЕ/л). Возобновлена терапия тиамазолом, а также выполнено плановое введение РТМ 1000 мг в рамках лечения микроскопического полиангиита. При динамическом обследовании через 3 мес наблюдалась нормализация уровня ТТГ, а также свободных Т3 и Т4, и терапия тиамазолом была полностью отменена. При динамическом обследовании через 6 мес сохранялась устойчивая ремиссия БГ.

Клинический случай №2

Пациентка К., 31 года, обратилась в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с жалобами на выпадение волос, появление экзантемы на коже лица по типу «бабочки», снижение массы тела, тахикардию. Около 3 лет назад был установлен диагноз СКВ и назначена терапия преднизолоном до 30 мг/сут, прием которого пациентка в последующем самостоятельно прекратила. Полтора года назад установлен диагноз БГ, инициирована терапия тиамазолом с последующей отменой через 1 год, что привело к рецидиву тиреотоксикоза. Прием тиамазола был возобновлен, после чего развилось нежелательное лекарственное явление (экзантема) и препарат был заменен на пропилтиоурацил до 100 мг/сут без значимого эффекта. В связи с последующим выявлением лейкопении (количество лейкоцитов $1,6 \cdot 10^9/\text{л}$) препарат отменен. При повторном осмотре ревматологом подтвержден диагноз СКВ хронического течения, умеренной активности, с проявлениями в виде диффузной алопеции, синдрома Жакку, поражения кожи, слизистых оболочек, почек и гематологическими нарушениями. В связи с высокой активностью СКВ пациентка госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой, где была назначена терапия РТМ 1000 мг 2 раза с интервалом в 2 нед, преднизолоном 20 мг/сут. После нормализации числа лейкоцитов возобновлен прием пропилтиоурацила 200 мг/сут, наблюдалось купирование тиреотоксикоза. По данным УЗИ объем ЩЖ составил 44,8 мл, уровень анти-рТТГ — 31,0 МЕ/л. Через 3 мес на фоне нормализации уровня ТТГ, свободных Т3 и Т4 проведена попытка уменьшения дозы пропилтиоурацила до 100 мг/сут, что сопровождалось рецидивом тиреотоксикоза и снижением уровня ТТГ до 0,008 МЕ/л.

Клинический случай №3

Пациентка Д., 40 лет, с диагнозом системной склеродермии, лимитированной формы, хронического течения, с интерстициальным поражением легких и синдромом Шегрена, установленным 5 лет назад, с ранее диагностированной БГ, по поводу которой на протяжении 6 лет принимала тиамазол, обратилась на консультацию к эндокринологу в НИИР им. В.А. Насоновой. Около 2 лет назад для лечения системной склеродермии была начата терапия РТМ 1000 мг 1 раз в 6 мес. При лабораторном обследовании выявлен эутиреоз, объем ЩЖ — 14,8 мл, анти-рТТГ — 1,1 Ед/л, в связи с низким риском рецидива рекомендована отмена тиамазола. По данным контрольных анализов в динамике через 3 и 6 мес отмечено сохранение эутиреоидного статуса (выявлен нормальный уровень ТТГ, а также свободных Т3 и Т4).

Обсуждение. Впервые РТМ применен при диффузном токсическом зобе в 2006 г. [8]. В 2007 г. появились результаты первого исследования 20 пациентов, получавших по поводу

БГ тиреостатики (n=10) либо комбинацию тиреостатической терапии и РТМ. После 1 года наблюдения в группе комбинированного лечения достигли устойчивого эутиреоидного статуса 4 из 10 пациентов, в то время как в группе монотерапии — лишь 1 из 10 [9].

В другом исследовании, включавшем 13 больных, которых наблюдали в течение 27 мес, терапия РТМ в дозе 1000 мг при двукратном введении с интервалом в 2 нед сопровождалась достижением эутиреоидного статуса БГ у 69,2% пациентов [10].

Как показали результаты еще одного проспективного исследования 27 пациентов с БГ в возрасте 12–20 лет, после однократного введения РТМ в дозе 500 мг и последующего применения тиреостатиков также отмечен высокий показатель наступления ремиссии (48,1%) после 2 лет наблюдения при среднем общепопуляционном уровне достижения эутиреоза 20–30% [11].

Титр анти-рТТГ может использоваться в качестве одного из прогностических факторов достижения устойчивой ремиссии БГ, а также имеет положительную корреляцию с тяжестью ЭОП [12]. В одной из работ выявлено значимое снижение титра анти-рТТГ после введения РТМ у пациентов с БГ, что, однако, не привело к изменению активности или тяжести ЭОП [13]. В другом исследовании терапия БГ тиреостатиками в комбинации с РТМ способствовала более длительному поддержанию ремиссии по сравнению с монотерапией тиреостатиками, а клиническое улучшение не сопровождалось значимым снижением уровня анти-рТТГ. Более того, в обеих группах уменьшение титра анти-рТТГ было сопоставимым (в среднем на 15%) [14]. Вместе с тем не во всех исследованиях регистрировался подобный эффект [15, 16]. В метаанализе 12 исследований суммарно у 152 па-

циентов с ЭОП, которые получали терапию РТМ, установлено ограниченное влияние препарата на ЭОП, однако отмечалось значимое снижение титра анти-рТТГ после 6 и 12 мес наблюдения [17]. С учетом представленных противоречивых данных о влиянии РТМ на титр тиреостимулирующих антител, можно предположить, что их уровень не может быть использован для оценки эффективности лечения.

В настоящей публикации приведено описание 3 женщин с различными ревматическими заболеваниями и сопутствующей БГ, которым был назначен РТМ, однако течение БГ на фоне терапии этим препаратом было принципиально разным. В клиническом наблюдении №1 наиболее вероятно положительное влияние РТМ на БГ, учитывая изначально высокий риск неэффективности консервативной терапии в связи с выраженным увеличением ЩЖ и высоким титром антител, а также развитием рецидива при пропуске очередной инфузии этого препарата. В клиническом наблюдении №2 применение РТМ не позволило добиться ремиссии БГ. В клиническом наблюдении №3 сложно оценить непосредственное влияние РТМ на само заболевание, поскольку на момент последнего обследования пациентка уже имела нормальный объем ЩЖ и низкие титры анти-рТТГ, а течение диффузного токсического зоба в ряде случаев может сопровождаться достижением ремиссии через 2 года после начала лечения тиреостатиками.

Заключение. Представленные данные, безусловно, не могут являться основанием для самостоятельного назначения РТМ пациентам с БГ при отсутствии других заболеваний, требующих его применения. Перспективным может быть дальнейшее изучение течения БГ на большей когорте пациентов, имеющих иммуновоспалительное ревматическое заболевание, требующее назначения РТМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Трошина ЕА, Свириденко НЮ, Ванушко ВЭ и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014; 10(3):8-19.
2. [Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for thyrotoxicosis diagnosis and treatment. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2014;10(3): 8-19. (In Russ.)].
3. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant*. 2006 May;6(5 Pt 1): 859-66. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01288.x.
4. Eisenberg R, Looney RJ. The therapeutic potential of anti-CD20 "what do B-cells do?". *Clin Immunol*. 2005 Dec;117(3):207-13. doi: 10.1016/j.clim.2005.08.006. Epub 2005 Sep 19.
5. Паневин ТС, Зоткин ЕГ, Трошина ЕА, Лукина ГВ. Ритуксимаб в лечении болезни Грейвса и эндокринной офтальмопатии. Возможности и ограничения. Научно-практическая ревматология. 2023;61(5): 545-553.
6. [Panevin TS, Zotkin EG, Troshina EA, Lukina GV. Rituximab in the treatment of Graves' disease and endocrine ophthalmopathy. Opportunities and limitations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2023;61(5):545-553. (In Russ.)].
7. Hasselbalch HC. B-cell depletion with rituximab — a targeted therapy for Graves' disease and autoimmune thyroiditis. *Immunol Lett*. 2003 Jul 3;88(1):85-6. doi: 10.1016/s0165-2478(03)00032-4.
8. Паневин ТС, Зоткин ЕГ, Трошина ЕА. Аутоиммунный полиэндокринный синдром взрослых. Фокус на ревматологические аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2023;95(10):881-887.
9. [Panevin TS, Zotkin EG, Troshina EA. Autoimmune polyendocrine syndrome in adults. Focus on rheumatological aspects of the problem: A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023; 95(10):881-887. (In Russ.)].
10. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series. *Autoimmun Rev*. 2019 Mar;18(3):287-292. doi: 10.1016/j.autrev.2018.10.001. Epub 2019 Jan 11.
11. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedüs L. The rationale for B lymphocyte depletion in Graves' disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option. *Eur J Endocrinol*. 2006 May; 154(5):623-32. doi: 10.1530/eje.1.02140.
12. El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, et al. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May;92(5):1769-72. doi: 10.1210/jc.2006-2388. Epub 2007 Feb 6.
13. Heemstra KA, Toes RE, Sepers J, et al. Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol*. 2008 Nov; 159(5):609-15. doi: 10.1530/EJE-08-0084. Epub 2008 Jul 19.
14. Cheetham TD, Cole M, Abinun M, et al. Adjuvant Rituximab-Exploratory Trial in Young People With Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):743-754. doi: 10.1210/clinem/dgab763.
15. Jang SY, Shin DY, Lee EJ, et al. Correlation between TSH receptor antibody assays

and clinical manifestations of Graves' orbitopathy. *Yonsei Med J.* 2013 Jul;54(4):1033-9. doi: 10.3349/ymj.2013.54.4.1033.

13. Karasek D, Cibickova L, Karhanova M, et al. Clinical and immunological changes in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy treated with very low-dose rituximab. *Endokrynol Pol.* 2017;68(5):498-504. doi: 10.5603/EP.a2017.0040. Epub 2017 Jun 29.

14. Supronik J, Szelachowska M, Kretowski A,

Siewko K. Rituximab in the treatment of Graves' orbitopathy: latest updates and perspectives. *Endocr Connect.* 2022 Nov 25; 11(12):e220303. doi: 10.1530/EC-22-0303. Print 2022 Dec 1.

15. El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, et al. Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol.* 2009 Mar;130(3):252-8. doi: 10.1016/j.clim.2008.09.007. Epub 2008 Oct 28.

16. Vannucchi G, Campi I, Bonomi M, et al. Rituximab treatment in patients with active Graves' orbitopathy: effects on proinflammatory and humoral immune reactions. *Clin Exp Immunol.* 2010 Sep;161(3):436-43.

doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04191.x.

17. Chen J, Chen G, Sun H. Intravenous rituximab therapy for active Graves' ophthalmopathy: a meta-analysis. *Hormones (Athens).* 2021 Jun;20(2):279-286. doi: 10.1007/s42000-021-00282-6. Epub 2021 Mar 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.02.2024/16.06.2024/20.06.2024

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.

Представленные клинические случаи опубликованы с письменного согласия пациентов.

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

The presented clinical cases are published with the written consent of the patients.

Паневин Т.С. <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

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

Стероидсберегающая стратегия терапии васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

Егорова О.Н.¹, Тарасова Г.М.¹, Дацина А.В.¹, Исаева Б.Г.², Дильманова Д.С.²,
Исаева С.М.², Ли́ла А.М.^{1,3}

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

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы;

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

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Республика Казахстан, 050012, Алматы, ул. Толе би, 94;

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

Терапия васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), традиционно проводилась глюкокортикоидами (ГК) и иммунодепрессантами (ИД), что нередко провоцировало развитие инфекции, сахарного диабета и других нежелательных явлений (НЯ). Разработка стероидсберегающей стратегии с применением генно-инженерных биологических (ГИБП, в том числе ритуксимаба и др.) и синтетических таргетных (авакопан) препаратов радикально улучшила течение заболевания. В настоящее время появляется все больше фундаментальных и клинических исследований многочисленных ГИБП, которые эффективно уменьшают проявления НЯ, связанных с ГК и ИД. Стероидсберегающая стратегия терапии не только демонстрирует значительную эффективность, но и открывает новые перспективы лечения пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами.

Ключевые слова: васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; стероидсберегающая терапия; глюкокортикоиды; иммунодепрессанты; генно-инженерные биологические препараты; ритуксимаб; авакопан.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Тарасова ГМ, Дацина АВ, Исаева БГ, Дильманова ДС, Исаева СМ, Ли́ла АМ. Стероидсберегающая стратегия терапии васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Современная ревматология. 2024;18(5):107–115. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-107-115

Steroid-sparing strategy for the treatment of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies

Egorova O.N.¹, Tarasova G.M.¹, Datsina A.V.¹, Issayeva B.G.², Dilmanova D.S.²,
Issayeva S.M.², Lila A.M.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²94, Tole bi Street, Almaty 050012, Republic of Kazakhstan;

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

Glucocorticoids (GC) and immunosuppressants (IS) are traditional treatments for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), often resulting in the development of infections, diabetes mellitus and other adverse events (AEs). The development of a steroid-sparing strategy using biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs, including rituximab, etc.) and synthetic targeted drugs (avacopan) has radically improved the course of the disease. Currently, there are increasing number of basic and clinical trials of numerous bDMARDs that effectively reduce the number of AEs associated with GC and IS. The steroid-sparing therapeutic strategy not only shows considerable efficacy, but also opens up new perspectives for the treatment of patients with ANCA-associated systemic vasculitis.

Keywords: vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies; steroid-sparing therapy; glucocorticoids; immunosuppressants; genetically engineered biological drugs; rituximab; avacopan.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Tarasova GM, Datsina AV, Issaeva BG, Dilmanova DS, Issaeva SM, Lila AM. Steroid-sparing strategy for the treatment of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(5):107–115. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-107-115

Васкулит, опосредованный антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляет собой сложное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется воспалением и некрозом стенок мелких и средних кровеносных сосудов, что приводит к дезинтеграции тканей и дисфункции органов. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (ААВ) включают микроскопический полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). Протеиназа 3 (ПР3) и миелопероксидаза (МПО) — два основных антигена, которые обнаруживаются в цитоплазме нейтрофилов и взаимодействуют с АНЦА. ПР3-АНЦА обычно связаны с ГПА, тогда как МПО-АНЦА служит важным диагностическим маркером МПА [1]. Примерно у 30–40% больных ЭГПА присутствуют АНЦА [2].

Ежегодная заболеваемость ААВ составляет 1,2–2,0 случая на 100 тыс., а их распространенность — 4,6–18,4 случая на 100 тыс. [3]. Заболеваемость ГПА колеблется от 2 до 13 случаев на 1 млн в год с более высокими показателями в Северной Европе [4], в то время как для МПА она составляет от 1,25 до 18,2 случаев на 1 млн и достигает максимума в Японии и Южной Европе [5, 6]. Значимо реже диагностируется ЭГПА — от 0,9 до 4 случаев на 1 млн в год, при этом не наблюдается гендерных различий [6].

ААВ регистрируется в любом возрасте, но чаще выявляется в 40–60 лет, независимо от пола. ГПА встречается преимущественно у европеоидных мужчин, их средний возраст составляет 35–50 лет [4, 5]. Напротив, пациенты с МПА на момент диагностики заболевания почти на 10 лет старше, чем больные ГПА, мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой [5, 6].

ГПА и МПА характеризуются некротизирующим васкулитом, который может поражать практически любой

орган, но в основном страдают почки, легкие, верхние дыхательные пути, кожа, глаза и периферические нервы. Гранулематозное воспаление и многоядерные гигантские клетки являются ключевыми патологическими признаками заболеваний. Их появление обусловлено чрезмерной активацией циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов после связывания с АНЦА. Это приводит к некротическому васкулиту с воспалительными и ишемическими повреждениями, фиброзу ремоделированию тканей и нарушению функции пораженных органов. ЭГПА во многом отличается от других ААВ и проявляется бронхиальной астмой с поздним началом и риносинуситом, а также эозинофилией периферической крови и признаками васкулита. Патогенез ЭГПА изучен недостаточно, связан с пролиферацией и активацией эозинофильных гранулоцитов, опосредованной интерлейкином (ИЛ) 5 и ИЛ13 [4].

Индивидуальные терапевтические решения требуют оценки активности заболевания, ранее существовавшего и необратимого повреждения органов, риска рецидивов, а также общего прогноза и качества жизни. Принятый подход к терапии ААВ включает индукцию ремиссии, ее поддержание и мониторинг для своевременного выявления возможных рецидивов. Согласно рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и ERA-EDTA (European Renal Association — European Dialysis Transplantation Association), на первом этапе терапии у пациентов с органом или жизнеугрожающим развитием ГПА и МПА, как правило, применяется комбинация высоких доз глюкокортикоидов (ГК) с **циклофосфамидом** (ЦФ) и/или ритуксимабом (РТМ; табл. 1) [7, 8]. У пациентов с легким течением заболевания, не представляющим угрозы для жизни, может использоваться комбинация ГК с азатиоприном (АЗА) или микофенолата мофетилом (ММФ) либо метотрексатом (МТ; см. табл. 1)

Таблица 1. Основные схемы снижения дозы ГК для индукции ремиссии, по данным РКИ
Table 1. Main regimens for GC dose reduction for remission induction according to randomized clinical trials data

Показатель	PEXIVAS [20]						LOVAS [21]	ABK 30 мг 2 раза/сут + ГК 20 мг/сут [47, 48]	
Терапия	Пульс-терапия ГК + ЦФ ±7 ПО ±7 ПО ±7 ПО						ГК 0,5 мг/кг/сут + РТМ 375 мг/м ² /нед, 4 введения ГК, мг/сут	Пульс-терапия ГК + РТМ 375 мг/м ² /нед, 1 раз в 4 нед, далее АЗА 2 мг/кг/сут до 52 нед ГК, мг/сут	
	Стандартная схема приема ГК, мг/сут			Сниженные дозы ГК, мг/сут					
Масса тела	<50 кг	50–75 кг	>75 кг	<50 кг	50–75 кг	>75 кг	—	>55 кг	<55 кг
Недели приема ГК	Доза ГК, мг/сут								
1	50	60	75	50	60	75	37,5	60	45
2	25	30	40	25	30	40	37,5	45	45
3–4	20	25	30	20	25	30	18,75	30 (3 нед) 25 (4 нед)	30 (3 нед) 25 (4 нед)
5–6	15	20	25	15	20	25	7,5	25	25
7–8	12,5	15	20	12,5	15	20	5	20	20
9–10	10	12,5	15	10	12,5	15	4	15	15
11–12	7,5	10	12,5	7,5	10	12,5	3	10	10
13–14	7,5	10	12,5	6	7,5	10	2	10	10
15–16	7,5	10	12,5	5	5	7,5	2	5	5
17–18	7,5	10	12,5	5	5	7,5	1	5	5
19–20	5	5	5	5	5	5	1	5	5
21–22	5	5	5	5	5	5	0	0	0
23–52	5	5	5	5	5	5	0	0	0

Примечание. После 52 нед терапия проводится в соответствии с локальной практикой. ПО — плазмообмен.

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Таблица 2. Краткое описание протоколов лечения ГПА, МПА и ЭГПА [8, 29, 30, 37, 42, 45, 47, 48, 55, 70, 72, 74]

Table 2. Brief description of treatment protocols for granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [8, 29, 30, 37, 42, 45, 47, 48, 55, 70, 72, 74]

ААВ	Препарат	Этапы терапии	Дозы
ГПА/МПА	ГК	Индукция и поддержание ремиссии	См. табл. 1
	Пульс-терапия с ЦФ	Индукция ремиссии: жизнеугрожающие поражения органов (почек, легких, глаз, мозга)	15 мг/кг в/в (максимум 1200 мг/пульс) на неделях 0, 2 и 4, затем каждые 3 нед до ремиссии, максимум 10 введений или 2 мг/кг перорально ежедневно, в общей сложности 3–6 мес
	РТМ		375 мг/м ² в/в исходно, через 1, 2, 3 нед или 1000 мг в/в в 1-й и 15-й дни
	ОНТ		1000 мг в/в в 1-й и 15-й дни с уменьшением дозы ГК
	АВК		30 мг 2 раза в сутки
	МТ	Индукция и поддержание ремиссии: заболевание, не представляющее угрозы для органов/жизни, все стадии тяжести	15–25 мг 1 раз в неделю
	ММФ		2000–3000 мг/сут перорально
	РТМ	Поддержание ремиссии: все стадии тяжести	1000 мг в/в каждые 4 мес или 500 мг в/в каждые 6 мес в течение 18–36 мес
	БЛМ АВК АЗА ЛЕФ ТЦЗ		10 мг/кг после индукции ремиссии РТМ или ЦФ с ГК 30 мг 2 раза в сутки 2 мг/кг/сут перорально, максимум 200 мг/сут 20–30 мг/сут перорально 8 мг/кг каждые 4 нед
	Иммуноглобулины	Рефрактерное заболевание	Однократный курс (2 г/кг) добавляется к стандартной индукционной терапии
	Алемтузумаб		60 мг/сут или 30 мг/сут
ЭГПА	Пульс-терапия с ЦФ	Индукция ремиссии: жизнеугрожающие поражения органов	600 мг/м ² в 1-й, 15-й и 29-й дни, в последующем по 500 мг через каждые 3 нед 6 раз
	РТМ		По 1 г в 1-й и 15-й дни
	Меполизумаб	Индукция и поддержание ремиссии: заболевание, не представляющее угрозы для органов/жизни, все стадии тяжести	300 мг подкожно каждые 4 нед
	Монотерапия ПЗ		1 мг/кг/сут в течение 3 нед (максимум 80 мг/сут), затем каждые 2 нед снижение на 7,5 мг до 0,25 мг/кг/сут через 3 мес, после чего снижение на 5 мг каждые 2 нед до 10 мг/сут, а затем — на 1 мг каждые 3 нед до минимальной эффективной дозы
	АЗА МТ ММФ		2 мг/кг/сут, максимум 200 мг/сут 15–25 мг 1 раз в неделю. 2000–3000 мг/сут

Примечание. В/в — внутривенно. ЛЕФ — лефлуномид; ПЗ — преднизолон.

[7, 8]. Несмотря на эффективность данной терапии, она сопряжена с риском возникновения ряда токсических нежелательных явлений (НЯ), вероятно, обусловленных неселективным действием препаратов на различные ткани и типы клеток. У пациентов, получающих высокие кумулятивные дозы ГК, нередко развиваются инфекции [9], такие дозы также оказывают неблагоприятное воздействие на многие системы организма, способствуя появлению скелетно-мышечных изменений (остеопороза, аваскулярного некроза и миопатии) [10], эндокринологической дисфункции (сахарного диабета и угнетения функции надпочечников) [11], повышению риска сердечно-сосудистой патологии (гипертонии, атеросклероза, сердечной недостаточности), оф-

тальмологических нарушений (глаукомы и катаракты), поражения желудочно-кишечного тракта (язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и желудочно-кишечного кровотечения), психических нарушений и др. [12, 13]. Согласно данным Т.С. Yao и соавт. [14], короткие курсы терапии высокими дозами ГК увеличивают риск НЯ. Более того, показатели смертности при некоторых формах васкулита остаются выше, чем у населения в целом, несмотря на выраженный терапевтический эффект ГК [15]. О. Flossmann и соавт. [16] указывают, что причиной большинства летальных исходов является не васкулит, а инфекции и сердечно-сосудистые осложнения, которые связаны с лечением ГК. В последние годы наблюдается тенденция к минимизации высоких

доз ГК, включая пульс-терапию метилпреднизолоном, особенно у пациентов с торпидным течением заболевания [17]. Между тем метаболиты ЦФ вызывают токсическое поражение мочевого пузыря и репродуктивных органов, что в долгосрочной перспективе может привести к таким осложнениям, как образование злокачественных опухолей [18] и бесплодие [19].

НЯ ГК и ЦФ у пациентов с ААВ стимулировали разработку стероидсберегающих стратегий лечения, которые обеспечили существенное улучшение его результатов. В недавнем исследовании PEXIVAS (индукционная терапия ГК и ЦФ с плазмообменом или без него при тяжелом поражении почек или диффузном альвеолярном кровоизлиянии у больных ААВ) представлен режим ускоренного снижения дозы ГК, который получил широкое распространение. При этом эффективность лечения была сопоставимой в двух группах (табл. 2), в то время как частота НЯ, в первую очередь инфекционных осложнений, бессонницы и впервые выявленного сахарного диабета достоверно снижалась при быстром уменьшении дозы ГК. [20]. Последующее рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), проведенное S. Furuta и соавт. [21], в которое были включены пациенты без тяжелого гломерулонефрита или альвеолярного кровоизлияния, также показало, что режим приема пониженных доз ГК не уступает по эффективности высоким дозам ГК в комбинации с РТМ в отношении индукции ремиссии (см. табл. 2). Впоследствии Y. Xiao и соавт. [22] доказали, что терапия средними и низкими дозами ГК ведет к снижению рисков летальности и развития терминальной стадии заболевания почек. В совокупности эти данные стали основанием для условной рекомендации ACR (American College of Rheumatology) назначать ГК в сниженных, а не в высоких дозах для индукции ремиссии у пациентов с активным тяжелым течением ГПА или МПА [23].

За последние несколько десятилетий применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) радикально улучшило течение системного васкулита. Терапия ААВ перешла от использования цитотоксических препаратов к применению ГИБП как для индукции, так и для поддержания ремиссии заболевания. В настоящее время растет число фундаментальных и клинических исследований многочисленных лекарственных препаратов, которые не только существенно снижают частоту НЯ, связанных с ГК и иммунодепрессантами (ИД), но и демонстрируют значительную терапевтическую эффективность (см. табл. 2).

РТМ — химерное моноклональное антитело мыши/человека против CD20 IgG1, которое было одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 2011 г. и с успехом используется в лечении ААВ. Консенсус экспертов Великобритании (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) 2020 г. рекомендовал длительное применение РТМ (см. табл. 1), причем после его назначения необходимо прекратить прием ИД и отменить ГК в течение 6–12 мес [24]. Однако уже в 2021 г. рабочая группа по заболеваниям почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) предлагает назначать ГК в комбинации с ЦФ или РТМ в качестве начальной схемы лечения при *вновь возникшем* ААВ [25]. Для пациентов с уровнем креатинина в сыворотке крови >354 мкмоль/л комбинация ЦФ + ГК является индукционной терапией первого выбора, хотя может быть также рассмотрена комбинация РТМ + ЦФ (см. табл. 1). Для поддерживающей

терапии после индуцированной ремиссии рекомендуется АЗА или РТМ в сочетании с низкими дозами ГК или только РТМ. Реиндукционная терапия РТМ предпочтительна для пациентов с рецидивом. При рефрактерном заболевании доза ГК может быть увеличена и в схему лечения следует включить РТМ или ЦФ [26–28]. Рекомендации EULAR 2022 г. [8] и PANLAR (Pan-American League of Associations for Rheumatology) 2023 г. [29] аналогичным образом предлагают использовать ГК в комбинации с РТМ для индукции ремиссии у пациентов с впервые возникшим или рецидивирующим ГПА или МПА (см. табл. 1).

Что касается оценки безопасности, то как рекомендации KDIGO 2024 г. [30], так и многочисленные авторитетные исследования [31, 32] подтверждают, что частота инфекций при назначении РТМ и ЦФ в качестве терапии индукции ремиссии первой линии примерно сопоставима. Однако в академическом сообществе существуют разные мнения относительно сравнения безопасности этих двух вариантов лечения. Кроме того, проведенный комплексный метаанализ показал, что совокупная частота тяжелых инфекций была значительно выше в группе ЦФ/АЗА по сравнению с группой РТМ/АЗА в течение всего периода наблюдения [33]. Китайские исследователи продемонстрировали, что РТМ в низких дозах (общая доза — 375 мг/м²/нед в течение 4 нед) был сопоставим по эффективности с ЦФ, но частота серьезных НЯ при использовании РТМ оказалась существенно меньшей (см. табл. 1) [34]. Аналогичные данные представили японские исследователи, которые установили, что при тяжелом течении ААВ терапия РТМ связана с более низким риском грибковых инфекций и пневмоцистной пневмонии, чем применение ЦФ [35]. Также, согласно рекомендациям KDIGO 2024 г., для индукционной терапии у ослабленных пожилых пациентов лучше использовать РТМ, чем ЦФ [30], хотя конкретные доказательства остаются неясными.

После успеха РТМ было разработано второе поколение гуманизированных и полностью химерных моноклональных антител против CD20 (anti-CD20 McAb), которые представляют собой молекулы IgG1 против CD20 типа I (ритуксимабоподобные) с намеренно модифицированными фармакодинамическими профилями [36]. Одним из таких препаратов является *обинтузумаб* (ОНТ), позволяющий значительно снизить риск рецидива при ААВ [37]. Исследование *in vitro* с использованием клеток пациентов с ГПА показало, что ОНТ более эффективно, чем РТМ, уменьшал количество В-клеток и активацию NK-клеток благодаря оптимизированной активности, связанной с Fc-фрагментами [37, 38]. ОНТ, по-видимому, является безопасным и эффективным препаратом для больных ААВ с рефрактерным течением заболевания, а также при плохой переносимости РТМ (см. табл. 2) [37]. В настоящее время проводится РКИ, в котором сравнивается эффективность ОНТ и РТМ для лечения позитивных по АНЦА к PR3 пациентов с ААВ (NCT05376319) [39].

Фактор, стимулирующий лимфоциты (BLyS), является представителем семейства фактора некроза опухоли (ФНО), играющим уникальную роль в развитии/дифференцировке В-клеток при аутоиммунных заболеваниях [40]. BLyS экспрессируется нейтрофилами, которые идентифицируются ключевыми клетками в патогенезе ААВ [41]. *Белимумаб* (БЛИМ) представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1λ против BLyS. Он одобрен для лечения

взрослых пациентов с активной системной красной волчанкой, получающих стандартную терапию. В двух исследованиях продемонстрировано, что двойная иммунотерапия (АЗА/БЛМ или РТМ/БЛМ), нацеленная на В-клетки (т. е. истощение В-клеток и блокада BLyS), может быть более эффективной, чем монотерапия этими препаратами (см. табл. 2) [42, 43].

В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений стероидсберегающей стратегии представляется применение **авакопана** (ABK), первого перорального селективного антагониста рецептора компонента комплемента C5a (C5aR1 или CD88), который конкурентно блокирует взаимодействие между C5aR1 и анафилатоксином C5a. На фоне специфической и селективной блокады C5aR1 ABK уменьшаются провоспалительные эффекты C5a, включающие активацию нейтрофилов, их миграцию и адгезию в области участков воспаления эндотелия мелких сосудов, ретракцию и повышение проницаемости эндотелиальных клеток сосудов [44].

В настоящее время ABK одобрен в нескольких странах, включая США и Японию, для лечения ГПА и МПА [45]. В ноябре 2021 г. ABK был разрешен для лечения взрослых пациентов с тяжелым активным AAB в комбинации с РТМ или ЦФ [46]. В исследовании ADVOCATE у 331 пациента с AAB оценивались эффективность и безопасность ABK. Пациенты получали ABK в дозе 30 мг 2 раза в сутки на протяжении 52 нед на фоне постепенного снижения дозы ГК в течение 20 нед. В группе сравнения (n=164) использовали плацебо ABK 2 раза в сутки в общей сложности 52 нед с ГК (снижение дозы с 60 мг/сут до отмены в течение 20 нед). Пациенты обеих групп получали иммуносупрессивную терапию (РТМ или ЦФ) согласно установленным протоколам. Через 26 нед после начала лечения клинический ответ в группе ABK не отличался от такового в группе ГК (см. табл. 2). Отмечалось уменьшение относительного риска развития рецидива на 54% после 52 нед (отношение рисков, ОР 0,46; 95% доверительный интервал, ДИ 0,25–0,84) терапии ABK [47]. Стероидсберегающий эффект ABK (уменьшение максимальных доз и длительности применения ГК) проявился в снижении кумулятивной дозы ГК на 56% через 52 нед, а также в уменьшении симптомов токсических эффектов ГК в виде уменьшения индекса токсичности ГК (Glucocorticoid Toxicity Index, GTI) [47]. В другом РКИ в течение 20 нед сравнивалась эффективность монотерапии ГК (60 мг/сут со снижением дозы до отмены) и комбинированной терапии ГК (20 мг/сут) и ABK (60 мг/сут; см. табл. 1 и 2). Основной конечной точкой являлось уменьшение Бирмингемского индекса клинической активности (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) $\geq 50\%$. В этой работе не выявлено различий по безопасности и эффективности между двумя группами [48]. Р.А. Merkel и соавт. [49] показали, что добавление ABK к стандартной терапии ГК в сочетании с РТМ или ЦФ не только хорошо переносилось, но и увеличивало продолжительность ремиссии AAB. Другое исследование продемонстрировало эффективность проводившегося в течение 52 нед комбинированного лечения ГК и ABK у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [50]. F.B. Cortazar и соавт. [51] сообщили о 3 случаях быстро прогрессирующего AAB, требовавших заместительной почечной терапии. Пациенты получали ABK в комбинации с РТМ и/или ЦФ наряду с быстрым снижением дозы ГК. У всех больных наблюдалось значительное улучшение функции почек, гемо-

диализ был прекращен. Интересно, что ABK не влияет на уровень АНЦА, но снижает активность AAB [52, 53]. Согласно рекомендациям KIDGO 2024 г., ABK одобрен в качестве эффективной альтернативной терапии для пациентов, которым показано назначение высоких доз ГК, а также при поражении почек с низкой скоростью клубочковой фильтрации (см. табл. 1).

Таким образом, ABK позволяет применять новую стратегию лечения и может привести к изменению стандартной терапии AAB, а в будущем, возможно, и полностью заменить использование ГК.

Клеточный иммунитет играет решающую роль в патогенезе AAB. CD4+ Т-клетки способствуют выработке АНЦА, и как CD4+, так и CD8+ Т-клетки распознают антигены АНЦА, депонированные в периферических тканях, через активированные нейтрофилы. **Алемтузумаб** представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к CD52, которое уменьшает число всех лимфоцитов и оказывает особенно длительное действие на Т-клетки, в результате чего количество CD4+ Т-клеток восстанавливается примерно через 60 мес после прекращения терапии [54]. В исследовании ALEVIATE было включено 23 пациента с рефрактерным AAB или болезнью Бехчета, которые были рандомизированы для получения 60 или 30 мг/сут алемтузумаба (см. табл. 2). Через 6 мес эффективность терапии отмечена у 2/3, а через 12 мес — у 1/3 пациентов. Дозозависимых результатов не выявлено [55]. Алемтузумаб в качестве иммунотерапевтического средства, нацеленного на Т-клетки, демонстрирует определенный потенциал в лечении AAB, но требуются дальнейшие исследования.

Абатацетм (АБЦ) представляет собой слитый белок CTLA-4-Ig, который связывается с костимулирующими лигандами CD80 и CD86 и блокирует их взаимодействие с костимулирующими рецепторами CD28 и CTLA-4, экспрессируемыми Т-клетками, тем самым ингибируя активацию Т-клеток [56]. С. Mettler и соавт. [57] назначали АБЦ 6 пациентам с рефрактерным и/или рецидивирующим ГПА, эффективность лечения отмечена менее чем в 50% случаев. В другом исследовании в течение 2 мес проводилась двухкомпонентная терапия ГК (30 мг/сут), АБЦ и АЗА либо ММФ или МТ. У 18 (90%) из 20 пациентов с нетяжелым рецидивирующим ГПА наблюдалось улучшение состояния, а у 16 (80%) — ремиссия после 1,9 мес лечения. Более того, на фоне терапии АБЦ прием ГК удалось прекратить у 11 (73%) из 15 пациентов. Однако у 7 больных зафиксировано 9 тяжелых НЯ, включая 7 инфекций, которые были успешно купированы [58].

ФНО α играет центральную роль в патогенезе AAB, индуцируя активацию нейтрофилов, что приводит к повреждению эндотелия сосудов [59]. Наличие данного механизма позволяет предположить возможность применения **моноклональных антител против ФНО α** (инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб) для лечения AAB. Однако проведенный метаанализ данных четырех РКИ показал, что этанерцепт и инфликсимаб не продемонстрировали значительной эффективности в достижении ремиссии заболевания или предотвращении рецидива у пациентов с ГПА и МПА [60, 61]. Следует отметить, что комбинация ЦФ с этанерцептом значимо повышала риск развития солидных злокачественных новообразований по сравнению с общей популяцией [62]. В другом многоцентровом проспективном исследовании с небольшой

выборкой индукционная терапия инфликсимабом привела к снижению дозы ГК и развитию ремиссии у 88% пациентов с ААВ [63]. Аналогичные данные представили и другие авторы [64, 65]. Проспективное исследование, в которое было включено 14 пациентов с активным ААВ, показало, что при использовании адалимумаба в комбинации с ЦФ ремиссия была достигнута в 11 (78,5%) случаях в течение 14 нед (в среднем 12 нед) со снижением дозозависимости ГК. По эффективности и безопасности этот режим существенно не отличался от стандартной терапии, однако 1 пациент умер, а у 3 развились инфекции [66].

ИЛ6 и хемокины могут играть роль в патогенезе ААВ [67, 68]. **Тоцилизумаб** (ТЦЗ), антитело против рецептора ИЛ6, является препаратом первой линии для лечения пациентов с гигантоклеточным артериитом [69]. Интересные данные представили Р.Ф. Tang и соавт. [70], которые наблюдали повышенную экспрессию ИЛ6 у пациента с рефрактерным ГПА. После терапии ТЦЗ отмечены клиническое улучшение и нормализация уровней маркеров воспаления, включая ИЛ6. Аналогичные результаты получены А. Verti и соавт. [71], а лечение ТЦЗ вызвало устойчивую ремиссию заболевания у пациентов с генерализованным МПА. В проспективном одноцентровом когортном исследовании монотерапии ТЦЗ при МПА 2 (33,3%) из 6 пациентов достигли полной ремиссии через 6 мес и 3 (50,0%) — через 12 мес. Четыре (66,7%) пациента прекратили лечение через 1 год, рецидивов заболевания не отмечалось в течение 6–15 мес [72]. Вероятно, монотерапия ТЦЗ может рассматриваться как приемлемая стратегия лечения некоторых пациентов с ААВ.

ИЛ5 — цитокин, в основном участвующий в хемотаксисе и активации эозинофилов, является ведущим в патогенезе ЭГПА [73]. **Препараты на основе моноклональных антител к ИЛ5** (меполизумаб, реслизумаб) и их рецепторам (бенрализумаб) эффективны в отношении бронхиальной астмы с высокой степенью эозинофилии как в крови, так и в легких. В 2023 г. в Европе были опубликованы первые научно об-

основанные рекомендации по диагностике и лечению ЭГПА [74]. Для индукции ремиссии у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным ЭГПА без повреждения органов или других опасных для жизни осложнений рекомендована комбинация меполизумаба и ГК (см. табл. 2). Между тем у пациентов с тяжелой формой ЭГПА для поддержания ремиссии применяются РТМ, меполизумаб или ИД в сочетании с ГК (см. табл. 2) [74]. В настоящее время пациентам с нетяжелой формой ЭГПА и/или с рецидивирующими респираторными симптомами рекомендуются ГК и/или их комбинация с меполизумабом [75]. После 3 лет такого лечения около 50% пациентов могут прекратить прием ГК, даже при тяжелом течении или АНЦА-положительном ЭГПА [75]. Европейские рекомендации 2023 г. предполагают, что другие ингибиторы ИЛ5 или рецептора ИЛ5 могут применяться у пациентов, невосприимчивых к меполизумабу [74]. S. Nolasco и соавт. [76] представили равнозначные данные об эффективности и безопасности меполизумаба и бенрализумаба у пациентов с рефрактерным ЭГПА, леченных в течение 24 мес. Аналогичные результаты получены в 2024 г. в многоцентровом двойном слепом РКИ III фазы [77]. Последнее ретроспективное исследование продемонстрировало, что бенрализумаб сам по себе является эффективным средством лечения ЭГПА с рефрактерной астмой или респираторными симптомами и оказывает стероидсберегающее действие [78], а достигнутая ремиссия сохраняется в течение 2 лет [79].

Таким образом, стероидсберегающая стратегия способствует уменьшению числа осложнений, рецидивов и летальности, связанных с лечением ААВ. ГИБП повышают терапевтическую эффективность и значительно уменьшают число НЯ, обычно связанных с иммунотерапией, что открывает большие возможности для лечения и дает надежду пациентам с ААВ. Оптимизация терапии ГИБП станет основным направлением будущих фундаментальных исследований для подтверждения безопасности и эффективности этих препаратов при ААВ, особенно в долгосрочной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Beers JJBC, Vanderlocht J, Roozendaal C, Damoiseaux J. Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) by indirect immunofluorescence. *Methods Mol Biol.* 2019; 1901:47–62. doi: 10.1007/978-1-4939-8949-2_4.
2. White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev.* 2023 Jan;22(1):103219. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103219. Epub 2022 Oct 22.
3. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Apr;30 Suppl 1:i14–22. doi: 10.1093/ndt/gfv022.
4. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Aug 27;6(1):71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y
5. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 May 1;59(Suppl 3):iii42–iii50. doi: 10.1093/rheumatology/keaa089.
6. Terrier B, Darbon R, Durel CA, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Dec 29; 15(Suppl 2):351. doi: 10.1186/s13023-020-01621-3.
7. Yates M, Watts AR, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1583–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133.
8. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1): 30–47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
9. Cutolo M, Seriolo B, Pizzorni C, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev.* 2008 Dec;8(2):153–5. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.010. Epub 2008 Aug 12.
10. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Aug;16(8):437–447. doi: 10.1038/s41574-020-0341-0. Epub 2020 Apr 14.
11. Patel NJ, Jayne DRW, Merkel PA, et al. The Glucocorticoid Toxicity Index–Metabolic Domains, an abridged version of the Glucocorticoid Toxicity Index: post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol.* 2023 Jul;5(7):e413–e421. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00131-5.
12. Koshi EJ, Young K, Mostales JC, et al. Complications of corticosteroid therapy: a Comprehensive literature review. *J Pharm Technol.* 2022 Dec; 38 (6):360–367. doi:10.1177/87551225221116266.
13. Rice JB, White AG, Scarpatti LM, et al. Long-term systemic corticosteroid exposure: a systematic literature review. *Clin Therapeut.* 2017 Nov;39(11):2216–2229. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.09.011.
14. Yao TC, Huang YW, Chang SM, et al. Association between oral corticosteroid bursts

- and severe adverse events: a Nationwide population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 1;173(5):325-330. doi: 10.7326/M20-0432
15. Tan JA, Dehghan N, Chen W, et al. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep;76(9):1566-1574. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210942.
16. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):488-494. doi: 10.1136/ard.2010.137778.
17. McGovern D, Williams SP, Parsons K, et al. Long-term outcomes in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 May 1;59(5):1076-1083. doi: 10.1093/rheumatology/kez388.
18. Rahmattulla C, Berden AE, Wakker SC, et al. Incidence of malignancies in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis diagnosed between 1991 and 2013. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Dec; 67(12):3270-8. doi: 10.1002/art.39317.
19. Bermas BL. Paternal safety of anti-rheumatic medications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Apr;64:77-84. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.09.004. Epub 2019 Oct 8.
20. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537.
21. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021 Jun 1; 325(21):2178-2187. doi: 10.1001/jama.2021.6615.
22. Xiao Y, Guyatt G, Zeng L, et al. Comparative efficacy and safety of alternative glucocorticoids regimens in patients with ANCA-associated vasculitis: a systematic review. *BMJ Open.* 2022 Feb 25;12(2):e050507. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050507.
23. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773. Epub 2021 Jul 8.
24. Tieu J, Smith R, Basu N, et al. Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Apr 1;59(4):e24-e32. doi: 10.1093/rheumatology/kez640.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
26. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1178-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206404. Epub 2015 Mar 4.
27. Charles P, Perrodeau E, Samson M, et al. Long-term rituximab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 4;173(3):179-187. doi: 10.7326/M19-3827. Epub 2020 Jun 2.
28. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jul;82(7):937-944. doi: 10.1136/ard-2022-223559. Epub 2023 Mar 23.
29. Magri SJ, Ugarte-Gil MF, Brance ML, et al. Pan American League of Associations for Rheumatology guidelines for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Lancet Rheumatol.* 2023 Aug;5(8):e483-e494. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00128-5. Epub 2023 Jul 6.
30. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4):684-701. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.016.
31. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169.
32. Gerard M, de Boysson H, Morello R, et al. Early infectious risk in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis according to remission-induction therapy. *Scand J Rheumatol.* 2023 Mar; 52(2):161-173. doi: 10.1080/03009742.2021.2001929. Epub 2022 Jan 20.
33. Vassilopoulos A, Vassilopoulos S, Kalligeros M, et al. Incidence of serious infections in patients with ANCA-associated vasculitis receiving immunosuppressive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2023 Mar 1;10:1110548. doi: 10.3389/fmed.2023.1110548. eCollection 2023.
34. Liu L, Lu H, Zou G, et al. Efficacy and safety of low-dose rituximab as induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with renal involvement: a Chinese case series. *BMC Nephrol.* 2023 Feb 8;24(1):28. doi: 10.1186/s12882-023-03075-8.
35. Ishikawa Y, Tokutsu K, Nakayamada S, et al. Short-term effectiveness and safety of rituximab versus cyclophosphamide for life-threatening ANCA-associated vasculitis: a propensity score analysis of the real-world nationwide database. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):103-111. doi: 10.1136/ard-2023-224472.
36. Robak T, Robak E. New anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoid malignancies. *BioDrugs.* 2011 Feb 1;25(1):13-25. doi: 10.2165/11539590-000000000-00000.
37. Amudala NA, Boukhilal S, Sheridan B, et al. Obinutuzumab as treatment for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Aug 30;61(9):3814-3817. doi: 10.1093/rheumatology/keab916.
38. Urlaub D, Zhao S, Blank N, et al. Activation of natural killer cells by rituximab in granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther.* 2019 Dec 11;21(1):277. doi: 10.1186/s13075-019-2054-0.
39. McGovern DP, McClure ME, Coates M, et al; ObiVas Investigators. Study protocol for a randomised, phase II, double-blind, experimental medicine study of obinutuzumab versus rituximab in ANCA associated vasculitis: ObiVas. *BMJ Open.* 2024 Jul 17;14(7):e083277. doi: 10.1136/bmjopen-2023-083277.
40. Do RK, Chen-Kiang S. Mechanism of BLyS action in B cell immunity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002 Feb;13(1):19-25. doi: 10.1016/s1359-6101(01)00025-9.
41. Carter LM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013 Oct;65(10):2672-9. doi: 10.1002/art.38074.
42. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, et al. Efficacy and safety of belimumab and azathioprine for maintenance of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jun;71(6):952-963. doi: 10.1002/art.40802. Epub 2019 Apr 16.
43. McClure ME, Gopaluni S, Wason J, et al. A randomised study of rituximab and belimumab sequential therapy in PR3 ANCA-associated vasculitis (COMBIVAS): design of the study protocol. *Trials.* 2023 Mar 11;24(1):180. doi: 10.1186/s13063-023-07218-y.
44. Trivioli G, Vaglio A. The rise of complement in ANCA-associated vasculitis: from marginal player to target of modern therapy. *Clin Exp Immunol.* 2020 Dec;202(3):403-6. doi: 10.1111/cei.13515. Epub 2020 Oct 5.
45. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ocpd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=432014>
46. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tavneos-epar-product-information_en.pdf.
47. Jayne D, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. ADVOCATE Study Group. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386.
48. Jayne D, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep;28(9):2756-2767.

- doi: 10.1681/ASN.2016111179. Epub 2017 Apr 11.
49. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al. Adjunctive treatment with avacopan, an oral C5a receptor inhibitor, in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Nov; 2(11):662-671. doi: 10.1002/acr2.11185. Epub 2020 Oct 31.
50. Cortazar FB, Niles JL, Jayne D, et al. Renal recovery for patients with ANCA-associated vasculitis and low eGFR in the ADVOCATE trial of avacopan. *Kidney Int Rep*. 2023 Feb 3; 8(4):860-870. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.039. eCollection 2023 Apr.
51. Cortazar FB, Cerda J, Dhanani R, et al. Avacopan in patients with rapidly progressive glomerulonephritis requiring dialysis. *Kidney Int Rep*. 2023 May 29;8(8):1687-1691. doi: 10.1016/j.ekir.2023.05.017. eCollection 2023 Aug.
52. Abe Y, Minowa K, Kogami M et al. Avacopan is possibly associated with the improvement of ANCA-associated vasculitis activity without decreasing ANCA titres: a four-case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Nov 2; 62(11):e317-e318. doi: 10.1093/rheumatology/kead191.
53. Van Leeuwen JR, Bredewold OW, van Dam LS, et al. Compassionate use of avacopan in difficult-to-treat antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int Rep*. 2021 Dec 8;7(3):624-628. doi: 10.1016/j.ekir.2021.11.036. eCollection 2022 Mar.
54. Coles AJ, Cox A, Le Page E, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol*. 2006 Jan;253(1): 98-108. doi: 10.1007/s00415-005-0934-5. Epub 2005 Jul 27.
55. Gopaluni S, Smith R, Goymer D, et al. Alemtuzumab for refractory primary systemic vasculitis—a randomised controlled dose ranging clinical trial of efficacy and safety (ALEVIATE). *Arthritis Res Ther*. 2022 Apr 1; 24(1):81. doi: 10.1186/s13075-022-02761-6.
56. Ortiz-Fernandez L, Carmona EG, Kerick M, et al. Identification of new risk loci shared across systemic vasculitides points towards potential target genes for drug repurposing. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun;82(6):837-847. doi: 10.1136/ard-2022-223697. Epub 2023 Feb 16.
57. Mettler C, Durel CA, Guilpain P, et al. Off-label use of biologics for the treatment of refractory and/or relapsing granulomatosis with polyangiitis. *Eur J Intern Med*. 2022 Feb; 96:97-101. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.028. Epub 2021 Oct 27.
58. Langford CA, Monach PA, Specks U, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1376-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204164. Epub 2013 Dec 9.
59. Kamesh L, Harper L, Savage CO. ANCA-positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jul;13(7):1953-60. doi: 10.1097/01.asn.0000016442.33680.3e.
60. Bala MM, Malecka-Massalska TJ, Koperny M, et al. Anti-cytokine targeted therapies for ANCA-associated vasculitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 29; 9(9):CD008333. doi: 10.1002/14651858. CD008333.pub2.
61. Morgan MD, Drayson MT, Savage CO, Harper L. Addition of infliximab to standard therapy for ANCA-associated vasculitis. *Nephron Clin Pract*. 2011;117(2):c89-97. doi: 10.1159/000319655. Epub 2010 Aug 6.
62. Silva F, Seo P, Schroeder DR, et al. Solid malignancies among etanercept-treated patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): long-term followup of a multi-center longitudinal cohort. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2495-503. doi: 10.1002/art.30394.
63. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF-alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Mar;15(3):717-21. doi: 10.1097/01.asn.0000114554.67106.28.
64. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, et al. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Nov; 41(11):1303-7. doi: 10.1093/rheumatology/41.11.1303.
65. Kleinert J, Lorenz M, Köstler W, et al. Refractory Wegener's granulomatosis responds to tumor necrosis factor blockade. *Wien Klin Wochenschr*. 2004 May 31;116(9-10):334-8. doi: 10.1007/BF03040906.
66. Laurino S, Chaudhry A, Booth A, et al. Prospective study of TNF-alpha blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Oct;25(10):3307-3314. doi:10.1093/ndt/gfq187. Epub 2010 Apr 5.
67. Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides — advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Nov; 6(11):653-64. doi: 10.1038/nrrheum.2010.158. Epub 2010 Oct 5.
68. Krajewska Wojciechowska J, Koscielska-Kasprzak K, Krajewski W, Morawski K. Serum levels of interleukin-32 and interleukin-6 in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: association with clinical and biochemical findings. *Eur Cytokine Netw*. 2019 Dec 1;30(4):151-159. doi: 10.1684/ecn.2019.0439.
69. Antonio AA, Santos RN, Abariga SA. Tocilizumab for giant cell arteritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 13;5(5): CD013484. doi: 10.1002/14651858. CD013484.pub3.
70. Tang PF, Xu LC, Hong WT, Shi HY. Successful treatment of granulomatosis with polyangiitis using tocilizumab combined with glucocorticoids: a case report. *World J Clin Cases*. 2023 Feb 16;11(5):1144-1151. doi: 10.12998/wjcc.v11.i5.1144.
71. Berti A, Cavalli G, Campochiaro C, et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: rationale for successful treatment with tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Aug;45(1):48-54. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.002. Epub 2015 Feb 20.
72. Sakai R, Kondo T, Kikuchi J, et al. Corticosteroid-free treatment of tocilizumab monotherapy for microscopic polyangiitis: a single-arm, single-center, clinical trial. *Mod Rheumatol*. 2016 Nov;26(6):900-907. doi: 10.3109/14397595.2016.1160968. Epub 2016 Apr 21.
73. Vega Villanueva KL, Espinoza LR. Eosinophilic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Jan 11;22(1):5. doi: 10.1007/s11926-020-0881-2.
74. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jun;19(6):378-393. doi: 10.1038/s41584-023-00958-w. Epub 2023 May 9.
75. Yamane T, Hashiramoto A. Mepolizumab exerts crucial effects on glucocorticoid discontinuation in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective study of 27 cases at a single center in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2023 Jun 26; 25(1):110. doi: 10.1186/s13075-023-03097-5.
76. Nolasco S, Portacci A, Campisi R, et al. Effectiveness and safety of anti-IL-5/R biologics in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a two-year multicenter observational study. *Front Immunol*. 2023 Jun 30;14: 1204444. doi: 10.3389/fimmu.2023.1204444. eCollection 2023.
77. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. Benralizumab versus mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2024 Mar 7;390(10):911-921. doi: 10.1056/NEJMoa2311155. Epub 2024 Feb 23.
78. Cottu A, Groh M, Desaintjean C, et al. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Dec; 82(12):1580-1586. doi: 10.1136/ard-2023-224624. Epub 2023 Aug 7.
79. Nanzer AM, Maynard-Paquette AC, Alam V, et al. Long-term effectiveness of benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Mar;12(3):724-732. doi: 10.1016/j.jaip.2024.01.006. Epub 2024 Jan 9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

09.06.2024/17.08.2024/21.08.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (государственное задание № РК 122040400024-7) и международного научного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Россия) и НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» (Казахстан).

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

The article was prepared within the framework of research work (state assignment № РК 122040400024-7) and international scientific cooperation of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Russia) and the Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov" (Kazakhstan).

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

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

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

Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Исаева Б.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

Дильманова Д.С. <https://orcid.org/0000-0001-9482-1878>

Исаева С.М. <https://orcid.org/0000-0002-0020-8464>

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

Актуальные вопросы практического применения аллопуринола у пациентов с подагрой и гиперурикемией

Елисеев М.С.

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

Основа лечения подагры и гиперурикемии (ГУ) — прием уратснижающих препаратов, прежде всего ингибиторов ксантиноксидазы. Препаратом первой линии уратснижающей терапии (УСТ) является аллопуринол, который используется для лечения подагры на протяжении последних шести десятилетий. Однако принципы назначения УСТ в целом и аллопуринола в частности, неоднократно менялись. Аллопуринол является наиболее широко применяемым в мире высокоэффективным лекарственным средством для снижения уровня мочевой кислоты в крови, назначение которого в реальной клинической практике должно соответствовать ряду требований. В статье изложены ключевые принципы терапии аллопуринолом: показания к назначению и цели лечения, режимы дозирования, оценка эффективности, применение в старческом возрасте и у пациентов со сниженной функцией почек. Следование этим принципам позволит избежать неудач в лечении подагры и ГУ.

Ключевые слова: подагра; гиперурикемия; аллопуринол; уратснижающая терапия; мочевая кислота.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС. Актуальные вопросы практического применения аллопуринола у пациентов с подагрой и гиперурикемией. Современная ревматология. 2024;18(5):116–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-116-120

Current issues in the practical use of allopurinol in patients with gout and hyperuricemia Eliseev M.S.

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

The cornerstone of the treatment of gout and hyperuricemia (HU) is the use of urate-lowering drugs, primarily xanthine oxidase inhibitors. Allopurinol, which has been used to treat gout for six decades, is the first line urate-lowering therapy (ULT). However, the principles of ULT prescription, and allopurinol in particular have changed several times. Allopurinol remains the most widely used and highly effective drug in the world for lowering serum uric acid levels, and its prescription in routine clinical practice must fulfil several criteria.

This article outlines the key principles of allopurinol therapy, including indications for use, treatment goals, dosing regimens, evaluation of efficacy, and use in elderly patients and patients with impaired renal function. Adherence to these principles will help prevent treatment failures in gout and HU.

Key words: gout; hyperuricemia; allopurinol; urate-lowering therapy; uric acid.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS. Current issues in the practical use of allopurinol in patients with gout and hyperuricaemia. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(5):116–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-116-120

Подагра остается одной из самых распространенных форм артрита в мире и может рассматриваться как результат длительно текущей гиперурикемии (ГУ). Подагра проявляется внезапными крайне болезненными приступами артрита, которые представляют собой иммунный ответ на отложение кристаллов моноурата натрия (МУН) внутри суставов и периартикулярно. Однако сегодня подагра считается исключительно хроническим (в отсутствие адекватной терапии), непрерывно прогрессирующим заболеванием. При постоянно повышенном уровне МК в крови и, как следствие, продолжающемся отложении кристаллов МУН у многих пациентов развивается тофусная подагра, артрит приобретает хроническое течение, происходит поражение костных структур [1]. Под ГУ понимают уровень МК в сыворотке крови, превышение которого может приводить к образованию кри-

сталлов МУН в физиологических условиях и который составляет >6 мг/дл (>360 мкмоль/л) у мужчин [2]. На протяжении десятилетий МК считалась метаболически интактной молекулой, необходимой исключительно для выведения из организма азота, ее уровень в крови — лишь отражением функции почек, а ее избыток в организме — только фактором риска подагры. Однако концепция МК как инертного нейтрального метаболита была опровергнута, и в многочисленных фундаментальных и эпидемиологических исследованиях, некоторых интервенционных работах с применением уратснижающей терапии (УСТ), прежде всего аллопуринола, была показана причинная роль ГУ в развитии метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и болезни почек [3–5]. Единственным эффективным методом коррекции ГУ при подагре и одним из возможных при бес-

симптомной ГУ (БГУ) является прием уратснижающих препаратов. Из трех доступных групп препаратов с различным механизмом действия — ингибиторы ксантиноксидазы (КСО), подавляющие синтез уратов; урикозурики, увеличивающие экскрецию уратов почками; препараты пегилированной уриказы, расщепляющие МК до водорастворимого алантоина, — в большинстве случаев используются ингибиторы КСО, а среди последних — аллопуринол [6]. В статье представлены основные принципы УСТ, правила назначения аллопуринола пациентам с подагрой и БГУ.

Показания к назначению УСТ

Если рассматривать рекомендации экспертов ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению подагры хронологически: EULAR (2006) [7], ACR (2012) [8], EULAR (2016) [9] и ACR (2020) [10], то будет очевидна тенденция к максимальному расширению показаний к назначению УСТ. По нашему мнению, потребность в лекарственной терапии подагры не должна лимитироваться вовсе [11]. Тем не менее ACR (2020) рекомендует не проводить УСТ для достижения цели у пациентов с подагрой, у которых возник первый в жизни приступ артрита или наблюдаются редкие приступы (≤ 1 в год), ссылаясь на отсутствие доказательств рандомизированных контролируемых исследований [10]. Получается, что в этом отношении рекомендации противоречат сами себе, и достижение приоритетной цели — целевого уровня МК — необязательно. Хотя это крайне спорное решение частично нивелируется возможностью назначения УСТ пациентам с рецидивирующими приступами подагры (≥ 2 приступов в год), наличием тофусов, хронической болезни почек (ХБП) или мочекаменной болезни, отсутствие УСТ приведет к прогрессированию подагры (второй и последующие приступы артрита — лишь вопрос времени). И если принять во внимание собственно подагру как установленный фактор риска ССЗ, ХБП и обменных нарушений и доказанно малую эффективность при подагре немедикаментозных методов, то промедление с назначением лекарственной терапии нелогично [11]. Мы полагаем, что сам факт наличия подагры является основанием для немедленного начала УСТ сразу после установления диагноза.

В отношении БГУ тактика лечения может быть менее агрессивной, но преследует ту же цель — нормализацию уровня МК и нивелирование негативного влияния ГУ. Согласно недавно опубликованному междисциплинарному консенсусу по лечению БГУ, исходно следует максимально использовать немедикаментозные методы — диету, образ жизни, а также плеiotропные эффекты некоторых гипотензивных, липидснижающих и сахароснижающих препаратов при наличии показаний к их применению. Если же после этого сыvороточный уровень МК не будет снижен до целевого, рекомендуется назначить УСТ [12]. По предварительным данным, различия в пищевом рационе у пациентов с подагрой и БГУ минимальны, и у многих из них практически нет резерва для выполнения диетических рекомендаций.

Цель терапии подагры и БГУ

Основной целью терапии как подагры, так и БГУ является стойкое снижение концентрации МК в сыvоротке крови ниже значений, при которых происходит формирование

кристаллов МУН и возрастает риск ассоциированных с ГУ заболеваний, включая подагру, ССЗ и патологию почек (<360 мкмоль/л) [12].

Объединенный анализ данных четырех проспективных исследований показал, что повышение уровня МК $>6,0$ мг/дл (>360 мкмоль/л) ведет к увеличению риска возникновения подагры [13]. Это крайне важно, как и теоретическое обоснование выбора значения МК <360 мкмоль/л в качестве целевого [2]. Хотя позитивное влияние снижения сыvороточного уровня МК до <360 мкмоль/л на частоту обострений подагрического артрита и качество жизни демонстрировалось только в наблюдательных исследованиях [14], это объяснимо — сознательно лишить пациента возможности приема уратснижающих препаратов в данной ситуации непозволительно с этической точки зрения. Показательны данные крупного проспективного исследования, проведенного в Великобритании [15]. В нем участвовали 517 пациентов с подагрой, которые сообщили по крайней мере об одном приступе артрита за предшествующий год. Пациенты были рандомизированы в отношении 1:1 в две группы: в основной группе лечение проводилось под строгим контролем медицинской сестры и первостепенной задачей было достижение целевого уровня МК в сыvоротке крови, в контрольной оно проходило под наблюдением врача общей практики без строгого контроля за пациентом. Препаратом выбора был аллопуринол, который принимали 84% пациентов основной группы (еще 14% больных использовали фебуксостат и 2% — бензбромарон). Через 2 года уровень МК в сыvоротке был <6 мг/дл (<360 мкмоль/л) у 95% участников основной группы и лишь у 30% контрольной. Второй год терапии показал, что частота приступов артрита в основной группе была в 1,6 раза меньше (в среднем 1,5 приступа против 2,4), число пациентов с наличием подкожных тофусов снизилось с 13,7 до 2,6%, тогда как в контрольной группе оно возросло с 8,8 до 9,6%. По-видимому, успех терапии аллопуринолом был бы еще большим, если бы целевой уровень МК у пациентов с тофусной подагрой был ниже (<300 мкмоль/л), как прописано, например, в рекомендациях EULAR (2016) [9] и российских рекомендациях [16], так как в этом случае скорость растворения тофусов возрастает [17]. По нашим данным, частота достижения целевого уровня МК в когорте больных подагрой, у половины из которых он равнялся 300 мкмоль/л (пациенты с хронической тофусной подагрой) и которым был назначен аллопуринол (Милурит®) 100 мг/сут с последующим титрованием, составила 86% [18].

Достижение целевого уровня МК — основа успешного лечения подагры, но без клинического улучшения оно не имеет смысла. Идеальным клиническим результатом лечения подагры была бы ремиссия заболевания, которая определяется как отсутствие обострений артрита, уровень МК <360 мкмоль/л, отсутствие тофусов, связанная с подагрой боль <2 см и общая оценка пациентом активности заболевания <2 см по визуальной аналоговой шкале 10 см [19]. Аналогичный уровень МК приводится в качестве желаемого и в «Консенсусе для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике» [12]: целевой уровень МК у пациентов с БГУ с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском (ССР) составляет <360 мкмоль/л, а с высоким или очень высоким ССР и ХБП II–IV стадий — <300 мкмоль/л.

Место аллопуринола в терапии подагры и БГУ

В трех последних версиях крупнейших рекомендаций по лечению подагры: ACR [10], EULAR [9] и Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [20] препаратом первой линии является аллопуринол. Однако в рекомендациях ACR [10] аллопуринол как препарат первой линии не имеет альтернативы, в том числе у пациентов с нарушенной функцией почек; в рекомендациях EULAR [9] при сниженной функции почек доза аллопуринола лимитируется в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а в рекомендациях NICE [20] наряду с аллопуринолом в качестве препарата выбора может использоваться фебуксостат, но лишь при отсутствии у пациента серьезных ССЗ (например, перенесенного ранее инфаркта миокарда или инсульта, нестабильной стенокардии и др.). Интересно, что каждая из этих рекомендаций вполне обоснована. Так, по данным L.K. Stamp и соавт. [21], эскалация дозы аллопуринола была оправданной и при снижении СКФ, что повышало эффективность терапии и не влекло за собой увеличения частоты нежелательных лекарственных явлений. Решение экспертного комитета EULAR тоже понятно, если рассматривать метаболит оксипуринола как потенциально токсичный и накапливающийся в организме при ХБП из-за длительного периода полувыведения, прогрессивно увеличивающегося при снижении СКФ [22]. Однако в недавних исследованиях не выявлено связи между токсическим действием оксипуринола и снижением СКФ [23]. Более того, низкие дозы аллопуринола способствовали более выраженному уменьшению уровня МК в сыворотке у пациентов с подагрой и ХБП по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [24], а рекомендации были опубликованы до появления данных исследования L.K. Stamp и соавт. [21]. Наконец, приоритетное назначение аллопуринола пациентам с ССЗ (рекомендации NICE) — отражение результатов исследования CARES, на основании которых аллопуринол действительно может быть приоритетным по сравнению с фебуксостатом у больных подагрой с ССЗ [20].

Препаратом первой линии УСТ при БГУ также является аллопуринол [12]. Фебуксостат рекомендуется назначать лишь в случае непереносимости или неэффективности аллопуринола.

Режим дозирования аллопуринола

От соблюдения принципов назначения аллопуринола зависит результат лечения (вероятность достижения целевых значений МК в крови) и его безопасность.

Рекомендуется начинать прием аллопуринола с низкой дозы (100 мг/сут) [10], чтобы свести к минимуму риск редкого, но потенциально опасного для жизни синдрома гиперчувствительности (именно начальная, а не поддерживающая доза аллопуринола, необходимая для сохранения целевого уровня МК в крови, связана с возникновением этого синдрома) [25]. Затем дозу аллопуринола следует постепенно увеличивать на 50–100 мг каждые 2–4 нед вплоть до достижения целевого уровня МК. Помимо снижения риска токсико-аллергических реакций, это позволяет уменьшить и вероятность острых приступов артрита, которые чаще возникают при резком падении уровня МК [26]. Важно, что

фиксированной дозы аллопуринола, которая может гарантировать успех лечения, нет, но диапазон доз при этом очень высок (50–900 мг/сут). Главное условие — не останавливаться на фиксированной дозе, например в 200 или 300 мг/сут, а продолжать ее эскалацию, если уровень МК остается высоким. Многочисленные исследования показали, что при таком подходе целевого значения МК можно достичь у подавляющего большинства пациентов с подагрой [15, 18]. Например, в упомянутом выше исследовании M. Doherty и соавт. [15] средние дозы аллопуринола были значительно выше в группе пациентов, в которой строго следили за титрованием дозы (до достижения целевого уровня МК), по сравнению с группой, в которой такой контроль не осуществлялся (в среднем 460 и 230 мг/сут соответственно). Дозу аллопуринола можно безопасно увеличивать до достижения целевого уровня МК и у лиц с почечной недостаточностью, в том числе с СКФ <30 мл/мин [18, 21, 27]. При этом средняя суточная доза препарата при ХБП, необходимая для достижения целевого уровня МК, намного меньше, чем у пациентов с нормальной функцией почек [21]. Возможно, длительное поддержание целевого уровня МК при регулярном приеме аллопуринола способствует замедлению прогрессирования ХБП у пациентов с подагрой [28]. Ретроспективное сравнение динамики СКФ у пациентов с подагрой, принимавших аллопуринол (Милурит®) и достигших уровня МК <360 мкмоль/л (n=274), и у пациентов, не получавших УСТ (n=179), показало, что примерно через 2 года после начала наблюдения у пациентов, достигших целевого уровня МК Δ креатинина статистически значимо снизился ($p=0,001$), а Δ СКФ — увеличилась ($p=0,003$) [29]. Средняя суточная доза аллопуринола составила $302,2 \pm 24,2$ мг.

Коррекции дозы в пожилом и старческом возрасте не требуется. Не связана с суточной дозой аллопуринола и вероятность развития нежелательных явлений [30].

Длительность приема аллопуринола

Даже длительный курсовой прием аллопуринола, как и в целом уратснижающих препаратов, у пациентов с подагрой следует считать ошибкой. После отмены препарата уровень урикемии сразу вернется к высоким значениям, что рано или поздно приведет к обострению артрита [14]. Интересны результаты ретроспективного анализа базы данных Японского регистра сердечно-сосудистых заболеваний (J-ROAD) [31]. Авторами был проанализирован 1 648 891 случай госпитализаций пациентов 20–90 лет с острым коронарным синдромом или сердечной недостаточностью с целью сравнения показателей смертности у пациентов, не получавших (n=1 292 486) УСТ, и у пациентов, принимавших ингибиторы КСО (n=315 388). После многофакторной корректировки с учетом возраста, пола, курения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии, ХБП и опухолевых заболеваний отношения шансов (ОШ) смертности оказалось ниже в группе ингибиторов КСО по сравнению с группой, в которой УСТ не проводилась (ОШ 0,576; 95% доверительный интервал, ДИ 0,567–0,587; $p<0,001$). В ходе дальнейшего анализа сравнивали уровни смертности в группе постоянного приема ингибиторов КСО (n=226 261) и в группе прекративших их прием (n=89 127). Оказалось, что смертность в группе отмены ингибиторов КСО была в 620 раз выше, чем в группе непрерывного лечения (19,8% против 0,03%; $p<0,001$). Воз-

можно, риск смерти при отмене ингибиторов КСО связан с резко возникающим дефицитом АТФ.

Долгое время считалось, что назначение УСТ во время приступа артрита приводит к более тяжелому его течению. Однако в последнем метаанализе шести исследований не выявлено негативного влияния на проявления артрита назначения УСТ непосредственно во время приступа [32]: различий в оценках боли пациентами, получавшими и не получавшими УСТ, не установлено ни на исходном уровне, ни на 3–4-й, 7–8-й, 10-й или 14–15-й день терапии ($p \geq 0,42$). Кроме того, не обнаружено значимой разницы во времени разрешения приступа подагры или риске рецидива приступа подагрического артрита в последующие 28–30 дней (относительный риск 1,06; 95% ДИ 0,59–1,92; $p=0,84$). Частота неблагоприятных событий в группах была схожей.

Не оправданы и опасения, связанные с увеличением риска нейродегенеративных заболеваний на фоне УСТ. По

данным недавнего метаанализа, длительный (9–14 лет) прием аллопуринола, напротив, сопровождался снижением риска деменции [33]. Гепатотоксические эффекты аллопуринола редки и в большинстве случаев оцениваются как легкой или умеренной степени тяжести [34].

Таким образом, пациенты с подагрой должны постоянно принимать аллопуринол (при должной эффективности и отсутствии нежелательных явлений), препарат не следует отменять в случае обострения артрита [8–10].

В заключение стоит отметить, что назначение аллопуринола пациентам с подагрой и БГУ в качестве первой линии УСТ будет эффективным в большинстве случаев при соблюдении двух базовых правил: постепенная эскалация дозы и длительный (при отсутствии противопоказаний – пожизненный) прием препарата, обеспечивающий поддержание целевого уровня МК в крови (как минимум <360 мкмоль/л).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1592–1600. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215933.
- Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar;26(2):186–91. doi: 10.1097/BOR.0000000000000028.
- Gan TM, Ye YY, Mo GL, Li JY. Progress of uric acid in cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2024 Apr 12;13(2):e0300. doi: 10.1097/XCE.0000000000000300. eCollection 2024 Jun.
- Елисеев МС, Елисеева МЕ. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(8):32–40. [Eliseev MS, Eliseeva ME. Modern aspects of pathogenesis and correction of hyperuricemia, as well as associated conditions. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(8):32–40. (In Russ.)].
- Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanasa MA, et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep*. 2022 Dec 5;8(2):229–39. doi: 10.1016/j.ekir.2022.11.016.
- Son CN, Stewart S, Su I, et al. Global patterns of treat-to-serum urate target care for gout: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Aug;51(4):677–684. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.011. Epub 2021 Apr 25.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1312–24. doi: 10.1136/ard.2006.055269. Epub 2006 May 17.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431–46. doi: 10.1002/acr.21772.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744–760. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
- Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Лечение и диагностика подагры: нерешенные проблемы в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2024;62(1):7–12. [Eliseev MS, Nasonov EL. Treatment and diagnostics of gout: Unsolved problems in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologia*. 2024;62(1):7–12 (In Russ.)].
- Драпкина ОМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ и др. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3737. [Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice. *Kardiovas-kulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2024;23(1):3737. (In Russ.)].
- Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jul;77(7):1048–1052. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212288. Epub 2018 Feb 20.
- Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):4002–6. doi: 10.1002/art.30649.
- Doherty M, Jenkins W, Richardson H, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Oct 20;392(10156):1403–1412. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32158-5.
- Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). Современная ревматология. 2020;14(3):117–124. [Eliseev MS. Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):117–124. (In Russ.)].
- Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JJ, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;47(4):356–60. doi: 10.1002/art.10511.

18. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». Русский медицинский журнал. 2022;(6):17-22. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Open 6-month study on the efficacy of dose titration of allopurinol in patients with gout as part of the «treat to target» strategy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2022;(6):17-22. (In Russ.)].
19. de Lautour H, Taylor WJ, Adebajo A, et al. Development of Preliminary Remission Criteria for Gout Using Delphi and 1000Minds Consensus Exercises. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5):667-72. doi: 10.1002/acr.22741.
20. Neilson J, Bonnon A, Dickson A, Roddy E; Guideline Committee. Gout: diagnosis and management-summary of NICE guidance. *BMJ*. 2022 Aug 30;378:o1754. doi: 10.1136/bmj.o1754.
21. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing allopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 21;19(1):283. doi: 10.1186/s13075-017-1491-x.
22. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. Relationships Between Allopurinol Dose, Oxypurinol Concentration and Urate-Lowering Response-In Search of a Minimum Effective Oxypurinol Concentration. *Clin Transl Sci*. 2020 Jan;13(1):110-115. doi: 10.1111/cts.12686. Epub 2019 Sep 3.
23. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Apr;12(4):235-42. doi: 10.1038/nrrheum.2015.132. Epub 2015 Sep 29.
24. Toprover M, Crittenden DB, Modjinou DV, et al. Low-Dose Allopurinol Promotes Greater Serum Urate Lowering in Gout Patients with Chronic Kidney Disease Compared with Normal Kidney Function. *Bull Hosp Jt Dis (2013)*. 2019 Mar;77(2):87-91.
25. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2529-36. doi: 10.1002/art.34488.
26. Stamp L, Horne A, Mihov B, et al. Is colchicine prophylaxis required with start-low go-slow allopurinol dose escalation in gout? A non-inferiority randomised double-blind placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2023 Dec;82(12):1626-1634. doi: 10.1136/ard-2023-224731. Epub 2023 Aug 31.
27. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2065-2070. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211873. Epub 2017 Aug 22.
28. Vargas-Santos AB, Peloquin CE, Zhang Y, Neogi T. Association of Chronic Kidney Disease With Allopurinol Use in Gout Treatment. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov 1;178(11):1526-1533. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4463.
29. Елисеев МС, Желябина ОВ. Влияние терапии аллопуринолом на функцию почек у пациентов с подагрой (результаты ретроспективного когортного исследования). Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2024;8(2):60-65. [Eliseev MS, Zhelyabina OV. Effect of allopurinol on renal function in patients with gout (retrospective cohort study results). *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2024;8(2):60-65. (In Russ.)].
30. Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):174-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.005.
31. Kuwabara M, Nakai M, Sumita Y, et al. Xanthine oxidase inhibitors treatment or discontinuation effects on mortality: evidence of xanthine oxidase inhibitors withdrawal syndrome. *Front Pharmacol*. 2024 Jan 8;14:1289386. doi: 10.3389/fphar.2023.1289386.
32. Tai V, Gow P, Stewart S, et al. An updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials on the effects of urate-lowering therapy initiation during a gout flare. *Semin Arthritis Rheum*. 2024 Apr;65:152367. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152367. Epub 2024 Jan 7.
33. Lai SW, Hwang BF, Kuo YH, et al. Allopurinol use and the risk of dementia: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jul 1;101(26):e29827. doi: 10.1097/MD.00000000000029827.
34. Dewi C, Puspita F, Puspitasari IM, Zakkiyah N. Hepatic Safety of Febuxostat and Allopurinol for Gout Patients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trial. *Ther Clin Risk Manag*. 2023 Sep 18;19:731-743. doi: 10.2147/TCRM.S424598. eCollection 2023.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
03.07.2024/10.09.2024/13.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями» № 1021051403074-2.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article was prepared within the framework of the basic scientific topic “Development of an interdisciplinary personalized model of care for patients with autoinflammatory degenerative diseases” №1021051403074-2.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Является ли вакцинация против вирусного гепатита В безопасной и иммуногенной у пациентов с ревматическими заболеваниями?

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

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

В борьбе с вирусным гепатитом В (ВГВ) достигнуты впечатляющие успехи, однако победа над этой инфекцией пока не одержана. По разным оценкам, пациентов с разрешившимся ВГВ, являющихся носителями вируса, в 6–12,5 раза больше, чем носителей поверхностного «австралийского» антигена HBsAg. Основой профилактики ВГВ является пассивная и активная иммунизация населения, однако сведения о безопасности и иммуногенности данной вакцины у пациентов с ревматическими заболеваниями противоречивы.

В обзоре рассмотрены вопросы безопасности и иммуногенности вакцинации против вируса гепатита В (HBV) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Вакцинация против HBV показана пациентам из групп риска инфицирования и должна проводиться до назначения антиревматической терапии, в этом случае ее иммуногенность и эффективность значительно выше. Подчеркивается необходимость детального, прицельного сбора анамнеза для уточнения риска инфицирования HBV перед назначением антиревматической терапии, а также уточнения иммунологического статуса (наличия HBsAg, антител к HBc и HBs) перед вакцинацией.

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

Контакты: Галина Игоревна Гриднева; gigridneva@mail.ru

Для ссылки: Гриднева ГИ, Белов БС, Аронова ЕС. Является ли вакцинация против вирусного гепатита В безопасной и иммуногенной у пациентов с ревматическими заболеваниями? Современная ревматология. 2024;18(5):121–126. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-121-126

Is vaccination against viral hepatitis B safe and immunogenic in patients with rheumatic diseases?

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

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

Impressive successes have been achieved in the fight against viral hepatitis B (HBV), but victory over this infection has not yet been achieved. According to various estimates, there are 6–12.5 times more patients with resolved HBV who are carriers of the virus than carriers of the "Australian" surface antigen HBsAg. The basis for the prevention of HBV is passive and active immunization of the population, but the data on the safety and immunogenicity of this vaccine in patients with rheumatic diseases are contradictory.

This review examines the safety and immunogenicity of vaccination against hepatitis B virus (HBV) in patients with immune-inflammatory rheumatic diseases. Vaccination against HBV is indicated for patients at risk of infection and should be carried out before starting antirheumatic therapy, as immunogenicity and efficacy are significantly higher in this case. The necessity of a detailed, targeted medical history collection to clarify the risk of HBV infection before prescribing antirheumatic therapy and clarification of the immune status (presence of HBsAg, antibodies against HBc and HBs) before vaccination is emphasized.

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

Contact: Galina Igorevna Gridneva; gigridneva@mail.ru

For reference: Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Is vaccination against viral hepatitis B safe and immunogenic in patients with rheumatic diseases? *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):121–126. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-121-126

Вирус гепатита В (Hepatitis B virus, HBV) — двуспиральный ДНК-содержащий вирус, который может играть существенную роль в качестве индуктора как ревматической патологии, так и коморбидной инфекции, ухудшающей прогноз при иммуновоспалительном ревматическом заболевании (ИВРЗ). Особенности данной инфекции являются крайне редкие случаи спонтанного выздоровления и склон-

ность к хроническому течению с высоким риском потенциально летальных осложнений, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Исследования, проведенные на больших когортах, показали возможную связь хронической HBV-инфекции с возникновением онкологических заболеваний внепеченочной локализации (наиболее часто желудочно-кишечного тракта). Показано, что HBV-

инфекция значимо снижает длительную выживаемость таких больных [1].

Помимо этого, HBV может стимулировать развитие некоторых ИВРЗ. В частности, доказана роль вируса в возникновении узелкового полиартериита (до 20–30% всех случаев заболевания) и криоглобулинемического васкулита (<5% всех случаев) [2].

Известно, что вирусный гепатит В (ВГВ) несколько лет может оставаться бессимптомным. Латентное течение инфекции осложняется периодами спонтанной реактивации (HBV-р), обычно обусловленной иммуносупрессивной терапией при ИВРЗ [3]. Инфекционный процесс проходит несколько стадий, начиная с *максимально активной*, когда определяется HBeAg — маркер активной HBV-репликации (так называемый антиген инфекционности), к которому постепенно вырабатываются антитела (анти-HBe). С течением времени процесс переходит в *стадию «неактивного носительства» HBV*, в которой уровень HBeAg и анти-HBe становится отрицательным, но сохраняются в детектируемом количестве поверхностный «австралийский» антиген (HBsAg) и антитела к сердцевинному антигену (анти-HBc, или anti-HBcor). В дальнейшем наступает *стадия past-инфекции*, когда HBsAg может не определяться, вырабатывается достаточное количество антител к данному антигену (анти-HBs), и эти пациенты при неадекватном скрининге уже выпадают из поля зрения клиницистов как носители вируса и потенциальный источник заражения. По мере нарастания титра анти-HBs и снижения титров анти-HBe и анти-HBc в крови перестает определяться вирусная нагрузка (ДНК HBV), что соответствует *разрешившейся инфекции* и является наименее опасным состоянием с точки зрения риска как инфицирования, так и HBV-р [4].

Проблема HBV-р приобретает все большую актуальность в связи с широким применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в терапии ИВРЗ. По данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», частота HBV-р/сероверсии HBV-инфекции у больных с ИВРЗ составила 10% [5]. В метаанализе, выполненном американскими авторами, у больных воспалительными артропатиями, получавших БПВП и ГИБП, HBV-р наблюдалась в 14,6 и 1,6% случаев хронической и перенесенной ранее (past) HBV-инфекции соответственно [6].

В систематическом обзоре отмечено, что совокупная распространенность наличия HBsAg и анти-HBc у пациентов с ИВРЗ аналогична таковой в общей популяции и составляет 3% [7]. В то же время, по данным ретроспективного перекрестного исследования китайских авторов, включавшего 1461 больного ревматоидным артритом (РА), частота хронической HBV-инфекции, выявленной при скрининговом обследовании, достигала 10,1% [8]. В исследовании N. Mahgoub и соавт. [9] хроническая HBV-инфекция у больных РА встречалась значимо чаще, чем в контроле (1,19 и 0,64% соответственно; $p < 0,001$). При мультивариантном логистическом регрессионном анализе РА имел значимую ассоциацию с хронической HBV-инфекцией (отношение шансов, ОШ 1,89; 95% доверительный интервал, ДИ 1,55–2,29; $p < 0,001$). По сообщениям других авторов, число негативных по HBsAg и при этом позитивных по anti-HBc пациентов в 6–12,5 раза превышает таковое больных с наличием HBsAg [10–12].

Важнейшим элементом профилактики ВГВ является пассивная и активная иммунизация населения. Вакцина против HBV была разработана в 1987 г., ее внедрение в широкую практику начато в 90-х годах прошлого века. Эта вакцина представляет собой препарат на основе поверхностного HBV-антигена, полученного методом рекомбинации ДНК на культуре дрожжей, трансформированных путем включения в их геном гена, кодирующего HBsAg. В 1992 г. ВОЗ рекомендовала внести иммунизацию от ВГВ в национальные календари вакцинации. В настоящее время вакцинация проводится в 200 странах мира, в том числе в Российской Федерации [13, 14]. Вакцинации подлежат дети, начиная с первого года жизни, и взрослые. Согласно российским рекомендациям по вакцинопрофилактике ВГВ, в случае контакта с HBV лицам из групп риска, а также лицам, не привитым ранее против данной инфекции, или лицам, у которых вакцинация не закончена, или в случае, когда уровень HBs-антител ниже защитного (<10 МЕ/л), после случайных заражений в результате контакта с инфицированным материалом вводят специфический иммуноглобулин. Его применение показано в первые 24–48 ч (до 15 дней, хотя при этом эффективность профилактики резко снижается) после контакта с инфекцией с одновременным введением вакцины [13].

На рубеже XX–XXI вв. отмечался всплеск интереса к безопасности вакцинации против HBV, усиливаемый сообщениями в средствах массовой информации о ее нежелательных явлениях [15]. В отдельных работах на небольших выборках были продемонстрированы безопасность рекомбинантной ДНК-вакцины, вводимой стандартным курсом (0–1–6 мес), в отношении обострения заболевания у пациентов с РА и ее иммуногенность (выработка антител отмечена у 68% пациентов) [16]. Примерно в это же время были описаны случаи синдрома Шегрена [17], узелкового полиартериита [18], системной красной волчанки (СКВ) [19], болезни Стилла взрослых [20], лимфоцитарного васкулита с диффузным отеком кожи [21] после вакцинации против HBV. Французские ревматологи сообщили о 22 пациентах, у которых ухудшение состояния было связано с вакцинацией. Критериями включения в это исследование были любые ревматические жалобы продолжительностью ≥ 1 нед, появление жалоб в течение 2 мес после вакцинации против HBV, отсутствие ранее диагностированного ревматического заболевания (РЗ), а также отсутствие других причин возникновения жалоб. В 8 из 22 случаев симптомы появились после введения первой дозы вакцины, в 5 — второй, в 3 — третьей (1 мес между 2 инъекциями) и в 6 — после ревакцинации. В 6 наблюдениях развился полиартрит, соответствующий критериям РА ACR (American College of Rheumatology) 1987 г., в 5 — поствакцинальный артрит, в 2 — обострение СКВ, в 4 — полиартралгии и миалгии, в 3 — усталость, в 1 — васкулит, подтвержденный биопсией, в 2 — предположительно васкулит (биопсия для его подтверждения не проводилась). У пациента 43 лет после вакцинации появились лихорадка (38 °C), узловатая эритема и олигоартрит нижних конечностей, которые регрессировали в течение 1 мес на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов. В подавляющем большинстве упомянутых случаев продолжение курса вакцинации привело к ухудшению состояния пациентов [22]. Также был опубликован ряд статей, посвященных развитию аутоиммунных заболеваний после вакцинации против HBV, однако большая их часть, скорее, подтверждала тезис:

«после этого не значит вследствие этого», как, например, описание развития эрозивного РА с ревматоидными узелками вскоре после вакцинации [23].

В рамках безопасности вакцинации против HBV активно обсуждался так называемый ASIA-синдром (Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants) — аутоиммунный (аутовоспалительный) синдром, индуцированный адъювантами [24]. В 2008 г. A.L. Nancy и Y. Shoenfeld [25] сообщили о синдроме хронической усталости у 56-летней женщины, который сопровождался фибромиалгией, демиелинизирующим процессом и появлением аутоантител. Заболевание началось после второй дозы вакцины против HBV и усугубилось после третьей дозы. В 2011 г. Y. Shoenfeld и N. Agmon-Levin [26] описали состояние, которое охватывало аутоиммунные явления, возникшие после воздействия адъювантов, т. е. веществ, усиливающих как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ. Это явление гиперактивации иммунной системы может привести к аутоиммунным реакциям или хроническому воспалительному состоянию. Поствакцинальный ASIA-синдром имеет следующие основные критерии: воздействие внешних раздражителей (вакцина, адъювант) до появления клинических симптомов, а также типичные клинические проявления в виде миалгий, миозита или мышечной слабости, артралгий и/или артрита, синдрома хронической усталости, плохого сна или нарушения сна, неврологических расстройств, когнитивных нарушений, потери памяти, пирексии, сухости во рту. Второстепенные критерии включают: появление аутоантител или антител, направленных на предполагаемый адъювант (при поствакцинальном ASIA-синдроме точно не установлены), другие клинические проявления (например, синдром раздраженного кишечника), специфический набор генов системы HLA (HLA-DRB1, HLA-DQB1), развитие аутоиммунного заболевания [26]. В некоторых случаях при синдроме ASIA также может встречаться фибромиалгия. Факторами риска ее возникновения можно считать возникновение нежелательных явлений (НЯ) во время курса иммунизации, наличие аутоиммунной предрасположенности и более высокие титры аутоантител [27].

В соответствии с Глобальным планом обеспечения безопасности вакцин, изданным ВОЗ в 2021 г., НЯ после иммунизации (Adverse Event Following Immunization, AEFI) — это любое нарушение состояния здоровья, которое следует за иммунизацией, но необязательно имеет причинно-следственную связь с ней. При оценке причинно-следственной связи важно рассмотреть все возможные обстоятельства возникновения AEFI и степень вероятности каждого из них, прежде чем приписывать событие вакцинному продукту [28]. Соответственно, частота новых случаев аутоиммунных воспалительных заболеваний (как и их обострений), развившихся после любой вакцинации, обязательно должна быть сопоставлена с таковой в популяции конкретного региона в течение того же промежутка времени. Подтверждением сказанного служат данные ретроспективного обзора медицинских карт почти 1 млн человек в возрасте 15–59 лет, внесенных в регистр вакцинированных против ВГВ в Северной Калифорнии: статистически значимой связи между введением указанной вакцины и возникновением РА не обнаружено [29].

Согласно обновленным рекомендациям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. по вакцинации взрослых больных с аутоиммунными воспалительными за-

болеваниями, вакцинация против HBV проводится пациентам с ИВРЗ только из групп риска, в которые входят HBV-серонегативные пациенты, путешествующие или проживающие в эндемичных странах, а также больные с повышенным риском заражения HBV (например, медицинский персонал, домохозяйцы, сексуальные партнеры лиц с хронической HBV-инфекцией, потребители внутривенных наркотиков, мужчины, практикующие секс с мужчинами). Такой подход является эффективным и безопасным во время проведения любой терапии, включая глюкокортикоиды (ГК), БПВП и ГИБП [30]. Отметим, что под серонегативностью следует понимать титр анти-HBs <10 МЕ/л [31].

Истинная клиническая эффективность рассматриваемой вакцины заключается в уменьшении частоты ВГВ и летальности от HBV-инфекции у больных с ИВРЗ как в целом, так и в зависимости от проводимой терапии БПВП и ГИБП. Она может быть оценена только в ходе многолетнего проспективного, вероятно, многоцентрового, выполненного (что важно!) по единому протоколу исследования, включающего тысячи пациентов. Данное условие выполнимо лишь с привлечением больших человеческих и материальных ресурсов. Поэтому на сегодняшний день в качестве мерила эффективности вакцины предложен такой «суррогатный маркер», как способность инициировать и поддерживать защитные (протективные) уровни специфических антител, т. е. иммуногенность.

Вопрос об иммуногенности вакцины против HBV в зависимости от диагноза и проводимой терапии по-прежнему остается открытым. В начале XXI в. на небольших когортах было показано, что вакцинация пациентов с ИВРЗ против HBV приводит к выработке антител у 66–68% из них, однако в обеих работах речь шла лишь об одном цикле вакцинации [32, 33]. S. Intongkam и соавт. [33] изучили вакцинальный ответ у 46 больных РА, 33 из которых получали стандартные БПВП (сБПВП), а 13 — как сБПВП, так и ГИБП. Достижение протективного уровня антител (серопротекция) у больных РА наблюдалось реже, чем у пациентов контрольной группы (64 и 100% соответственно; $p=0,045$). Пациенты, использовавшие ГИБП и сБПВП, также в меньшей степени достигали серопротекции по сравнению с контрольной группой (соответственно 50 и 100%; $p=0,02$; 69,7 и 100%; $p=0,09$). Пациенты с РА, ответившие на лечение, были моложе по сравнению с не ответившими на лечение и реже получали ритуксимаб (РТМ). Частота обострений РА не увеличивалась после вакцинации против гепатита В. Возможно, на результаты работы могла повлиять малочисленность контрольной группы ($n=9$).

В исследовании, включавшем 13 больных, было показано, что вакцинация против HBV не привела к изменениям активности заболевания у пациентов с РА и болезнью Бехчета, а иммуногенность была сопоставима в основной и контрольной группах [34]. A. Haykir Solay и F. Eser [35] установили, что у 106 больных с ИВРЗ, которым назначали ингибиторы ФНО α (иФНО α), частота ответа на вакцину составила 53,2%, причем в группе инфликсимаба (ИНФ) ответ был минимальным — 16,7%, а в группе этанерцепта (ЭТЦ) он оказался значительно выше — 88,9%. Более того, применение двойной дозы вакцины не повысило уровень иммунного ответа. Возможно, полученные результаты обусловлены тем, что титр анти-HBs в сыворотке измеряли однократно — через 1 мес после введения последней дозы вакцины.

P. Richi и соавт. [36] изучали иммуногенность вакцины против HBV у 187 пациентов с РА, получающих ГИБП: иФНО α , РТМ, тоцилизумаб (ТЦЗ), абатацепт или анакинру. Примечательно, что более 60% пациентов, включенных в это исследование, ранее не были вакцинированы против HBV. Свыше 80% больных ответили на вакцину, но потребовались дополнительные ревакцинации и вторая серия вакцин. Пациенты, достигшие сероконверсии (титр анти-HBs >10 мМЕ/мл), были моложе тех, у кого сероконверсии не наблюдалось (47,10 $\pm$ 12,99 и 53,18 $\pm$ 10,54 года соответственно; $p=0,012$). Сероконверсия выявлена у 93,75% пациентов, принимавших СБПВП, и у 97,96% здоровых лиц контрольной группы. Уровень сероконверсии в группе ГИБП был значимо ниже, чем в группе СБПВП ($p=0,043$), и имел тенденцию к более низким значениям по сравнению с таковым у здоровых ($p=0,056$), при этом лечение СБПВП и/или ГК не повлияло на вакцинальный ответ. Наибольшая частота ответа на вакцину наблюдалась у больных, получавших ЭТЦ (91,38%) и голимумаб (100%). Пациенты, которым назначали ЭТЦ, с большей вероятностью реагировали на вакцину, чем те, кто использовал другие ГИБП (ОШ 3,074; 95% ДИ 1,124–8,405; $p=0,023$). В то же время большинство пациентов, получавших РТМ, не ответили на вакцину (ОШ 0,064; 95% ДИ 0,019–0,222; $p<0,001$). В этой группе больные были старше, чем те, кто не использовал РТМ (в среднем 56,0 $\pm$ 9,6 и 47,6 $\pm$ 12,8 года соответственно; $p=0,017$), но связь между РТМ и худшим ответом сохранялась и после поправки на возраст (ОШ 0,077; 95% ДИ 0,019–0,222; $p<0,001$). В данном исследовании ИНФ не снижал иммунный ответ. Этот результат отличается от данных, полученных ранее Р.К. Jr. Pratt и соавт. [37], которые изучали иммунологический ответ на вакцину против HBV у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Эти авторы обнаружили, что при лечении ИНФ вероятность достижения сероконверсии была значимо ниже. Также отмечено, что больным, получавшим ГИБП, значимо чаще, чем пациентам, использовавшим СБПВП, требовались ревакцинация (34,22 и 12,5% соответственно; $p=0,003$) и повторная серия вакцинации (23,53 и 8,33% соответственно; $p=0,02$). Таким образом, пациенты, находящиеся на терапии ГИБП, могут достичь высоких показателей иммунного ответа на вакцину против HBV при соблюдении полного графика вакцинации. Однако для достижения такого высокого уровня сероконверсии чаще требуются ревакцинация и вторая серия вакцинации. В связи с этим авторы поддержали предложение о вакцинации против HBV пациентов с ИВРЗ сразу после установления диагноза, а не тогда, когда рассматривается возможность применения ГИБП [36].

В проспективном исследовании V.C. Romao и соавт. [38] 62 пациента с ИВРЗ различной степени активности (от ремиссии до очень высокой), получавшие ГИБП, не вакцинированные ранее и не контактировавшие с HBV, были привиты против HBV. Уровень анти-HBs оценивали повторно через 1 мес и более после введения последней дозы. Последующее наблюдение включало осмотр и анализ крови каждые 3 мес, максимально — до 3 мес после третьей дозы. Ответ определяли как достижение уровня анти-HBs ≥ 10 МЕ/л. Группу контроля составили здоровые добровольцы, также прошедшие курс вакцинации. Положительный ответ на вакцинацию зарегистрирован у 32,3% пациентов и 94,7% лиц контрольной группы того же возраста ($p<0,001$). Средний титр анти-HBs после вакцинации был значимо ниже у пациентов, ответивших

на вакцинацию, чем в контроле (соответственно 569 $\pm$ 772 и 1370 $\pm$ 827 Ед/л; $p<0,001$). Частота ответа на вакцинацию составила 25,8% при РА и 38,7% при спондилоартрите. Поствакцинальный ответ наблюдался у 37,3% пациентов, получавших иФНО α , и у 9,1% больных, использовавших другие ГИБП ($p=0,07$). Ни один из 4 пациентов, использовавших РТМ, не ответил на вакцинацию. Примечательно, что только 16,7% пациентов, которым назначали ТЦЗ, ответили на вакцинацию, в то время как в ранее опубликованном исследовании доля таких больных достигала 78% [36]. На фоне лечения иФНО α , частота поствакцинального ответа варьировалась от 18% (для ИНФ) до 57% (для ЭТЦ). Авторы предполагают, что это может быть связано с различной фармакокинетикой указанных препаратов и сроками вакцинации по отношению к дате инфузии ИНФ. Ответ не зависел от дозы применяемых ГК. У 4 пациентов было пропущено как минимум одно введение ГИБП по причинам, не связанным с вакцинацией, однако при этом все они не ответили на вакцинацию. У 16 (25%) пациентов наблюдались обострения заболевания: у 9 они были легкими и не требовали изменения терапии, 5 больных нуждались в минимальном лечении/коррекции дозы лекарств, у 2 развилась вторичная неэффективность лечения, которая привела к смене терапии. С точки зрения безопасности вакцинации никаких клинически значимых нежелательных событий не выявлено. Авторы также поддерживают рекомендацию проводить вакцинацию против HBV до начала применения ГИБП, возможно, даже сразу после установления диагноза. У пациентов, уже получающих ГИБП, следует изучить альтернативные стратегии вакцинации против гепатита В, например увеличение дозы вакцины, использование различных адъювантов или даже временное прекращение антиревматической терапии [38].

Также важно подчеркнуть, что статус не ответившего на вакцинацию пациента обязательно должен быть официально зарегистрирован из-за возможности использования мер пост-HBV-воздействия в случае контакта с HBV [39].

К сожалению, охват вакцинацией пациентов с РЗ остается субоптимальным. Основной причиной этого считается низкая информированность пациентов [40]. M. Feuchtenberger и соавт. [41] провели анкетирование и проанализировали титры поствакцинальных антител к различным инфекциям (гепатит В, краснуха, эпидемический паротит, корь, дифтерия, столбняк) у 301 больного РА. Было показано, что пациенты, получавшие ГИБП, в большей степени информированы о повышенном риске инфекций. Было выявлено очевидное несоответствие между осведомленностью о вакцинации и фактическими показателями вакцинации для всех когорт больных, согласно медицинской документации.

В ходе перекрестного проспективного исследования U. Kiltz и соавт. [42] изучали вакцинальный статус и состояние скрининга на инфекции до начала применения БПВП/ГИБП у 975 пациентов с ИВРЗ. Практически все больные, получавшие ГИБП ($n=499$), были обследованы на ВГВ (94%). Суммарная распространенность поверхностного антигена HBsAg и анти-HBs у пациентов с ИВРЗ оказалась такой же, как и в общей популяции, — 3 и 15% соответственно. Шестнадцать пациентов с хроническим ВГВ применяли ламивудин (3,4%), менее 30% были вакцинированы против HBV. Ни у одного пациента не были выполнены национальные рекомендации Германии по вакцинации, требующие полного документирования сведений о прививках. Авторы подчеркивают,

что, хотя пациенты с ИВРЗ и врачи общей практики регулярно получают информацию о необходимости вакцинации против наиболее распространенных инфекций, уровень иммунизации колебался от низкого до умеренного. Для улучшения результатов необходимо запланировать междисциплинарные качественные проекты.

Заключение. Таким образом, вакцинация против гепатита В показана пациентам с ИВРЗ из групп риска инфицирования ВГВ, что требует детального, прицельного сбора анамнеза перед назначением лечения. По мнению большин-

ства авторов, вакцинация против HBV должна проводиться до назначения антиревматической терапии, в этом случае ее иммуногенность значительно повышается. Необходимо уточнять иммунологический статус в отношении ВГВ (HBsAg, анти-HBc, анти-HBs) перед вакцинацией. Существующие вакцины против HBV имеют хороший профиль безопасности, по крайней мере у больных РА. Для уточнения вопросов, связанных с иммуногенностью и безопасностью указанных вакцин при других ИВРЗ, несомненно, требуются дальнейшие клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Min Y, Wei X, Xia X, et al. Hepatitis B virus infection: An insight into the clinical connection and molecular interaction between hepatitis B virus and host extrahepatic cancer risk. *Front Immunol.* 2023 Mar 1;14:1141956. doi: 10.3389/fimmu.2023.1141956. eCollection 2023.
2. Белов БС, Абдурахманов ДТ. Вирус гепатита В и ревматические болезни. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(2):207-213. [Belov BS, Abdurakhmanov DT. Hepatitis B virus and rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020;58(2):207-213. (In Russ.)].
3. Балабанова РМ. Ревматические заболевания и вирусная инфекция: есть ли связь? Современная ревматология. 2020;14(4): 98-102. [Balabanova RM. Rheumatic diseases and viral infection: is there an association? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(4):98-102. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-98-102
4. Chen YM, Yang SS, Chen DY. Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: A narrative review. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019 Feb;52(1):1-8. doi: 10.1016/j.jmii.2017.10.002. Epub 2017 Nov 5.
5. Гриднева ГИ, Аронова ЕС, Белов БС. Хронический гепатит В у пациентов ревматологического стационара: проблемы скрининга и реактивации инфекции. Современная ревматология. 2023;17(5):67-72. [Gridneva GI, Aronova ES, Belov BS. Chronic hepatitis B in hospitalized rheumatologic patients: problems of screening and reactivation of infection. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(5): 67-72. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-67-72.
6. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK, et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Inflammatory Arthritis Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 May;70(5):724-731. doi: 10.1002/acr.23346. Epub 2018 Apr 12.
7. 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.
8. Zheng HW, Ouyang ZM, Pan J, et al. Hepatitis B virus infection status and clinical characteristics in patients with rheumatoid arthritis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2024 Jan 16;104(3):205-211. doi: 10.3760/cma.j.cn 112137-20230802-00132
9. Mahroum N, Watad A, Tiosano S, et al. Chronic hepatitis B viral infection among RA patients—a cross-sectional control study. *Clin Rheumatol.* 2019 May;38(5):1237-1241. doi: 10.1007/s10067-019-04448-x. Epub 2019 Feb 8.
10. Capkin E, Yazıcı A, Karkucak M, et al. Evaluation of hepatitis serology and frequency of viral reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving biologic agents: a multicenter observational study. *Rheumatol Int.* 2023 Mar;43(3):523-531. doi: 10.1007/s00296-022-05169-2. Epub 2022 Sep 5.
11. Aguirre A, Yazdany J. Hepatitis B Screening Before Biologic or Targeted Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drug Therapy: Many Roads to Improvement. *J Rheumatol.* 2022 Jan;49(1):1-4. doi: 10.3899/jrheum.211000. Epub 2021 Nov 1.
12. Canzoni M, Marignani M, Sorgi ML, et al. Prevalence of Hepatitis B Virus Markers in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases in Italy. *Microorganisms.* 2020 Nov 16;8(11):1792. doi: 10.3390/microorganisms8111792.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острый гепатит В (ОГВ) у детей. [The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Acute hepatitis B (AHB) in children]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/488_2
14. Приказ от 6 декабря 2021 г. n 1122н об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок. [Order № 1122n dated December 6, 2021 on approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for preventive vaccinations]. <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=410331>.
15. Grotto I, Mandel Y, Ephros M, et al. Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines — a review. *Vaccine.* 1998 Feb; 16(4):329-34. doi: 10.1016/s0264-410x(97) 00214-4.
16. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jul;61(7):623-5. doi: 10.1136/ard.61.7.623.
17. Toussiot E, Lohse A, Wendling D, Mougin C. Sjögren's syndrome occurring after hepatitis B vaccination. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):2139-40. doi: 10.1002/1529-0131 (200009)43:9<2139::AID-ANR27>3.0.CO;2-3.
18. Saadoun D, Cacoub P, Mahoux D, et al. Vascularites postvaccinales: a propos de trois observations. *Rev Med Interne.* 2001 Feb; 22(2):172-6. doi: 10.1016/s0248-8663(00) 00307-6.
19. Fineschi S. Can recombinant anti-hepatitis B vaccine be a cause of systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2001;10(11):830. doi: 10.1177/096120330101001114.
20. Grasland A, Le Maotre F, Pouchot J, et al. Maladie de Still de l'adulte après vaccination contre l'hépatite A et B? *Rev Med Interne.* 1998 Feb;19(2):134-6. doi: 10.1016/s0248-8663(97)83425-x.
21. Drucker Y, Prayson RA, Bagg A, Calabrese LH. Lymphocytic vasculitis presenting as diffuse subcutaneous edema after hepatitis B virus vaccine. *J Clin Rheumatol.* 1997 Jun;3(3): 158-61. doi: 10.1097/00124743-199706000-00010.
22. Maillefert JF, Sibilia J, Toussiot E, et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford).* 1999 Oct;38(10):978-83. doi: 10.1093/rheumatology/38.10.978.
23. Treves R, Lacoste L, Bontoux D, et al. Polyarthrite rhumatoïde nodulaire érosive déclenchée par une vaccination contre l'hépatite B. *Presse Med.* 1997 Apr 26;26(14):670.
24. Заяева А., Юнси СИ, Заусалина АИ

- и др. Аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами. Архив внутренней медицины. 2023;13(6):405-412.
- [Zayaeva AA, Younsi SI, Zausalina AI, et al. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2023;13(6):405-412. (In Russ.)].
25. Nancy AL, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies – the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. *Autoimmun Rev*. 2008 Oct;8(1):52-5. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.026. Epub 2008 Aug 24.
26. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011 Feb;36(1):4-8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003. Epub 2010 Aug 13.
27. Agmon-Levin N, Zafir Y, Kivity S, et al. chronic fatigue syndrome and fibromyalgia following immunization with the hepatitis B vaccine: another angle of the 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants' (ASIA). *Immunol Res*. 2014 Dec;60(2-3):376-83. doi: 10.1007/s12026-014-8604-2.
28. WHO. Global vaccine safety blueprint 2.0 (GVSB2.0) 2021-2023/. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348966/9789240036963-eng.pdf?sequence=1>
29. Ray P, Black S, Shinefield H, et al. Risk of rheumatoid arthritis following vaccination with tetanus, influenza and hepatitis B vaccines among persons 15–59 years of age. *Vaccine*. 2011 Sep 2;29(38):6592-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.06.112. Epub 2011 Jul 16.
30. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14.
31. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open*. 2019 Sep 9;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035. eCollection 2019.
32. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jul;61(7):623-5. doi: 10.1136/ard.61.7.623.
33. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchontan R, et al. Efficacy and safety of hepatitis B vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs and/or biologics therapy. *J Clin Rheumatol*. 2019 Dec;25(8):329-334. doi: 10.1097/RHU.0000000000000877.
34. Erkek E, Ayaslioglu E, Erkek AB, et al. Response to vaccination against hepatitis B in patients with Behcet's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Oct;20(10):1508-11. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03903.x.
35. Haykir Solay A, Eser F. High dose hepatitis B vaccine is not effective in patients using immunomodulatory drugs: a pilot study. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1177-1182. doi: 10.1080/21645515.2019.1574151. Epub 2019 Mar 19.
36. Richi P, Alonso O, Martin MD, et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccine in patients on biological therapy: results of the RIER cohort study. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep;39(9):2751-2756. doi: 10.1007/s10067-020-05042-2. Epub 2020 Apr 4.
37. Pratt PK Jr, David N, Weber HC, et al. Antibody Response to Hepatitis B Virus Vaccine is Impaired in Patients with Inflammatory Bowel Disease on Infliximab Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jan 18;24(2):380-386. doi: 10.1093/ibd/izz001.
38. Romao VC, Avila-Ribeiro P, Goncalves MJ, et al. Hepatitis B vaccination associated with low response in patients with rheumatic diseases treated with biologics. *RMD Open*. 2023 Dec 6;9(4):e003597. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003597.
39. Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of a Hepatitis B Vaccine with a Novel Adjuvant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Apr 20;67(15):455-458. doi: 10.15585/mmwr.mm6715a5.
40. Белов БС, Муравьева НВ. Современные представления о вакцинации больных ревматическими заболеваниями: взгляд экспертов АСР. Антибиотики и химиотерапия. 2023; (5–6):77-84.
- [Belov BS, Muravyeva NV. Modern Ideas about Vaccination of Patients with Rheumatic Diseases: the View of ACR Experts. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2023; (5–6):77-84. (In Russ.)].
41. Feuchtenberger M, Kleinert S, Schwab S, et al. Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2012 Jun;32(6):1533-9. doi: 10.1007/s00296-011-1808-z. Epub 2011 Feb 15.
42. Kiltz U, Celik A, Tsiami S, et al. Are patients with rheumatic diseases on immunosuppressive therapies protected against preventable infections? A cross-sectional cohort study. *RMD Open*. 2021 Apr;7(1):e001499. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001499.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.03.2024/02.06.2024/8.06.2024

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 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.

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

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

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

Применение целекоксиба при ревматических заболеваниях: возможности и перспективы. Краткий описательный обзор

Каратеев А.Е.

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

Хроническая боль — главное проявление ревматических заболеваний (РЗ), определяющее основные страдания и ухудшающее качество жизни пациентов. Проблема эффективного контроля хронической боли в ревматологии остается весьма актуальной, несмотря на успехи в разработке новых препаратов для патогенетической терапии, прежде всего иммуновоспалительных РЗ. Так, 40–50% больных ревматоидным артритом (РА), даже получающих генно-инженерные биологические препараты и ингибиторы Янус-киназы, испытывают потребность в анальгетиках. По данным ряда популяционных исследований, около 50% пациентов с наиболее распространенным РЗ — остеоартритом (ОА) — вынуждены регулярно использовать различные анальгетики.

Наиболее популярным классом анальгетиков, эффективность которых доказана при РА, спондилоартритах (SpA), ОА, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Как показано в серии метаанализов, НПВП по лечебному действию превосходят плацебо и парацетамол, не уступают опиоидам и при этом обладают суммарно лучшей переносимостью. Однако применение НПВП может сопровождаться развитием ряда опасных неблагоприятных реакций (НР), что требует тщательного контроля состояния больных с учетом коморбидных заболеваний и факторов риска. Очень важен выбор препарата со взвешенным соотношением эффективности и низкого риска НР со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Таким препаратом является целекоксиб, лечебный потенциал и относительная безопасность которого подтверждены при РА, SpA и ОА. Дифференцированный подход к назначению целекоксиба позволяет добиться максимального терапевтического результата при минимальном риске НР: при выраженной боли лечение начинают с дозы 400 мг/сут с последующим переходом на поддерживающую дозу 200 мг/сут.

Ключевые слова: ревматические заболевания; боль; нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; осложнения; целекоксиб.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; ae karat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Применение целекоксиба при ревматических заболеваниях: возможности и перспективы. Краткий описательный обзор. Современная ревматология. 2024;18(5):127–134. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-127-134

Celecoxib in rheumatic diseases: possibilities and prospects.

Brief descriptive survey

Karateev A.E.

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

Chronic pain is the main manifestation of rheumatic diseases (RD), it determines the main complaints and worsens the quality of life of patients. The problem of effective control of chronic pain in rheumatology remains a current issue despite the successes in the development of new drugs for pathogenetic therapy, especially in immunoinflammatory RD. For example, 40–50% of patients with rheumatoid arthritis (RA), even those receiving biologic disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors, require analgesics. According to several population studies, about 50% of patients with the most common RD, osteoarthritis (OA) are forced to take various analgesics on a regular basis.

The most popular class of analgesics with proven efficacy in RA, spondyloarthritis (SpA) and OA are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). As has been shown in several meta-analyses, NSAIDs are superior to placebo and paracetamol in their therapeutic effect, are not inferior to opioids and are better tolerated overall. However, the use of NSAIDs can be associated with the development of dangerous adverse events (AEs), which requires careful monitoring of the patient's condition, considering comorbid diseases and risk factors. It is very important to choose a drug with a balanced ratio of efficacy and low risk of gastrointestinal and cardiovascular AEs. One such drug is celecoxib, whose therapeutic potential and relative safety have been confirmed in RA, SpA and OA. A differentiated approach to celecoxib prescription makes it possible to achieve a maximum therapeutic result with a minimum risk of AEs. For severe pain, treatment starts with a dose of 400 mg/day, followed by a switch to a maintenance dose of 200 mg/day.

Keywords: rheumatic diseases; pain; non-steroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; complications; celecoxib.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; ae karat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Celecoxib in rheumatic diseases: possibilities and prospects. Brief descriptive survey. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(5):127–134. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-127-134

Основная цель современной терапии ревматических заболеваний (РЗ) — подавление прогрессирования патологического процесса, предотвращение развития тяжелых структурных изменений и серьезных неблагоприятных реакций (НР), угрожающих здоровью и жизни пациентов. Реализация данной цели лежит в основе стратегии Treat-to-Target (T2T), признанной ревматологами всего мира и направленной на достижение ремиссии/низкой воспалительной активности (НВА). T2T — основной принцип курации больных с системными иммуновоспалительными РЗ (ИВРЗ), такими как ревматоидный артрит (РА), аксиальный спондилоартрит (аксСпА) и псориатический артрит (ПсА) [1–3]. Более того, многие эксперты предлагают распространить данную стратегию и на практику ведения пациентов с наиболее частым РЗ — остеоартритом (ОА) [4].

Однако успех лечения РЗ не может считаться полным лишь при сдерживании развития болезни. Очевидно, что перед современной медициной стоят более амбициозные задачи — достижение хорошего или как минимум приемлемого качества жизни пациента. Но добиться их решения непросто, даже с помощью эффективных современных терапевтических инструментов, таких как синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), ингибиторы Янус-киназ (иJAK). Ведь при формальном, в соответствии со стандартными индексами (Disease Activity Score 28, DAS28; Clinical Disease Activity Index, CDAI; Simplified Disease Activity Index, SDAI), достижении ремиссии/НВА у существенной части пациентов могут сохраняться те или иные симптомы ИВРЗ, включая боль, утомляемость, нарушение функции и общее плохое самочувствие, которые делают невозможным нормализацию качества жизни [5]. Эту проблему хорошо иллюстрирует ряд недавних обзоров, в которых отмечается сохранение резидуальной боли у 10–40% пациентов с РА, находящихся в состоянии ремиссии/НВА [6–8].

Можно выделить три основные ситуации, в которых самая современная противоревматическая терапия не позволяет добиться полного устранения неблагоприятных симптомов. *Первая* из них — истинная резистентность к лечению, связанная с малоизученными пока механизмами персистенции иммунного воспаления. В этом случае может отмечаться неэффективность нескольких последовательно назначенных ГИБП и иJAK, т. е. формироваться истинное «трудное для лечения» (difficult-to-treat, D2T) РЗ [9, 10]. *Вторая* ситуация — наличие выраженных структурных нарушений, вызванных неправильным или несвоевременно начатым применением базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). В этом случае речь идет о «вторичном ОА», и причиной сохранения симптомов становится биомеханический стресс ткани, возникающий вследствие механической нагрузки на поврежденные мышцы, связки и костные структуры суставов. *Третья* ситуация — нарушение восприятия болевых и неболевых стимулов, обусловленное дисфункцией ноцицептивной системы в результате ноципластических процессов, центральной сенситизации (ЦС) и психоэмоциональных изменений (суммарно эти процессы, по сути, можно определить как полную или неполную коморбидную фибромиалгию, ФМ) [9, 10].

Иная проблема — лечение ОА. При этом заболевании пока не разработана действенная патогенетическая терапия, и используемые в качестве базисных препаратов симптома-

тические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), или «хондропротекторы», а также повторные курсы внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты (ГлК) обеспечивают лишь умеренное симптоматическое и структурно-модифицирующее действие [11]. Поэтому в качестве цели терапии ОА, по решению ряда экспертов [4], может рассматриваться достижение приемлемого для больного уровня симптомов (Patient Acceptable Symptom State, PASS), т. е. прежде всего эффективный контроль боли. Следует учесть, что у пациентов с ОА уровень страданий, связанных с болью и нарушением функции, не меньше, а подчас и больше, чем у больных РА [12]. Как минимум четверть пациентов с ОА постоянно испытывают умеренную или выраженную боль, что проиллюстрировали F. Castro-Dominguez и соавт. [13], которые оценивали назначение анальгетиков у 136 556 больных ОА (база данных IQVIA's, Испания). Согласно полученным данным, у 29 886 (21,9%) пациентов имелась умеренная/сильная боль, требовавшая использования в том числе опиоидных препаратов. При этом более чем в половине случаев, по мнению авторов, отмечался неадекватный контроль боли.

Таким образом, пациенты и с ИВРЗ, и с ОА сталкиваются с проблемой контроля основных симптомов (прежде всего, боли), ухудшающих качество жизни. Эту проблему не получается решить только с помощью базисной терапии, что определяет необходимость использования при РЗ симптоматических обезболивающих средств.

Потребность в анальгетиках у пациентов с ИВРЗ и ОА

Ярким подтверждением важности контроля боли при РЗ является широкое применение разных групп анальгетиков. Весьма наглядно потребность в обезболивающей терапии показана в работе K. Albrecht и соавт. [14], сравнивавших применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и опиоидов при различных ИВРЗ в Германии. Так, из 150 394 больных РА эти препараты принимали 61,0 и 21,0%; из 30 636 больных аксСпА — 62,0 и 17,0%, из 19 524 больных ПсА — 49,0 и 18,0% соответственно. Любопытной особенностью обезболивающей терапии в Германии являлось широкое назначение (в 29–33% случаев) метамизола, в том числе в качестве дополнительного анальгетика.

В мае 2024 г. была опубликована работа I.C. Scott и соавт. [15], в которой оценивалось использование анальгетиков у 334 386 больных ИВРЗ в Великобритании с 2004 по 2020 г. Обезболивающие препараты принимали большинство этих пациентов: 84,2 на 100 пациентов/лет в 2004 г., 64,5 на 100 пациентов/лет в 2020 г. Применение НПВП в эти годы составило 56,1 и 22,3 на 100 пациентов/лет соответственно. При этом снижение потребления НПВП (почти на 60%) определило рост назначения опиоидов — в 2020 г. этот показатель достиг 39,0 на 100 пациентов/лет.

Конечно, необходимость в приеме НПВП при ИВРЗ снижается на фоне лечения современными базисными средствами — ГИБП и иJAK, однако полный отказ от анальгетиков возможен далеко не во всех случаях. Это иллюстрирует недавняя работа O. Palsson и соавт. [16], проанализировавших потребность в НПВП у 940 больных РА, ПсА и аксСпА. При назначении ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) частота применения НПВП уменьшилась на 42% при РА, на 43% при ПсА и на 48% при аксСпА, т. е. более чем у половины пациентов потребность в приеме этих препаратов сохранилась.

По данным российского исследования, основанного на опросе 254 больных РА, которые получали ГИБП/иJAK в период разгара пандемии COVID-19 (2021–2022 гг.), НПВП регулярно использовали 44,5% респондентов [17].

Анальгетики, в силу отсутствия при ОА однозначно эффективной базисной терапии, были и остаются одним из наиболее востребованных классов лекарственных средств при этом заболевании. Среди них наиболее популярны НПВП. Так, в США и Европе их регулярно принимают около 40–50% пациентов (т. е. 10–15% всей популяции этих стран) с ОА и хронической неспецифической болью в спине (ХНБС), часто связанной с ОА позвоночника [18, 19].

В приведенном выше исследовании F. Castro-Dominguez и соавт. [13] 52,8% больных ОА применяли НПВП и/или слабые опиоидные анальгетики. По данным С. Zeng и соавт. [20], оценивавших использование различных препаратов у 125 696 больных ОА в Великобритании с 2000 по 2016 г., не-селективные НПВП (нНПВП) получали 18,0–27,3% пациентов, селективные НПВП – 0,8–8,1%, парацетамол – 8,9–12,7%, опиоиды – 4,5–8,8%.

Вероятно, наиболее масштабной работой, посвященной назначению НПВП при ОА, следует считать метаанализ 51 наблюдательного исследования, включавшего 6 494 509 больных ОА, выполненный Z. Yang и соавт. [21]: НПВП принимали в среднем 43,8% пациентов.

Достоинства и недостатки НПВП

НПВП – самый популярный класс препаратов, предназначенных как для подавления острой, так и для контроля хронической боли. НПВП включены в российские и зарубежные клинические рекомендации в качестве одного из основных средств лечения таких наиболее распространенных РЗ, как ОА и ХНБС, сопровождающихся выраженной болью [22–25]. НПВП целенаправленно воздействуют на центральные звенья патогенеза острой и хронической скелетно-мышечной боли. Основная мишень НПВП – фермент цикло-оксигеназа (ЦОГ) 2, экспрессия гена которого определяется биологическими эффектами цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6 и ФНО α , играющих ключевую роль в развитии хронического воспаления как при ИВРЗ, так и ОА. ЦОГ2 вызывает метаболический каскад, приводящий к синтезу простагландина (ПГ) Е $_2$, важнейшего участника процесса активации периферических болевых рецепторов, а также развития периферической сенситизации и ЦС ноцицептивной системы. По сути, ПГЕ $_2$ – основной эффектор боли и воспаления, вызванных иммунными нарушениями (при ИВРЗ) или механическим стрессом (при ОА и ХНБС) [26–28]. Исходя из этого, устранение ПГЕ $_2$ путем блокады ЦОГ2 представляется патогенетически обоснованным методом борьбы с болью при РЗ.

Эффективность НПВП при РЗ доказана длительной серией рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ): эти препараты по терапевтическому потенциалу статистически значимо превосходят плацебо и парацетамол и в целом не уступают опиоидным анальгетикам. Так, недавно I. Qureshi и соавт. [29] был представлен метаанализ 25 РКИ (n=5006), в которых сравнивалось действие внутривенного (в/в) введения парацетамола, в/в введения опиоидов

и в/в и внутримышечного (в/м) введения НПВП при острой боли в отделениях интенсивной терапии. Эффект всех трех анальгетиков не различался через 30 и 60 мин после инъекции. Но при этом использование НПВП ассоциировалось с меньшей потребностью в дополнительном обезболивании, а опиоиды чаще вызывали НР. Близкие результаты были получены в метаанализе С.М.Р. Jones и соавт. [30], включавшем 42 РКИ (n=6128). Согласно полученным данным, НПВП не уступали по обезболивающему действию опиоидам при острой скелетно-мышечной боли у пациентов отделения интенсивной терапии. J.B. Thorlund и соавт. [31] при оценке данных 13 РКИ (n=1398) не выявили различий в обезболивающем эффекте НПВП и опиоидов у больных ОА. Стандартизированная разность средних (СРС) составила 0,02 (95% доверительный интервал, ДИ –0,14–0,18). Любопытно, что, по данным этого исследования, физические упражнения (непрямое сравнение) обеспечивали более значимое улучшение, чем НПВП и опиоиды.

Преимущество НПВП подтверждено в работе В.Р. DeLemos и соавт. [32], сравнивавших эффект трамадола в дозе 100, 200 и 300 мг/сут, целекоксиба¹ 200 мг/сут и плацебо у 1001 больного ОА с умеренной/выраженной болью. Через 12 нед динамика индекса WOMAC в группе целекоксиба (25,9) была более благоприятной, чем в группе плацебо (18,9) и группах трамадола (16,4; 16,7 и 23,5 соответственно). Интересно, что изменение WOMAC на фоне приема 100 и 200 мг трамадола статистически значимо не отличалось от такового плацебо.

На превосходство НПВП при ХНБС указывают J.B. O'Donnell и соавт. [33], которые сравнивали результаты применения целекоксиба 400 мг/сут и трамадола 200 мг/сут у 1598 больных в ходе двух идентичных по дизайну РКИ. Согласно полученным данным, улучшение $\geq 30\%$ в первом РКИ было отмечено у 63,2 и 49,9% больных, во втором – у 64,1 и 55,1% соответственно (в обоих случаях $p < 0,05$).

Однако активное использование этого класса анальгетиков ограничено из-за риска развития серьезных НР. Вмешательство НПВП в метаболизм эйкозаноидов, связанное с блокадой ЦОГ, может вызывать крайне негативные последствия. Речь идет о неизбирательной блокаде стабильного фермента ЦОГ1 (близкого по структуре к ЦОГ2), определяющего синтез ПГЕ $_2$, ПГ $_2$ (простациклина) и тромбксана в слизистой оболочке (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сосудах и почечных клубочках. Это может нарушать защитный потенциал СО, приводя к развитию различных осложнений со стороны ЖКТ (НПВП-гастро-, энтеро- и колопатия), дестабилизации артериального давления (АД) и снижению клубочковой фильтрации. Этот круг осложнений считается типичным для нНПВП (блокирующих как ЦОГ2, так и ЦОГ1), к которым относится большинство представителей данного класса. В то же время и селективные ЦОГ2-ингибиторы – коксибы, в частности целекоксиб и эторикоксиб, не являются полностью безопасными. Подавление активности ЦОГ2 весьма благоприятно в плане купирования боли, но нарушает синтез ПГЕ $_2$ и ПГ $_2$ в эпителии сосудов при наличии атеросклероза (в том числе на его ранних стадиях) и артериальной гипертензии (АГ), тем самым повышая риск дестабилизации АД, прогрессирования сердечной недостаточности

¹Оригинальным препаратом целекоксиба, зарегистрированным на территории Российской Федерации, является Целебрекс®. В настоящем обзоре представлены исследования, проводившиеся с использованием оригинального препарата целекоксиба.

и, что самое главное, развития сосудистых тромбозов у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) [26–28].

Согласно многолетним наблюдениям, риск возникновения опасных осложнений со стороны ЖКТ (прежде всего, кровотечений) достигает 0,5–1 случая на 100 пациентов/лет; примерно такой же является и частота тяжелых тромбозомических осложнений (сосудистых катастроф — инфаркта миокарда, инсульта, внезапной смерти), а также клинически значимых нарушений функции почек [26–28].

Вероятность развития осложнений при использовании НПВП закономерно возрастает у лиц пожилого возраста, а также у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ, СССР и почек. Поэтому, решая вопрос о лечении НПВП, всегда следует учитывать наличие коморбидной патологии и соответствующих факторов риска, основными из которых являются язвенный анамнез, прием антитромботических препаратов и наличие серьезного кардиоваскулярного риска [26–28].

В реальной клинической работе принципиальное значение имеет выбор препарата с учетом критериев безопасности, особенно если речь идет о терапии хронической боли, например в рамках комплексного лечения хронических РЗ. Общеизвестным лидером здесь является целекоксиб, характеризующийся доказанным весьма благоприятным профилем безопасности в отношении ЖКТ и относительно низким риском кардиоваскулярных осложнений. Так, в метаанализе 52 РКИ (n=51 048), выполненном А. Моог и соавт. [34], установлено, что прием целекоксиба не ассоциировался с повышением частоты серьезных осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с плацебо: ее значение составило 0,3 и 0,3 на 100 пациентов/лет соответственно. При этом частота ЖКТ-осложнений у получавших нНПВП была в 3 раза выше: 0,9 на 100 пациентов/лет.

Метаанализ 21 популяционного исследования, включавшего от 60 до 24 000 пациентов, которых наблюдали от 3 до 30 мес, показал, что для целекоксиба относительный риск (ОР) кардиоваскулярной летальности составил 0,75 (95% ДИ 0,57–0,99), инфаркта миокарда — 1,08 (ДИ 0,88–1,33), инсульта — 0,94 (95% ДИ 0,71–1,24), т. е., по сути, не был значимо повышен [35].

В опубликованном в 2024 г. метаанализе 49 РКИ, проведенном Т.М.М.А. Биасе и соавт. [36], риск развития АГ для целекоксиба признан незначимым: ОР — 0,94 (ДИ 0,58–1,55), что отличает данный препарат от эторикоксиба, для которого продемонстрирован довольно высокий риск возникновения АГ: ОР — 1,98 (95% ДИ 1,14–3,46).

Благодаря хорошей переносимости именно целекоксиб наиболее широко изучался как средство лечения хронических РЗ. Результаты этих исследований позволяют в целом оценить перспективы применения НПВП в ревматологии.

НПВП при РА

РА — классическое ИВРЗ, при котором отмечается каскадная активация цитокинов и хемокинов, а также различных клеток врожденного и адаптивного иммунитета, что вызывает воспалительное повреждение скелетно-мышечной системы. Основа современной тактики лечения РА заключается в своевременном (как можно более раннем) назначении правильно подобранных БПВП [1]. При этом НПВП отводится роль сугубо симптоматического средства. Имеются лишь

ограниченные данные о повышении результативности терапии РА при совместном применении ГИБП и НПВП. Спорным является влияние НПВП на активность РА. Так, в метаанализе 10 РКИ, в которых изучалось действие 19 различных НПВП при РА, не выявлено статистически значимого влияния этих препаратов на уровень важнейшего маркера системной воспалительной реакции — СРБ: СРС=0,01 (95% ДИ -0,03–0,06; p=0,62) [37].

Весьма показательны данные Кохрановского метаанализа, в котором оценивались результаты использования целекоксиба (и других НПВП) при РА в 8 РКИ (n=3988) продолжительностью от 4 до 24 нед, причем в 2 РКИ проводилось сравнение целекоксиба и плацебо (n=873). Согласно полученным данным, в отношении снижения интенсивности боли целекоксиб оказался эффективнее плацебо на 11% (95% ДИ 8–14%). При этом не выявлено различия по влиянию на функциональный статус (динамика индекса Health Assessment Questionnaire, HAQ). По сравнению с другими НПВП целекоксиб был на 4% (95% ДИ 0–10%) эффективнее в отношении частоты достижения ответа по критериям ACR20, но не отличался по динамике боли и функциональных нарушений (HAQ). Важно отметить, что целекоксиб в дозе 400 мг/сут оказывал более значимое обезболивающее действие, чем в дозе 200 мг/сут. Динамика боли (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ, мм) при использовании этих доз составила, в отличие от плацебо, -12,4 (95% ДИ -16,7; -8,1) и -9,6 (95% ДИ -13,9; -5,3) соответственно [38].

НПВП при СпА

НПВП играют важную роль при СпА. До настоящего времени признается способность НПВП контролировать воспаление и прогрессирование заболевания у пациентов со СпА, т. е. оказывать патогенетическое действие. Эффективность НПВП при СпА подтверждена многими исследованиями. Так, Ф. Крюг и соавт. [39] в метаанализе 29 РКИ и 2 квази-РКИ (n=4356) показали значительное преимущество НПВП перед плацебо при СпА. Среднее различие в динамике боли на фоне приема НПВП по сравнению с плацебо составило -16,5 мм (95% ДИ -20,8; -12,1).

Подтверждением способности НПВП замедлять прогрессирование СпА стала классическая работа А. Wanders и соавт. [40], в которой 215 больных анкилозирующим спондилитом (АС) в течение 2 лет получали целекоксиб по 200 мг/сут в постоянном режиме (1-я группа) и «по требованию» (2-я группа). В итоге число лиц с рентгенологическим прогрессированием (по modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score, mSASSS) в 1-й группе составило 30,3%, а во 2-й — 60,8% (p<0,05).

Недавно появились данные нового исследования, посвященного данной проблеме (CONSUL). В этой работе 109 больных АС, получавших ГИБП голимумаб и имевших хороший ответ на этот препарат, были разделены на две группы: пациенты 1-й группы постоянно использовали целекоксиб 400 мг/сут, а пациенты 2-й группы оставались на монотерапии голимумабом. Результаты были оценены через 2 года. Выявлено отчетливое различие в динамике рентгенологического прогрессирования: например, новые синдесмофиты в группе комбинированной терапии возникли у 11% больных, а в группе монотерапии — у 25%. Однако небольшой размер исследуемых групп сделал статистическое различие между ними незначимым [41].

Применение более высоких доз НПВП при СпА обеспечивает более существенный терапевтический результат. Это демонстрирует, в частности, работа J. Sieper и соавт. [42], которые сопоставили действие целекоксиба 200 и 400 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 458 пациентов с АС. После 3 мес лечения частота улучшения по критериям ASAS20 (Assessment of SpondyloArthritis International Society на 20%) и уменьшения BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) в группе целекоксиба 400 мг/сут не отличалась от таковой в группе диклофенака 150 мг/сут, но оказалась более значимой по сравнению с группой целекоксиба 200 мг/сут: 59,7% и -1,32 пункта, 60,2% и -1,48 пункта, 46,0% и -0,99 пункта соответственно.

Еще одной работой, показывающей преимущество целекоксиба 400 мг/сут при СпА, стало исследование A.J. Kivitz и соавт. [43], в котором сопоставлялось действие целекоксиба в дозах 400 и 200 мг/сут с плацебо у 608 больных ПсА. Через 2 нед ответ по ACR20 отмечался чаще при назначении целекоксиба в дозе 400 мг/сут по сравнению с дозой 200 мг/сут: в 49 и 39% случаев соответственно (а при использовании плацебо — только в 28%). Правда, к 3 мес наблюдения эффективность обеих доз целекоксиба стала практически одинаковой.

НПВП при ОА

Как было отмечено выше, НПВП — одно из основных средств комплексного лечения ОА. Они занимают ведущую позицию в российских и международных рекомендациях по терапии ОА коленного и тазобедренного суставов (Osteoarthritis Research Society International, OARSI; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO и American College of Rheumatology, ACR) [23–25].

Эффективность НПВП при этом заболевании демонстрирует метаанализ 12 РКИ (n=2350), в которых сравнивается терапевтический потенциал целекоксиба и диклофенака [44]. Согласно полученным данным, целекоксиб в большей степени уменьшал выраженность болевых ощущений: СРС составила -1,44 (95% ДИ -2,27; -0,60; p<0,001). По сравнению с диклофенаком применение целекоксиба ассоциировалось со значительно меньшей частотой НР: СРС — 0,34 (95% ДИ 0,20–0,59; p<0,001).

Ценные данные представлены в Кохрановском обзоре L. Puljak и соавт. [45]. Анализ включал 36 работ, в которых 9402 больных ОА получали целекоксиб 200 мг/сут, 7804 — нНПВП и 5935 — плацебо. Суммарно относительное улучшение по WOMAC при использовании целекоксиба, в отличие от плацебо, составило 12% (95% ДИ 7; -18). Целекоксиб оказался несколько эффективнее других НПВП — относительное снижение боли по ВАШ достигало 11% (95% ДИ -4; -26). При этом ОР ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения целекоксибом был существенно ниже, чем при назначении нНПВП: 0,61 (95% ДИ 0,15–2,43) и 0,47 (95% ДИ 0,17–1,25) соответственно.

Эффективность и безопасность целекоксиба и нНПВП при ОА сравнивались в масштабном исследовании M.N. Essex и соавт. [46], в котором 1175 больных ОА в течение 6 мес получали целекоксиб 200 мг/сут или напроксен 500 мг 2 раза в сутки. Критерием эффективности было снижение суммарного индекса WOMAC как минимум на 20%. Как показали результаты исследования, количество ответивших на

терапию в группе целекоксиба было несколько выше, чем в группе напроксена: 52,7 и 49,7% соответственно. При этом НР со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба зарегистрированы 4,1% случаев, а напроксена — в 15,1% (p<0,001).

Нет четких данных, полученных в хорошо организованных исследованиях, доказывающих структурно-модифицирующее влияние НПВП при ОА. Хотя в ряде экспериментальных работ указывается на патогенетическое действие целекоксиба при этом заболевании (подавление активации металлопротеиназ и остеокластов, биологический ответ на ИЛ1, ИЛ6 и ФНО α , а также катаболические процессы) [47, 48], в клинических исследованиях эти эффекты не нашли подтверждения.

Имеются единичные работы, показывающие преимущество длительного непрерывного приема НПВП при ОА. Так, в РКИ V. Strand и соавт. [49] 858 больных ОА в течение 6 мес получали целекоксиб 200 мг/сут ежедневно (1-я группа) или в режиме «по требованию» (2-я группа). К концу периода наблюдения счет WOMAC в 1-й группе увеличился на 1,6, а во 2-й группе — на 4,99 (p<0,001); число рецидивов ОА в 1-й группе было на 42% меньше (p<0,001).

НПВП при системной красной волчанке (СКВ)

Использование НПВП крайне редко обсуждается при этом заболевании. Однако причин для использования анальгетиков при СКВ более чем достаточно. По данным ряда публикаций, большинство пациентов с СКВ испытывают боль. Она может быть связана как с наличием активного иммунного воспаления — артрита (в том числе в рамках сочетания СКВ и РА — рупуса), миозита, серозита, головной боли, полиневропатии, так и с вторичными изменениями, вызванными аутоиммунным повреждением органов и тканей, — «вторичным ОА», переломами, аваскулярным некрозом, ФМ и др. Весьма распространен такой неприятный симптом, как утомляемость, наблюдаемый у 67–90% пациентов [50–52]. Например, по данным S. Tharwat и S.M. Husain [53], у 96,1% пациентов с СКВ имеются те или иные скелетно-мышечные симптомы, наиболее часто — боль или дискомфорт. Стоит отметить, что целекоксиб, согласно утвержденным Минздравом России показаниям, может использоваться для лечения боли, при этом не указывается точная нозологическая принадлежность. Поэтому, хотя целекоксиб не имеет такого показания, как СКВ, его можно назначать для контроля острой и хронической боли различного генеза у таких пациентов. Рекомендованная начальная доза целекоксиба для лечения боли составляет 400 мг/сут с последующим, при необходимости, приемом в первый день дополнительной дозы 200 мг. Затем рекомендованная доза при умеренной/выраженной боли составляет 200 мг 2 раза в сутки.

Одной из немногих работ, в которых оценивались эффективность и безопасность НПВП (целекоксиб) при СКВ было исследование S.A. Lander и соавт. [54]. Эти авторы проанализировали эффективность и переносимость целекоксиба у 50 больных СКВ, а также представили обзор литературы, касающейся назначений НПВП при данном заболевании в реальной клинической практике. Хороший результат терапии наблюдался в 55% случаев. При этом не отмечено серьезных НР.

Заключение

Несмотря на очевидные успехи патогенетической противоревматической терапии, существенное число пациентов

Основные причины, определяющие необходимость приема обезболивающих препаратов при РЗ

Main reasons for taking painkillers in RD

Заболевание	Причина	Потребность в регулярном использовании анальгетиков, %
РА	Сохранение умеренной/высокой воспалительной активности, несмотря на активное использование сБПВП, ГИБП и iJAK (D2T РА) Тяжелые структурные изменения («вторичный ОА»), вызванные аутоиммунным воспалением (при его длительном течении и недостаточно эффективной терапии) Повышение восприятия боли на фоне связанной с хроническим воспалением ЦС, психоэмоциональных нарушений и коморбидной ФМ	40–60
СпА (аксСпА, АС, ПсА)	Способность НПВП (но не других анальгетиков!) замедлять прогрессирование патологии позвоночника Повышение эффективности терапии при совместном использовании ГИБП и НПВП Повышение восприятия боли на фоне связанной с хроническим воспалением ЦС, психоэмоциональных нарушений и коморбидной ФМ	40–90
ОА	Недостаточный симптоматический эффект SYSADOA, курсового применения внутрисуставных инъекций ГЛК и немедикаментозных методов Наличие тяжелых структурных изменений суставов с выраженными биомеханическими нарушениями на поздних стадиях ОА Повышение восприятия боли на фоне связанной с хроническим воспалением ЦС, психоэмоциональных нарушений и коморбидной ФМ Сопутствующая ХНБС, полиневропатия при СД 2-го типа	40–50

Примечание. СД – сахарный диабет.

с РЗ (как с ИВРЗ, так и с ОА) нуждаются в адекватной анальгетической терапии. НПВП занимают одну из центральных позиций в системе рационального обезболивания при РЗ. Доказана эффективность НПВП по сравнению с плацебо, парацетамолом и опиоидами. Симптоматическая терапия НПВП необходима при РА и ОА; при СпА они являются важным патогенетическим средством первой линии. Причины сохранения боли и необходимости использования обезболивающих препаратов при различных РЗ представлены в таблице.

Однако НПВП могут вызывать ряд серьезных НР со стороны ЖКТ, ССС и почек. Это требует особого контроля за пациентами старших возрастных групп, а также имеющими те или иные коморбидные заболевания и состояния, которые

могут в значительной степени увеличивать риск развития НР, связанных с этими препаратами.

Важен рациональный выбор НПВП. В этом отношении представляет интерес селективный ЦОГ2-ингибитор целекоксиб, обладающий доказанной эффективностью и наиболее сбалансированным профилем безопасности по сравнению с другими НПВП. При выраженной боли он может использоваться в дозе 400 мг при необходимости с добавлением 200 мг в первые сутки. Наличие новой формы целекоксиба – капсулы для перорального приема, содержащей 400 мг действующего вещества и обеспечивающей его равномерное поступление в организм в течение 24 ч, – позволяет существенно оптимизировать оказание противоболевой помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557–571. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2016;54(5):557–571. (In Russ.)].
2. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Глухова СИ. Прогностические факторы, ассоциирующиеся с достижением минимальной активности болезни у больных ранним псориатическим артритом после 12 месяцев терапии с применением стратегии «лечение до достижения цели». Научно-практическая ревматология. 2022;60(6):618–623. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Glukhova SI. Prognostic factors associated with achieving minimal disease activity in early psoriatic arthritis patients treated according to “treat-to-target” strategy within 12 months. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2022;60(6):618–623. (In Russ.)].
3. Эрдес ШФ, Сахарова КВ, Дубинина ТВ, Черкасова МВ. Клинические особенности больных анкилозирующим спондилитом с неэффективностью двух и более генно-инженерных биологических препаратов. Современная ревматология. 2023;17(3):30–36. [Erdes ShF, Sakharova KV, Dubinina TV, Cherkasova MV. Clinical features of patients with ankylosing spondylitis with inefficacy of two or more biological disease modifying antirheumatic drugs. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):30–36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-30-36
4. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019 Dec 19;11:1759720X19893800. doi: 10.1177/1759720X19893800. eCollection 2019.
5. Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, – новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях. Современная ревматология. 2021;15(5):121–127. [Patient's reported outcomes – a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):121–127. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-121-127

6. Motyl G, Krupka WM, Maslinska M. The problem of residual pain in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Reumatologia*. 2024;62(3):176-186. doi:10.5114/reum/189779. Epub 2024 Jul 12.
7. Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Giorgi V, et al. Inflammatory or non-inflammatory pain in inflammatory arthritis – How to differentiate it?. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2024 Jul 13;101970. doi: 10.1016/j.berh.2024.101970. Epub ahead of print.
8. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, et al. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev*. 2023 Nov;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423. Epub 2023 Aug 25.
9. Conran C, Koltenbach 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.
10. Guo H, Li L, Liu B, et al. Inappropriate treatment response to DMARDs: A pathway to difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2023 Sep;122:110655. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110655. Epub 2023 Jul 21.
11. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таски́на ЕА, Каше́варова НГ. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. Современная ревматология. 2021;15(5): 68-75.
[Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):68-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75
12. Pincus T, Castrejon I, Yazici Y, et al. Osteoarthritis is as severe as rheumatoid arthritis: evidence over 40 years according to the same measure in each disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5): 7-17. Epub 2019 Oct 14.
13. Castro-Dominguez F, Vargas-Negrin F, Perez C, et al. Unmet Needs in the Osteoarthritis Chronic Moderate to Severe Pain Management in Spain: A Real World Data Study. *Rheumatol Ther*. 2021 Sep;8(3):1113-1127. doi: 10.1007/s40744-021-00327-7. Epub 2021 Jun 9.
14. Albrecht K, Marschall U, Callhoff J. Prescription of analgesics in patients with rheumatic diseases in Germany: A claims data analysis. German version. *Z Rheumatol*. 2021 Apr;80(3):243-250. doi: 10.1007/s00393-021-00962-z. Epub 2021 Feb 26.
15. Scott IC, Whittle R, Bailey J, et al. Analgesic prescribing in patients with inflammatory arthritis in England: observational studies in the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 May 3;63(6): 1672-1681. doi: 10.1093/rheumatology/kead463.
16. Palsson O, Love TJ, Wallman JK, et al. Prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with inflammatory arthritis decreases with the initiation of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results from the ICEBIO registry. *Scand J Rheumatol*. 2024 Jun 4;1-7. doi: 10.1080/03009742.2024.2352967. Epub ahead of print.
17. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Потапова АС и др. Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите в период пандемии коронавирусной болезни COVID-19: данные телефонного опроса 254 пациентов. Научно-практическая ревматология. 2022;60(2): 149-156.
[Karateev AE, Polishchuk EYu, Potapova AS, et al. Results of prescribing genetically engineered biological drugs and Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis during the COVID-19 coronavirus pandemic: data from a telephone survey of 254 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(2): 149-156. (In Russ.)].
18. Rasu RS, Vouthy K, Crowl AN, et al. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Sep; 20(9):921-8. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.9.921.
19. Ribeiro H, Rodrigues I, Napolero L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jun;150:112958. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112958.
20. Zeng C, Zhang W, Doherty M, et al. Initial analgesic prescriptions for osteoarthritis in the United Kingdom, 2000-2016. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):147-159. doi: 10.1093/rheumatology/keaa244.
21. Yang Z, Mathieson S, Kobayashi S, et al. Prevalence of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Prescribed for Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Nov;75(11):2345-2358. doi: 10.1002/acr.25157. Epub 2023 Jun 19.
22. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11(2S):7-16.
[Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
23. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSÍ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
24. 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.
25. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 May;73(5):764. doi: 10.1002/acr.24615.
26. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2012;11(1):52-64. doi: 10.2174/187152312803476255.
27. Wirth T, Lafforgue P, Pham T. NSAID: Current limits to prescription. *Joint Bone Spine*. 2024 Jul;91(4):105685. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105685. Epub 2023 Dec 29.
28. Minhas D, Nidhaan A, Husni ME. Recommendations for the Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cardiovascular Disease Risk: Decades Later, Any New Lessons Learned? *Rheum Dis Clin North Am*. 2023 Feb;49(1):179-191. doi: 10.1016/j.rdc.2022.08.006.
29. Qureshi I, Abdulrashid K, Thomas SH, et al. Comparison of intravenous paracetamol (acetaminophen) to intravenously or intramuscularly administered non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or opioids for patients presenting with moderate to severe acute pain conditions to the ED: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*. 2023 Jul;40(7):499-508. doi: 10.1136/emmermed-2022-212869. Epub 2023 May 12.
30. Jones CMP, Lin CC, Jamshidi M, et al. Effectiveness of Opioid Analgesic Medicines Prescribed in or at Discharge From Emergency Departments for Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2022 Nov;175(11):1572-1581. doi: 10.7326/M22-2162. Epub 2022 Oct 18.
31. Thorlund JB, Simic M, Pihl K, et al. Similar Effects of Exercise Therapy, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, and Opioids for Knee Osteoarthritis Pain: A Systematic Review with Network Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022 Apr;52(4):207-216. doi: 10.2519/jospt.2022.10490.
32. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther*. 2011 May;

- 18(3):216–26. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181cec307.
33. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res.* 2009 Nov-Dec;37(6):1789–802. doi: 10.1177/147323000903700615.
34. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013 Jan 8; 15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.
35. Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Dec 21;16(12):e0261239. doi: 10.1371/journal.pone.0261239. eCollection 2021.
36. Biase TMMA, Rocha JGM, Silva MT, et al. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor anti-inflammatory drugs: A systematic review and meta-analysis. *Explor Res Clin Soc Pharm.* 2024 Jul 8;15:100475. doi: 10.1016/j.rcsop.2024.100475.
37. Tarp S, Bartels EM, Bliddal H, et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the C-reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2012 Nov; 64(11):3511–21. doi: 10.1002/art.34644.
38. Fidahic M, Jelacic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 9;6(6):CD012095. doi: 10.1002/14651858.CD012095.pub2.
39. Kroon F, van der Burg L, Ramiro S, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol.* 2016 Mar;43(3):607–17. doi: 10.3899/jrheum.150721.
40. Wanders A, Heijde Dv, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1756–65. doi: 10.1002/art.21054.
41. Proft F, Torgutalp M, Muche B, et al. Comparison of the effect of treatment with NSAIDs added to anti-TNF therapy versus anti-TNF therapy alone on the progression of structural damage in the spine over 2 years in patients with radiographic axial spondyloarthritis from the randomised-controlled CONSUL trial. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 16; ard-2023-224699. doi: 10.1136/ard-2023-224699.
42. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67(3):323–9. doi: 10.1136/ard.2007.075309.
43. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, et al. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 Dec;37(3):164–73. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.03.004.
44. Huang H, Luo M, Liang H, et al. Meta-analysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. *Pain Med.* 2021 Feb 23;22(2):352–362. doi: 10.1093/pm/pnaa230.
45. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, et al. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 22;5(5):CD009865. doi: 10.1002/14651858.CD009865.pub2.
46. Essex MN, Bhadra P, Sands GH. Efficacy and tolerability of celecoxib versus naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *J Int Med Res.* 2012;40(4):1357–70. doi: 10.1177/147323001204000414.
47. Nakata K, Hanai T, Take Y, et al. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Oct;26(10):1263–1273. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.021. Epub 2018 Jun 8.
48. Zweers MC, de Boer TN, van Roon J, et al. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):239. doi: 10.1186/ar3437. Epub 2011 Sep 21.
49. Strand V, Simon LS, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol.* 2011 Dec;38(12):2625–34. doi: 10.3899/jrheum.110636.
50. Pisetsky DS, Eudy AM, Clowse MEB, Rogers JL. The Categorization of Pain in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2021 May;47(2):215–228. doi: 10.1016/j.rdc.2020.12.004.
51. Kawka L, Schlenker A, Mertz P, et al. Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus: An Update on Its Impact, Determinants and Therapeutic Management. *J Clin Med.* 2021 Sep 3;10(17):3996. doi: 10.3390/jcm10173996.
52. Jiang TE, Pascual AP, Le N, et al. The Problem of Pain in Lupus: Epidemiological Profiles of Patients Attending Multidisciplinary Pain Clinics. *Pain Manag Nurs.* 2024 Jun;25(3):e209–e213. doi: 10.1016/j.pmn.2024.02.012. Epub 2024 Mar 16.
53. Tharwat S, Husain SM. Musculoskeletal symptoms in systemic lupus erythematosus patients and their impact on health-related quality of life. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024 Apr 8;25(1):272. doi: 10.1186/s12891-024-07367-4.
54. Lander SA, Wallace DJ, Weisman MH. Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. *Lupus.* 2002;11(6):340–7. doi: 10.1191/0961203302lu2040a.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.08.2024/15.09.2024/22.09.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Виатрис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

The article is sponsored by Viatris. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. Author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

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

Фебуксостат у пациентов с гиперурикемией и подагрой: реален ли нефропротективный эффект?

Елисеев М.С., Кузьмина Я.И.

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

Гиперурикемия (ГУ) и подагра являются независимыми факторами риска развития хронической болезни почек (ХБП). Во всем мире рост распространенности ХБП ведет к снижению качества и продолжительности жизни больных, увеличению смертности. Если ГУ играет значительную роль в развитии почечной недостаточности, то снижение высокого уровня мочевой кислоты (МК) теоретически, наоборот, должно способствовать улучшению функции почек. Основным методом снижения концентрации МК является назначение уратснижающей терапии — ингибиторов ксантиноксидазы (КСО). На животных моделях был продемонстрирован нефропротективный эффект одного из ингибиторов КСО — фебуксостата.

В статье проанализированы имеющиеся на сегодня данные о применении фебуксостата у пациентов с ГУ и подагрой и различной функцией почек и возможные механизмы нефропротективного действия препарата.

Ключевые слова: гиперурикемия; подагра; уратснижающая терапия; фебуксостат; хроническая болезнь почек; почечная недостаточность.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Кузьмина ЯИ. Фебуксостат у пациентов с гиперурикемией и подагрой: реален ли нефропротективный эффект? Современная ревматология. 2024;18(5):135–140. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-135-140

Febuxostat in patients with hyperuricemia and gout: is the nephroprotective effect real?

Eliseev M.S., Kuzmina Ya.I.

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

Hyperuricemia (HU) and gout are independent risk factors for chronic kidney disease (CKD). Worldwide, the increasing prevalence of CKD leads to a deterioration in the quality and duration of life of patients and an increase in mortality. If HU plays a significant role in the development of renal failure, then lowering high uric acid (UA) levels should theoretically contribute to the improvement of kidney function. The main method of lowering UA levels is administration of a urate-lowering therapy — xanthine oxidase (XO) inhibitors. The nephroprotective effect of one of the XO inhibitors, febuxostat has been demonstrated in animal models.

The article analyzes the currently available data on the use of febuxostat in patients with HU and gout and different levels of renal function impairment and discusses the possible mechanisms of the drug's nephroprotective effect.

Keywords: hyperuricemia; gout; urate-lowering therapy; febuxostat; chronic kidney disease; renal failure.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Kuzmina YaI. Febuxostat in patients with hyperuricemia and gout: is the nephroprotective effect real? *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(5):135–140. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-135-140

В конце XIX в. было установлено, что повышенный уровень мочевой кислоты (МК) — гиперурикемия (ГУ) — тесно связан с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек [1], являясь независимым предиктором их развития, а также повышенной смертности [2–4]. В настоящее время ГУ определяется как уровень МК в сыворотке крови >6 мг/дл (>360 мкмоль/л), при котором в физиологических условиях возможно образование кристаллов моноурата натрия (МУН) [5]. ГУ отличается от подагры отсутствием симптомов острого воспаления суставов и околосуставных тканей, которые обусловлены иммунной реакцией в местах

отложения кристаллов МУН. Однако связанное с кристаллами МУН микрокристаллическое воспаление зачастую не ограничивается поражением суставов, что позволяет рассматривать подагру в качестве системного заболевания [6], а одной из главных «мишеней» подагры и ГУ считаются почки.

В середине XX в. были проведены исследования, показавшие ассоциацию повышенного уровня МК с высокой смертностью от почечной недостаточности. В 1960 г. J.H. Talbott и K.L. Terplan [3] опубликовали результаты аутопсии почек, при которой почти у 100% пациентов наблюдалась

различная степень выраженности хронической болезни почек (ХБП), включая артериолосклероз, гломерулосклероз и интерстициальный фиброз. В дальнейшем было доказано, что подобные изменения могут быть следствием в том числе формирования депозитов кристаллов МУН в мозговом веществе почек в случае длительно существующей ГУ [7, 8]. В нескольких исследованиях на животных моделях было установлено, что отложение кристаллов МУН предшествует поражению почечных канальцев в результате растяжения их просвета и что вследствие кристаллизации происходит развитие раннего канальцевого и интерстициального нефрита [9].

Поражение почек при подагре может быть обусловлено индукцией воспалительного процесса как в канальцах, так и в интерстиции мозгового вещества в результате транслокации кристаллов МУН, что приводит к атрофии канальцев и дегенерации сосудов. Однако и растворенные ураты обладают клинически значимым провоспалительным потенциалом *in vitro* и могут опосредовать воспаление в почках [10, 11]. Растворенная МК также способствует повреждению почек за счет потенцирования пролиферации эндотелиоцитов, индуцированной активацией циклооксигеназы 2 [12] и повышенной экспрессией генов СРБ [13].

Даже легкая и транзиторная ГУ вызывает развитие системной гипертензии, а также ишемический тип повреждения почек по кристаллонеинзависимому механизму с отложением коллагена, инфильтрацией макрофагов и увеличением канальцевой экспрессии остеопонтина [14]. Все это впоследствии приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ингибированию NO-синтазы, снижению биодоступности NO и в конечном счете — к эндотелиальной дисфункции и окислительному стрессу [15]. По другим данным, МК может вызывать эндотелиальную дисфункцию, опосредованную митохондриальными изменениями и снижением внутриклеточной концентрации АТФ [16].

Еще в одном исследовании на модели крыс с ГУ развилась не только системная, но и клубочковая гипертензия: на фоне ГУ возникло повышение клубочкового капиллярного давления с утолщением стенок приносящей артериолы [17], что сопровождалось вазоконстрикцией сосудов коры почек и клубочковой гипертензией и, в свою очередь, индуцировало тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз [18]. Таким образом, уратиндуцированная артериолопатия обуславливала гломерулярную гипоксию и неэффективность механизмов ауторегуляции, что еще больше повреждает клубочки почек.

Воздействуя на клетки почечных канальцев, МК способствует развитию эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) — процесса, при котором полностью дифференцированные эпителиальные клетки теряют свои свойства и подвергаются фенотипическому преобразованию в мезенхимальные клетки, что в последующем ведет к образованию фибробластов и миофибробластов, продуцирующих матрикс

[19]. Механизмы развития фиброза почек при ГУ показаны на рисунке [20].

Логично, что появление уратснижающих препаратов позволило рассматривать их как потенциально эффективные в отношении контроля не только подагры, но и связанного с ГУ и кристаллами МУН поражения почек. Так, хотя с момента регистрации для лечения подагры препарата фебуксостат, селективного непуринового ингибитора ксантиноксидазы (КСО), прошло не так много времени (около 15 лет) [21], накоплено достаточно доказательств его влияния на почечную функцию. Однако, учитывая неоднородность исследований и небольшое число участников, систематизация полученных данных довольно сложна. Основными



Механизмы, посредством которых повышенный уровень МК может вызывать фиброз почек [20]

Possible mechanisms of renal fibrosis against the background of elevated uric acid levels [20]

недостатками многих подобных исследований у людей являются ретроспективный дизайн, отсутствие рандомизации, небольшая продолжительность или малый размер выборки, назначение разных доз, чаще всего без привязки к конкретным целевым значениям сывороточного уровня урикемии, и т. д. [22].

В настоящей статье проанализированы материалы наиболее крупных исследований применения фебуксостата у пациентов с разной стадией ХБП как при подагре, так и при бессимптомной ГУ.

Фебуксостат при поражении почек на животных моделях

Отправной точкой изучения влияния фебуксостата на почки можно считать работы L.G. Sanchez-Lozada и соавт. [23, 24], опубликованные незадолго до регистрации препарата. В одной из них показано, что у крыс с ГУ, вызванной ингибитором уриказы (оксоновой кислотой), фебуксостат снижал уровень МК и системную и клубочковую гипертензию, а также предотвращал развитие прегломерулярной артериопатии. У крыс без ГУ фебуксостат уменьшал уровень МК не столь явно и не влиял на артериальное давление, клубочковое

давление и морфологию приносящих артериол [23]. В параллельном исследовании у крыс, которым была проведена резекция 5/6 части почек и которые также получали оксоновую кислоту, фебуксостат эффективно снижал ГУ и замедлял прогрессирование почечной патологии [24]. Интересно, что такой же положительный эффект препарата наблюдался у крыс с резекцией 5/6 почек, не получавших оксоновую кислоту. Эти данные показывают, что фебуксостат способен уменьшать выраженность протеинурии, клубочковой гипертензии и обеспечивать сохранность остаточной функции почек при их тяжелом механическом повреждении независимо от «дополнительного» повышения уровня МК.

Спустя несколько лет был установлен ренопротективный эффект фебуксостата в исследованиях на моделях крыс с фиброзом почек [25, 26]. В результате воздействия фебуксостата ингибировалась экспрессия провоспалительных цитокинов с последующим снижением инфильтрации макрофагами, достоверно снижался уровень маркеров окислительного стресса и как результат — уменьшалась выраженность воспаления и интерстициального фиброза, что было подтверждено гистологически.

Фебуксостат при сохранной функции почек и начальной стадии ХБП

К сожалению, имеется крайне мало исследований влияния фебуксостата у пациентов с ГУ и относительно сохранной функцией почек, отвечающих базовым требованиям, что вполне объяснимо. Целесообразность назначения препарата пациентам с отсутствием признаков заболевания исключительно с профилактической целью пока представляется сомнительной, хотя именно эта группа пациентов может стать целевой.

В 6-месячном рандомизированном исследовании S. Tanі и соавт. [27] изучалось влияние фебуксостата на функцию почек и РААС у 60 пациентов с ГУ и гипертонической болезнью. Пациенты были распределены в соотношении 1:1 в группу фебуксостата в дозе, достаточной для поддержания сывороточного уровня МК <6 мг/дл (<360 мкмоль/л), и контрольную группу, в которой препарат не использовался. Средняя доза фебуксостата составила всего 19 ± 13 мг/сут. У половины пациентов группы фебуксостата была ХБП <3 стадии. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в группе фебуксостата увеличилась на 5,5% ($p=0,001$), чего не наблюдалось в контрольной группе. Кроме того, в группе фебуксостата выявлено значительное снижение относительно исходного уровня концентрации мочевины, креатинина, а также МК. Положительная динамика всех перечисленных показателей коррелировала с изменением активности ренина в сыворотке крови. Таким образом, зафиксированное при терапии фебуксостатом улучшение функции почек в случае достижения целевых значений МК в крови может быть опосредовано реакцией РААС на его применение.

В недавней работе А. Такаута и соавт. [28] изучалось профилактическое влияние фебуксостата у пациентов с сохранной или минимально нарушенной функцией почек и повышенным уровнем МК. В ретроспективный анализ было включено 1170 пациентов с ГУ и с ХБП ≤ 2 стадии, которым назначали терапию ингибиторами КСО аллопуринолом, фебуксостатом (их принимала большая часть пациентов) или топироссостатом в период с 2002 по 2020 г. Среди всех участников 110 имели диагноз подагры, среднее значение СКФ

составило 66 мл/мин/1,73 м² [56, 76]. Первичной конечной точкой было снижение СКФ $>40\%$ по сравнению с исходным значением, или до <30 мл/мин/1,73 м², либо смерть в течение 5 лет независимо от причины. Частота достижения первичной конечной точки составила 287 на 1000 человеко-лет на протяжении 5 лет, при этом не выявлено значимой связи с исходным уровнем МК. Ограничениями этого ретроспективного анализа, определившими скептическое отношение к его результатам, были отсутствие данных о дозах препаратов, изменении сывороточного уровня МК и его соотношении с целевыми показателями, вероятно, незначительно повышенный уровень МК у большей части пациентов с ГУ (субанализ показал лучшие результаты для уратснижающей терапии — УСТ — при исходном уровне МК >480 мкмоль/л), и, главное, не была представлена группа контроля (возможно, стабильные значения СКФ отражали, скорее, протективный эффект терапии, тогда как при ее отсутствии прогрессирование ХБП было бы заметней). Тем не менее нельзя игнорировать результаты этой работы.

В нашем проспективном исследовании, включавшем 136 пациентов с подагрой [29], была проведена стратификация в зависимости от исходной функции почек. Начальная доза препарата составляла 80 мг/сут, в случае недостижения целевого значения МК <360 мкмоль/л дозу увеличивали до 120 мг/сут. Помимо оценки возможности достижения целевого уровня МК в крови, изучали динамику СКФ через 26 нед после начала приема препарата. В одну из групп вошли пациенты с исходно сохранной функцией почек (ХБП 0–1-й стадии, $n=30$). Если в отношении достижения целевых значений МК <360 мкмоль/л не было даже минимальных различий (например, у пациентов с СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м² целевой уровень был зафиксирован более чем в 80% случаев), то именно у пациентов с сохранной функцией почек отмечалось статистически значимое увеличение СКФ с $99,3 \pm 5,1$ до $101,6 \pm 5,9$ мл/мин/1,73 м².

В другой работе с участием 80 пациентов с подагрой и предшествующей терапией аллопуринолом 26-недельный курс приема фебуксостата в дозе 80–120 мг/сут сопровождался статистически значимым нарастанием среднего значения СКФ (с $74,10 \pm 21,00$ до $77,6 \pm 20,9$ мл/мин/1,73 м²; $p=0,033$) [30]. Менее чем у трети участников была ХБП 3-й стадии.

Фебуксостат при умеренном снижении функции почек

Основная часть исследований посвящена влиянию фебуксостата на функцию почек у пациентов с умеренным снижением СКФ. В 2015 г. К. Такака и соавт. [31] опубликовали результаты небольшого открытого проспективного рандомизированного исследования, в котором 40 пациентам с бессимптомной ГУ и ХБП 3-й стадии ($n=21$) назначалась терапия фебуксостатом в дозе 10–40 мг/сут и проводилось титрование дозы до достижения уровня МК <6 мг/дл (<360 мкмоль/л), в контрольной группе ($n=19$) УСТ либо не назначалась ($n=7$), либо продолжалась предшествующая терапия аллопуринолом в низких дозах (50–100 мг/сут), оставшаяся без изменений до конца исследования. Прием фебуксостата привел к более выраженному снижению содержания МК в сыворотке, чем традиционная терапия аллопуринолом ($-130,87$ против $-17,85$ мкмоль/л; $p<0,001$), целевой уровень МК был достигнут у 86% пациентов основной группы и ни в одном случае в контрольной группе. Помимо этого, прием фебуксостата коррелировал со снижением в моче уровня

почечного белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP), биомаркера раннего поражения почек, а также альбумина и β_2 -микроглобулина.

В схожем двойном слепом одноцентровом плацебо-контролируемом исследовании оценивалось влияние фебуксостата на функцию почек у пациентов с бессимптомной ГУ и с ХБП 3-й и 4-й стадий. В нем участвовали 93 пациента (45 получали фебуксостат 40 мг/сут и 48 — плацебо). У пациентов с бессимптомной ГУ и средней СКФ 31,5 мл/мин/1,73 м² после 6 мес терапии фебуксостатом СКФ увеличилась в среднем более чем на 10% относительно исходного значения (с 31,5±13,6 до 34,7±18,1 мл/мин/1,73 м²), в то время как при использовании плацебо за тот же период СКФ снизилась на 13,5% (с 32,6±11,6 до 28,2±11,5 мл/мин/1,73 м²; $p=0,003$) [32]. Такой же положительный эффект был показан в одном из последних ретроспективных исследований с участием 100 пациентов с бессимптомной ГУ и ХБП 3–4-й стадии [33].

Метаанализ 2018 г., включал 5 рандомизированных слепых контролируемых исследований, в которых оценивалось влияние фебуксостата на функцию почек у пациентов с ГУ и ХБП 3-й стадии (835 пациентов, 437 из них принимали фебуксостат) [34]. В трех исследованиях фебуксостат сравнивали с аллопурином, в двух — с плацебо. Продолжительность терапии составляла от 3 до 48 мес, а доза фебуксостата — от 40 мг/сут до 240 мг/сут. Включенные в метаанализ работы были относительно однородны. На фоне приема фебуксостата СКФ увеличилась по сравнению с исходными значениями (использовалась модель с фиксированными эффектами, стандартизованная разность средних, $\text{CPC}=0,24$; 95% доверительный интервал, ДИ -0,17; 0,43; $p=0,67$), при этом использование высоких доз по сравнению с низкими ассоциировалось с лучшим ренопротективным эффектом.

В недавно опубликованном метаанализе было проанализировано уже 16 рандомизированных клинических исследований, в которых фебуксостат сопоставлялся с аллопурином, плацебо или другим уратснижающим препаратом [35]. В 13 из них оценивали СКФ, в 6 — отношение альбумина к креатинину и уровень белка в моче, в 7 также регистрировали развитие нежелательных явлений (увеличение концентрации креатинина в крови более чем в 2 раза, снижение СКФ >30% относительно исходного уровня, развитие терминальной почечной недостаточности и начало гемодиализа). По сравнению с контрольной группой у пациентов, получавших фебуксостат, выявлены почти 2-кратное снижение риска почечных событий (отношение рисков, ОР 0,56; 95% ДИ 0,37; 0,84; $p=0,006$) и более медленное снижение СКФ (взвешенная средняя разность 0,90 мл/мин/1,73 м²; 95% ДИ 0,31; 1,48; $p=0,003$). Объединенные результаты также показали, что под влиянием терапии фебуксостатом снизилось отношение альбумина к креатинину в моче ($\text{CPC}=-0,21$; 95% ДИ -0,41; -0,01; $p=0,042$). Главными недостатками этих работ были разнородность включенных в анализ исследований по таким параметрам, как СКФ, количество пациентов и продолжительность наблюдения.

Достоверное увеличение СКФ у больных подагрой с ХБП 3-й стадии, получающих фебуксостат, было показано в недавнем пилотном исследовании [36], однако благоприятное действие препарата отмечалось только при достижении целевого уровня МК в крови. В ретроспективное исследование вошли 29 пациентов, которым был назначен фебуксостат 80 мг/сут, в случае недостижения нормоурикемии дозу уве-

личивали до максимальной (120 мг/сут). Целевой уровень МК был зарегистрирован в 21 (72%) случае после 26 нед наблюдения, СКФ увеличилась в среднем с 49,9±8,6 до 54,9±14,5 мл/мин/1,73 м², тогда как у оставшихся 8 пациентов положительной динамики СКФ не прослеживалось.

Фебуксостат при тяжелой ХБП

В одном из первых исследований Y. Shibagaki и соавт. [37] фебуксостат назначался пациентам с подагрой и выраженной ГУ, в том числе с ХБП 5-й стадии. Целевой уровень МК в крови достигнут у 13 (85%) из 15 пациентов с исходным снижением СКФ <15 мл/мин на 1,73 м². Частота уменьшения уровня МК при ХБП 5-й стадии оказалась выше, чем при ХБП 3b — 4-й стадии. Дозу препарата титровали от 10 до 40–60 мг/сут независимо от стартового значения СКФ, что не сказалось на частоте неблагоприятных реакций, которая была низкой даже при ХБП 5-й стадии. Многофакторный анализ показал, что чем большим было снижение МК при приеме фебуксостата, тем выше была вероятность нарастания СКФ и снижения протеинурии, а СКФ в целом оставалась стабильной. Однако, если у пациентов с ХБП 3b стадии отмечалось статистически значимое увеличение среднего значения СКФ (в среднем на 7,42%; $p=0,026$), а при ХБП 4-й стадии СКФ оставалась стабильной (-1,62%; $p=0,5857$), то при ХБП 5-й стадии СКФ продолжала снижаться (-13,52; $p=0,0451$).

В другом, наиболее крупном на сегодня исследовании, включившем 6057 больных с ХБП 5-й стадии с сопутствующей подагрой или ГУ, из которых 3424 (56,53%) принимали фебуксостат, было показано, что риск прогрессирования почечной недостаточности до назначения диализа (конечная точка) при использовании фебуксостата был ниже (у 42,01%), чем при применении аллопуринола (у 69,57%; $p<0,0001$) [38]. Также в группе лечения фебуксостатом отмечалась более низкая смертность, чем в группе аллопуринола (52,72 и 81,92% соответственно; $p<0,0001$).

Положительный эффект фебуксостата был продемонстрирован и у пациентов после трансплантации почки, получавших УСТ. В исследовании, включавшем 31 больного, С.Н. Ваек и соавт. [39] наблюдали стабильный уровень расчетной СКФ на протяжении года независимо от используемого препарата (фебуксостат, аллопуринос, бензбромарон), при этом прием фебуксостата и аллопуринола сопровождался даже небольшим увеличением СКФ, а максимального снижения сыровоточного уровня МК удалось добиться именно при назначении фебуксостата.

Хотя подобные исследования немногочисленны и не позволяют сделать окончательные выводы, попытки обобщить результаты в рамках метаанализа довольно оптимистичны. Так, небольшой метаанализ 5 исследований (327 участников с ХБП 4–5-й стадии, получавших фебуксостат 10–120 мг/сут в течение 3–12 мес) показал хороший профиль безопасности и эффективность препарата в отношении сыровоточного уровня МК в крови [40]. В 3 исследованиях, в которых анализировалась динамика СКФ, ее значение оставалось стабильным, более того, средние показатели после окончательной оценки были, хотя и недостоверно, но выше исходных (взвешенная средняя разность составила 0,11 мл/мин/1,73 м²; 95% ДИ -0,25; 0,47 мл/мин/1,73 м²; I² 45%). Результаты влияния фебуксостата на динамику СКФ у пациентов с подагрой и бессимптомной ГУ были схожими.

Следует отметить, что в большинстве исследований выявлена большая вариабельность индивидуального ответа на УСТ, вероятно, в результате разнородности групп по различным характеристикам (стадия ХБП, наличие сопутствующих заболеваний, возраст и пол, длительность наблюдения).

Заключение

Хотя до сих пор неясно, имеют ли значение для замедления прогрессирования ХБП начало УСТ, уровень МК, наличие или отсутствие депозитов кристаллов МУН, а также стоит ли назначать терапию сразу после выявления ГУ даже при нормальной функции почек или же ожидать развития ХБП, в целом использование фебуксостата, согласно результатам большей части исследований, связано с замедле-

нием прогрессирования ХБП у пациентов с ГУ и подагрой при умеренном снижении функции почек. Учитывая, что патогенетической терапии ХБП до настоящего времени нет и лечение ограничивается, как правило, модификацией имеющихся факторов риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, избыточная масса тела, употребление алкоголя, курение и пр.), ГУ как один из перечисленных факторов также, вероятно, должна быть мишенью лекарственной терапии. По нашему мнению, именно превентивное назначение фебуксостата на ранних стадиях ХБП, до развития необратимых изменений в почках, представляется наиболее перспективным с точки зрения прогноза прогрессирования почечной недостаточности как у пациентов с подагрой, так и с бессимптомной ГУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davis N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA*. 1897; 29(6):261–262. doi: 10.1001/jama.1897.02440320005001a.
2. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1811–21. doi: 10.1056/NEJMr0800885.
3. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)*. 1960 Dec;39: 405–67.
4. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1995 Apr 1;141(7):637–44. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117479.
5. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar;26(2):186–91. doi: 10.1097/BOR.0000000000000028.
6. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004; 42(1):5–7.
7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(1):5–7. (In Russ.)].
8. Barlow KA, Berlin LJ. Renal disease in primary gout. *Q J Med*. 1968 Jan;37(145):79–96.
9. Rose BD. Pathophysiology of renal disease. New York: McGraw-Hill; 1987. 623 p.
10. Stavric B, Johnson WJ, Grice HC. Uric Acid Nephropathy: an Experimental Model. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1969 Feb;130(2): 512–6. doi: 10.3181/00379727-130-33593.
11. Roncal CA, Mu W, Croker B, et al. Effect of elevated serum uric acid on cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jan;292(1):F116–22. doi: 10.1152/ajprenal.00160.2006.
12. Xiao J, Zhang XL, Fu C, et al. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway. *Int J Mol Med*. 2015 May;35(5):1347–54. doi: 10.3892/ijmm.2015.2148. Epub 2015 Mar 18.
13. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Dec;13(12): 2888–97. doi: 10.1097/01.asn.0000034910.58454.f0.
14. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3553–62. doi: 10.1681/ASN.2005050572. Epub 2005 Oct 26.
15. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001 Nov;38(5):1101–6. doi: 10.1161/hy1101.092839.
16. Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Oct;295(4):F1134–41. doi: 10.1152/ajprenal.00104.2008. Epub 2008 Aug 13.
17. Sanchez-Lozada LG, Lanaspas MA, Cristybal-Garcia M, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol*. 2012;121(3–4):e71–8. doi: 10.1159/000345509. Epub 2012 Dec 7.
18. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Nov;283(5): F1105–10. doi: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
19. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005 Jan;67(1):237–47. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x.
20. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Mar 1;304(5):F471–80. doi: 10.1152/ajprenal.00560.2012. Epub 2013 Jan 2.
21. Kim IY, Lee DW, Lee SB, Kwak IS. The role of uric acid in kidney fibrosis: experimental evidences for the causal relationship. *Biomed Res Int*. 2014;2014:638732. doi: 10.1155/2014/638732. Epub 2014 May 5.
22. Badve SV, Brown F, Hawley CM, et al. Challenges of conducting a trial of uric-acid-lowering therapy in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2011 May;7(5):295–300. doi: 10.1038/nrneph.2010.186. Epub 2011 Feb 15.
23. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1179–85. doi: 10.1093/ndt/gfm783. Epub 2007 Nov 29.
24. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, et al. Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia. *Nephron Physiol*. 2008; 108(4):p69–78. doi: 10.1159/000127837. Epub 2008 Apr 24.
25. Omori H, Kawada N, Inoue K, et al. Use of xanthine oxidase inhibitor febuxostat inhibits renal interstitial inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Aug; 16(4):549–56. doi: 10.1007/s10157-012-0609-3. Epub 2012 Feb 18.
26. Tsuda H, Kawada N, Kaimori JY, et al. Febuxostat suppressed renal ischemia-reperfusion injury via reduced oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Oct 19; 427(2):266–72. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.09.032. Epub 2012 Sep 17.
27. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Effect of Febuxostat, a Xanthine Oxidase Inhibitor, on Cardiovascular Risk in Hyperuricemic Patients with Hypertension: A Prospective, Open-label, Pilot Study. *Clin Drug Investig*.

- 2015 Dec;35(12):823-31. doi: 10.1007/s40261-015-0349-8.
28. Takayama A, Fukasawa T, Takeuchi M, Kawakami K. Timing of Initiation of Xanthine Oxidase Inhibitors Based on Serum Uric Acid Level Does Not Predict Renopropgnosis in Patients with Preserved Kidney Function. *Metab Syndr Relat Disord*. 2024 Apr;22(3):222-231. doi: 10.1089/met.2023.0238. Epub 2024 Jan 3.
29. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):140-147. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Tkhakokov MM. Efficacy of febuxostat in patients with gout depending on renal function. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2022;6(3):140-147. (In Russ.)].
30. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Влияние фебуксостата на вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и почечную функцию у пациентов с подагрой: результаты проспективного наблюдательного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2023;19(29):16-21. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. The Effect of Febuxostat on the Probability of Reaching the Target Serum Uric Acid Level and Renal Function in Patients with Gout: Results of a Prospective Observational Study. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023;19(29):16-21. (In Russ.)].
31. Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Dec;19(6):1044-53. doi: 10.1007/s10157-015-1095-1. Epub 2015 Feb 13.
32. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2015 Dec;66(6):945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Epub 2015 Jul 30.
33. Yang H, Li R, Li Q, et al. Effects of febuxostat on delaying chronic kidney disease progression: a randomized trial in China. *Int Urol Nephrol*. 2023 May;55(5):1343-1352. doi: 10.1007/s11255-022-03437-5. Epub 2022 Dec 19.
34. Zeng XX, Tang Y, Hu K, et al. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e0161. doi: 10.1097/MD.00000000000010161.
35. Yang XH, Zhang BL, Cheng Y, et al. Febuxostat provides renoprotection in patients with hyperuricemia or gout: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2024 Dec;56(1):2332956. doi: 10.1080/07853890.2024.2332956. Epub 2024 May 13.
36. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Эффективность фебуксостата у пациентов с умеренным снижением функции почек: результаты пилотного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2024;20 (10):6-11. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Efficacy of Febuxostat in Patients with Moderate Renal Impairment: Results of a Pilot Study. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2024;20 (10):6-11. (In Russ.)].
37. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014 Oct;37(10):919-25. doi: 10.1038/hr.2014.107. Epub 2014 Jun 19.
38. Hsu YO, Wu IW, Chang SH, et al. Comparative Renoprotective Effect of Febuxostat and Allopurinol in Predialysis Stage 5 Chronic Kidney Disease Patients: A Nationwide Database Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 May;107(5):1159-1169. doi: 10.1002/cpt.1697. Epub 2019 Dec 17.
39. Baek CH, Kim H, Yang WS, et al. Efficacy and Safety of Febuxostat in Kidney Transplant Patients. *Exp Clin Transplant*. 2018 Aug;16(4):401-406. doi: 10.6002/ect.2016.0367. Epub 2017 Dec 18.
40. Jeong HJ, Park WY, Kim SH, et al. Urate-lowering efficacy and renal safety of febuxostat in patients with hyperuricemia and stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis: A meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Oct;56:152073. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152073. Epub 2022 Jul 20.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.08.2024/27.09.2024/29.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках прикладного научного исследования, государственный регистрационный № 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 an applied scientific research, state registration №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.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Кузьмина Я.И. <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>

Комплексная терапия скелетно-мышечной боли: место центральных миорелаксантов

Каратеев А.Е.¹, Алексеева Л.И.^{1,2}, Ахтямов И.Ф.³, Антоненко Л.М.⁴,
Девликамова Ф.И.⁵, Дыдыкина И.С.¹, Живолупов С.А.⁶, Кузин А.В.²,
Парфенов В.А.⁴, Самарцев И.Н.⁶, Танащян М.М.⁷, Титова Н.В.^{8,9}

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁵Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ⁶ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ⁷ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ⁸ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

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

³Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁴Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1;

⁵Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ⁶Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

⁷Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80; ^{8,9}Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Хроническая боль — основное проявление болезней костно-мышечной системы (БКМС), причина ухудшения качества жизни и утраты трудоспособности. Важное значение данной проблемы определяется широкой распространенностью БКМС — остеоартрита (ОА), острой и хронической неспецифической боли в спине (НБС), патологии околоуставных мягких тканей. Внедрение в практику врача эффективных методов лечения скелетно-мышечной боли (СМБ) является одной из принципиальных задач современной медицины.

Патогенез СМБ включает такие механизмы, как повреждение, воспаление, периферическая сенситизация, нарушения биомеханики, дисфункция ноцицептивной системы, психоэмоциональные расстройства. Важное место в развитии СМБ, особенно при НБС, занимает болезненное мышечное напряжение. Учитывая сложный патогенез СМБ, ее лечение базируется на комплексном применении лекарств с различным механизмом действия и нефармакологических методов. Центральную позицию здесь занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако они могут вызывать серьезные неблагоприятные реакции (НР), поэтому при выборе НПВП необходимо учитывать наличие коморбидной патологии и факторов риска. Одним из наиболее приемлемых НПВП, обладающих выраженным анальгетическим действием и низкой частотой НР, является ацеклофенак, представленный разными лекарственными формами (таблетки, саше, крем для наружного использования). Этот препарат характеризуется доказанной эффективностью и хорошей переносимостью.

Значительную роль в лечении СМБ играют центральные миорелаксанты (ЦМ). Они устраняют мышечный спазм, потенцируют действие анальгетиков и снижают потребность в НПВП. Эффект ЦМ доказан при спастичности и НБС. Однако многие препараты этой группы могут вызывать серьезные НР, ограничивающие их назначение.

Наилучшим сочетанием эффективности и благоприятного профиля безопасности среди ЦМ обладает толперизон. Его позитивное действие в комплексном лечении НБС подтверждено в серии хорошо организованных плацебо-контролируемых исследований. Имеются также работы, демонстрирующие эффективность толперизона при ОА. Важным достоинством препарата является практическое отсутствие седативного эффекта, негативного влияния на гемодинамику и на способность выполнять работу, требующую концентрации внимания. Появление новой формы толперизона — таблеток с пролонгированным высвобождением (Мидокалм® Лонг 450 мг) — повышает приверженность пациентов терапии ЦМ и облегчает работу врача.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; неспецифическая боль в спине; мышечный спазм; центральные миорелаксанты; толперизон.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; ae karat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Алексеева Л.И., Ахтямов ИФ, Антоненко ЛМ, Девликамова ФИ, Дыдыкина ИС, Живолупов СА, Кузин АВ, Парфенов ВА, Самарцев ИН, Танащян ММ, Титова НВ. Комплексная терапия скелетно-мышечной боли: место центральных миорелаксантов. Современная ревматология. 2024;18(5):141–151. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-141-151

Complex therapy of musculoskeletal pain: the role of centrally acting muscle relaxants
**Karateev A.E.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Akhtyamov I.F.³, Antonenko L.M.⁴, Devlikamova F.I.⁵,
 Dydykina I.S.¹, Zhivolupov S.A.⁶, Kuzin A.V.², Parfenov V.A.⁴, Samartsev I.N.⁶,
 Tanashyan M.M.⁷, Titova N.V.^{8,9}**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁵Kazan State Medical Academy, Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁶S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg; ⁷Scientific Center of Neurology, Moscow; ⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁹Federal Brain and Neurotechnology Center, FMBA, Moscow

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

³49, Butlerov Street, Kazan, 420012, Russia; ⁴11, Rossolimo Street, Build. 1, Moscow 119021, Russia;

⁵36, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ⁶6, Akademika Lebedeva Street, St. Petersburg 194044, Russia;

⁷80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ^{8,9}1, Ostrovitianov Street, Moscow 117513, Russia

Chronic pain is the main manifestation of musculoskeletal diseases (MSDs), leading to deterioration of quality of life and loss of ability to work. The importance of this problem is determined by the widespread prevalence of MSDs, osteoarthritis (OA), acute and chronic non-specific back pain (NBP), periarticular soft tissues lesions. Introduction of effective methods of treatment of musculoskeletal pain (MSP) into medical practice is one of the fundamental tasks of modern medicine.

The pathogenesis of MSP includes mechanisms such as injury, inflammation, peripheral sensitization, biomechanical disorders, dysfunction of the nociceptive system and psychoemotional disorders. Painful muscle tension plays an important role in the development of MSP, especially in NBP. Given the complex pathogenesis of MSP, its treatment is based on the combined use of drugs with different mechanisms of action and non-pharmacological methods. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have a central place in this context. However, they can cause serious adverse reactions (ARs), so when choosing NSAIDs, it is necessary to consider comorbid pathology and risk factors. One of the most acceptable NSAIDs with a pronounced analgesic effect and low incidence of ARs is aceclofenac, which is available in various dosage forms (tablets, sachets, topical cream for external use). This medication is characterized by proven efficacy and good tolerability.

Centrally acting muscle relaxants (CM) play an important role in the treatment of MSP. They eliminate muscle spasm, enhance the effect of analgesics and reduce the need for NSAIDs. The effect of CM has been demonstrated in spasticity and NBP. However, the use of many drugs of this group can be associated with serious ARs, which limits their use.

Tolperisone has the best combination of efficacy and favorable safety profile among CM. Its positive effect in the complex treatment of NBP has been confirmed in several well-organized, placebo-controlled trials. There are also studies demonstrating the efficacy of tolperisone in OA. An important advantage of this drug is virtually no sedative effect, and no negative impact on hemodynamics and on the ability to perform concentration-intensive work. Emergence of a new form of tolperisone – extended-release tablets (Mydocalm® Long 450 mg) – increases patient compliance with CM therapy and facilitates the physician's work.

Keywords: musculoskeletal pain; non-specific back pain; muscle spasm; centrally acting muscle relaxants; tolperisone.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekearat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Alekseeva LI, Akhtyamov IF, Antonenko LM, Devlikamova FI, Dydykina IS, Zhivolupov SA, Kuzin AV, Parfenov VA, Samartsev IN, Tanashyan MM, Titova NV. Complex therapy of musculoskeletal pain: the role of centrally acting muscle relaxants. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2024;18(5):141–151. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-141-151

Проблема хронической скелетно-мышечной боли (СМБ)

Хроническая боль — один из главных вызовов, стоящих перед современной медициной и обществом. Согласно данным когортных и популяционных исследований, хроническая боль отмечается у 25–30% жителей развитых стран, причем ее частота существенно возрастает в старших возрастных группах [1–3]. Одной из ведущих причин развития хронической боли в современной популяции являются болезни костно-мышечной системы (БКМС), такие как остеоартрит (ОА), острая и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС), поражение околоуставных мягких тканей (ПОМТ) [1, 4, 5]. Согласно исследованию глобального бремени болезней, в настоящее время ОА страдают 527 млн

жителей планеты, хронической НБС — 568 млн; по данным ряда работ, хроническая боль, связанная с ПОМТ (в частности, боль в плече), отмечается почти у 100 млн [6–8].

Хроническая боль, вызванная с БКМС (СМБ), — источник страданий, утраты трудоспособности и значительных затрат на лечение и реабилитацию пациентов. Суммарные потери, обусловленные данной патологией, достигают 1–5% валового национального продукта развитых стран. Хроническая СМБ — не только тягостное ощущение, но и фактор, существенно влияющий на выживаемость пациентов. Это объясняется тем, что хроническая боль сопровождается активацией симпатoadrenalовой системы (что приводит к повышению артериального давления, частоты сердечных сокращений и

риска тромбозов) и психоэмоциональными нарушениями (депрессия, тревога, катастрофизация), способствующими прогрессированию коморбидных заболеваний [1–3]. Так, согласно данным метаанализа 6 когортных исследований ($n=10\,723$), сочетание рентгенологических признаков ОА и хронической СМБ повышает риск летальности на 35–37% [9]. Поэтому поиск методов эффективного контроля СМБ — одна из приоритетных задач медицинской науки.

Связь острой и хронической СМБ

Принципиальное значение для разработки эффективных методов терапии хронической СМБ имеет выявление предикторов ее формирования. Так, известна связь СМБ с персистирующим воспалением, выраженностью структурных изменений, нарушениями биомеханики, дисфункцией ноцицептивной системы, депрессией и тревогой [10, 11]. Одним из ключевых факторов, определяющих развитие хронической СМБ, является неадекватный контроль острой боли. Например, до трети эпизодов острой НБС при неадекватной терапии могут перейти в хроническую форму [12]. Так, В.В. Friedman и соавт. [13] был показан переход острой НБС в хроническую (сохраняющуюся через 3 мес) у 16% из 354 пациентов, обратившихся в отделение интенсивной терапии. Основным предиктором развития хронической НБС оказалось сохранение умеренной или сильной боли через 1 нед после проведения первого курса лечения. N. Henschke и соавт. [14] оценивали удовлетворенность своим состоянием у 1343 пациентов, перенесших 12 мес назад эпизод острой НБС. Было показано, что полное восстановление достигнуто у 67% пациентов. При этом неудовлетворенность своим состоянием (что можно связать с развитием хронической НБС) отмечалась в тех случаях, когда боль не была полностью купирована в остром периоде. Близкие данные были получены T.S. Carey и соавт. [15] при наблюдении когорты из 1246 пациентов, перенесших эпизод острой НБС. Одним из ведущих предикторов развития хронической НБС (она возникла у 7,7% пациентов) было сохранение выраженной боли и нарушения функции в первые 4 нед острого периода. Также и развитие хронической послеоперационной боли, которая возникает (в зависимости от тяжести вмешательства) у 10–70% пациентов, во многом обусловлено неполным контролем болевых ощущений в послеоперационном периоде [16, 17]. На связь между развитием хронической боли и ее неудовлетворительным контролем в дебюте патологии указали K. Akin-Akinyosoye и соавт. [18], наблюдавшие в течение 12 мес когорту из 1471 пациента с болью в области коленного сустава. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лечение острой СМБ играет принципиальную роль в предупреждении хронизации боли, поэтому должно быть продуманным и эффективным.

Необходимость контроля боли при БКМС

Боль — основное, наиболее тягостное проявление БКМС. По этой причине анальгетическая терапия занимает столь важное место при таких заболеваниях, как ОА, острая и хроническая НБС. Использование анальгетиков — один из основных компонентов российских и зарубежных клинических рекомендаций по лечению этих заболеваний [12, 19–23]. Необходимость контроля боли при данной патологии подтверждается реальной клинической практикой, в которой различные анальгетики, прежде всего нестероидные проти-

вовоспалительные препараты (НПВП), очень широко назначают при ОА и НБС. Так, Z. Yang и соавт. [24] выполнили метаанализ 51 наблюдательного исследования при ОА (суммарно 6,5 млн пациентов): в течение длительного времени НПВП принимали в среднем 43,8% больных. По данным исследования израильских ученых A. Bar и S. Eilat-Tsanani [25], оценивавших терапию 45 479 пациентов с НБС, анальгетики были назначены в 48% случаев (в 73% из них — НПВП). Японские исследователи K. Togo и соавт. [26] установили, что в когорте из 288 715 пациентов с ОА и хронической НБС пероральные НПВП использовали 38,7% больных ≥ 65 лет и 52,8% более молодых лиц.

Мультимодальный подход при лечении боли

Боль, особенно хроническая, имеет сложный патогенез. Он включает не только активацию и сенсибилизацию периферических болевых рецепторов вследствие воздействия факторов повреждения, продуктов клеточного распада (DAMP, молекулярный комплекс повреждения) и провоспалительных медиаторов (простагландина E_2 — ПГЕ₂, — брадикинина, гистамина, субстанции P, фактора роста нервов и др.), но и множество других патологических механизмов. При этом важную роль играют дисфункция ноцицептивной системы, центральная сенсибилизация, мышечный спазм, нарушения биомеханики, психоэмоциональные нарушения. Поэтому добиться существенного улучшения, используя лишь один препарат или метод лечения, удастся далеко не всегда. Современная концепция анальгетической терапии при СМБ основывается на мультимодальном принципе — применении комплекса медикаментозных и нефармакологических методов с различным механизмом действия [1–3, 11]. Такой подход к лечению НБС представлен во многих (в том числе российских) рекомендациях и распространяется также на купирование боли при ОА. В частности, недавно международная группа экспертов [27] представила рекомендации по мультимодальному мультидисциплинарному ведению больных ОА, в основе которых — индивидуальный подход к каждому пациенту и комплексное применение НПВП, симптоматических средств замедленного действия в терапии ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) и локальной инъекционной терапии (ЛИТ).

По мнению российских и зарубежных экспертов, ведущее место в рекомендациях по мультимодальному лечению ОА и НБС должны занимать немедикаментозные методы, такие как образование, сохранение двигательной активности и физические упражнения, кинезиотерапия, различные методы физиотерапии и психологической поддержки [19, 23].

НПВП — первый шаг фармакотерапии СМБ

Как было отмечено выше, НПВП — один из самых популярных классов анальгетиков. Основной механизм их действия — блокада фермента циклооксигеназы 2 и синтеза ПГЕ₂, ведущего медиатора воспаления и боли, — определяет хороший анальгетический и противовоспалительный эффект. НПВП удобны в использовании, действенны и доступны. Имеется широкая доказательная база терапевтического потенциала НПВП при основных БКМС, полученная в правильно организованных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [1, 28, 29].

Эффективность НПВП при ОА подтверждена в метаанализе 192 РКИ ($n=102\,829$): НПВП превосходили по обез-

боливающему действию плацебо, опиоидные анальгетики и высокие дозы парацетамола (4 г/сут) [30].

Оценка результатов использования НПВП при НБС была проведена Кохрановским обществом, опубликовавшим суммарный обзор 7 Кохрановских метаанализов, в которых оценивались результаты консервативной терапии у пациентов с острой и хронической НБС. В анализ было включено 103 РКИ ($n=22\,238$). НПВП продемонстрировали наилучший терапевтический результат среди всех анальгетиков. При острой НБС среднее различие величины анальгетического эффекта НПВП по сравнению с плацебо составило 7,29 мм (95% доверительный интервал, ДИ 3,61–10,98), при хронической – 6,97 мм (95% ДИ 3,19–10,74) по ВАШ [31].

Показан терапевтический потенциал НПВП при боли в плече, связанной с поражением сухожилий мышц вращательной манжеты. По данным метаанализа 12 РКИ, НПВП имели явное преимущество перед плацебо. Среднее различие между ними составило 2,69 см (95% ДИ 1,96–3,41) по ВАШ. Важно отметить, что пероральный прием НПВП в первые 4 нед не уступал по обезболивающему действию ЛИТ глюкокортикоидами (ГК) [32].

Убедительные данные представлены в анализе 17 РКИ, в которых эффективность НПВП при ОА сопоставлялась с таковой опиоидов (трамадол, оксикодон, гидроморфон) [33]: динамика выраженности боли через 4–12 нед практически не различалась и составила при использовании НПВП 18 пунктов (индекс WOMAC боль), «слабого» опиоида трамадола – 18 пунктов и более сильных опиоидов оксикодона и гидроморфона – 19 пунктов.

Достоинством НПВП является наличие разных лекарственных форм: для локального применения (мази и гели), для перорального приема (таблетки, капсулы, быстрорастворимые порошки – саше), а также для парентерального (внутримышечного – в/м – или внутривенного) и ректального (суппозитории) введения. Эффективность локальных форм НПВП хорошо доказана. В частности, она подтверждена в метаанализе 36 РКИ ($n=7900$) и 7 наблюдательных исследований ($n=218\,074$) у пациентов с ОА. НПВП были более эффективны, чем плацебо: стандартизированная разность средних (СРС) составила -0,30 (95% доверительный интервал, ДИ от -0,40 до -0,20). Статистически значимое различие между НПВП и контролем отмечалось при наблюдении от 1 до 4 нед. И, что особенно важно, число системных неблагоприятных реакций (НР) на фоне применения топических форм НПВП и плацебо не различалось [34].

В/м введение НПВП широко применяется российскими врачами, поскольку имеет определенные преимущества в тех случаях, когда обезболивающий эффект необходимо получить максимально быстро – при острых травмах, в периоперационном периоде, при интенсивной острой боли в спине [35–37]. В реальной практике в/м введение НПВП нередко используют при боли после травм и острой НБС [37]. Хороший результат в/м инъекций НПВП при данной патологии подтверждает серия российских и зарубежных клинических работ [38–42].

Однако при назначении системных форм НПВП всегда следует помнить о серьезном риске НР. Речь идет о «класс-специфических» осложнениях, связанных с блокадой ЦОГ1 и ЦОГ2 и снижением синтеза простаноидов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндотелии сосудов и почечных клубочках. Это широкий спектр НР со

стороны ЖКТ – язвы, кровотечения, перфорации, хроническая кровопотеря из-за поражения тонкой и толстой кишки; кардиоваскулярная патология – дестабилизация артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, тромбозомболические события; нарушение функции почек. Поэтому перед назначением НПВП следует оценить коморбидную патологию и известные факторы риска лекарственных осложнений [1, 28, 29].

Выбор НПВП для терапии СМБ должен определяться конкретной клинической ситуацией и особенностями пациента. Например, при умеренно выраженной или слабой боли целесообразно использовать локальные формы НПВП. Их применение также показано, когда системное назначение НПВП невозможно из-за высокого кардиоваскулярного риска или риска осложнений со стороны ЖКТ либо из-за наличия выраженного нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации, СКФ ≤ 30 мл/мин). Напротив, при очень интенсивной острой боли и отсутствии противопоказаний более целесообразно проведение короткого курса в/м инъекций НПВП (до 3 дней) с последующим переходом на их пероральный прием.

При использовании НПВП для профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ назначают ингибиторы протонного насоса (ИПН), кишечника – ребамипид [43, 44].

Дозы и длительность приема НПВП должны определяться индивидуально. Следует помнить, что НПВП при большинстве БКМС (кроме спондилоартритов) применяются как симптоматическое средство, поэтому срок их приема, учитывая риск серьезных НР, должен быть минимальным и ограничиваться временем, необходимым для купирования или значительного снижения интенсивности боли. При достижении данного результата НПВП следует отменить [1].

Оптимальный выбор НПВП с позиции соотношения эффективности и безопасности: ацеклофенак

Рациональный выбор НПВП должен основываться на оценке соотношения эффективности и безопасности конкретного лекарства. С этой позиции одним из наиболее приемлемых препаратов является ацеклофенак, который давно применяется во многих странах мира как действенное анальгетическое и противовоспалительное средство с благоприятным профилем безопасности. Преимущество этого препарата показано М. Dooley и соавт. [45] в метаанализе 13 РКИ ($n=3574$) и серии наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований ($n=142\,746$), в которых ацеклофенак применялся для лечения различных БКМС. Было установлено, что по терапевтическому потенциалу ацеклофенак не уступал другим популярным НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, индометацин и напроксен) или превосходил их. При этом число НР, особенно со стороны ЖКТ, на фоне приема ацеклофенака было статистически значимо ниже, чем при использовании препаратов контроля.

Ценную информацию дает метаанализ 9 РКИ длительностью от 6 до 12 нед ($n=2422$), в которых ацеклофенак 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг, напроксом 1000 мг, пироксикамом 20 мг и парацетамолом 3 г/сут при ОА [46]. Снижение выраженности болевых ощущений после курса ацеклофенака оказалось несколько большим по сравнению с другими НПВП – в среднем на 0,75 см по ВАШ 10 см (СРС -0,30; 95% ДИ от -0,62 до -0,01). При этом общее число НР со стороны ЖКТ у пациентов, принимавших ацек-

лофенак, оказалось статистически значимо меньше, чем при использовании других НПВП: 21,9 и 33,2% соответственно (отношение шансов, ОШ 0,69; 95% ДИ 0,57–0,83).

Важные данные были получены в метаанализе 28 популяционных исследований, в которых оценивалось развитие ЖКТ-кровотечений при назначении разных НПВП. Ацеклофенак имел наиболее низкий риск данного осложнения (ОШ 1,43; 95% ДИ 0,65–3,15) [47].

Ацеклофенак также характеризуется низким кардиоваскулярным риском. Подтверждением этого стала оценка частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) при использовании НПВП, которая проводилась в популяциях четырех европейских стран. Суммарно исследуемая группа включала 8,5 млн пациентов, принимавших НПВП, у которых зарегистрировано 79 553 случаев ИМ. Согласно полученным данным, вероятность этой сосудистой катастрофы при использовании ацеклофенака была минимальной (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,9–1,19) [48].

Российскими авторами на основании анализа 14 клинических работ ($n=4096$), проведенных в нашей стране с 2005 по 2017 г., в которых изучалась эффективность и безопасность ацеклофенака, подтвержден хороший обезболивающий эффект этого препарата – уменьшение выраженности боли в среднем на $52,9 \pm 15,9\%$; при этом зарегистрировано всего 3% НР [49]. Еще одним доказательством преимуществ ацеклофенака стало российское многоцентровое наблюдательное исследование НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ), в котором оценивалось действие различных НПВП и число НР при их использовании в реальной клинической практике. Пациенты принимали ацеклофенак (54,9%), диклофенак (2,0%), кетопрофен (1,9%), лорноксикам (2,2%), мелоксикам (13,7%), напроксен (2,1%), нимесулид (5,8%), целекоксиб (5,9%), эторикоксиб (7,1%) и другие НПВП (4,4%). Кроме НПВП, 56,2% пациентам были назначены миорелаксанты (в основном толперизон – 74,7%), пероральные и инъекционные формы витаминов группы В (10,4%), ИПН (42,8%). Согласно полученным данным, ацеклофенак не уступал другим НПВП или превосходил их по эффективности и безопасности. Так, число пациентов с полным или почти полным купированием боли на фоне приема этого препарата составило 59,9%, число НР – лишь 2,3%. Для сравнения: аналогичные значения в группе диклофенака – 58,3 и 14,1%, мелоксикама – 49,1 и 6,1% [50].

Недавно были представлены данные двух клинических работ, проведенных в рамках программы АЭЛИТА (Анальгетики: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма), в которой оценивалась эффективность и безопасность ацеклофенака при длительном использовании у больных ревматоидным артритом (РА) и ОА. В первом исследовании 411 больных РА с умеренной и низкой активностью (DAS28 $3,7 \pm 1,5$) в течение 6 мес получали ацеклофенак (54,2%) или другие НПВП. На фоне приема ацеклофенака выраженность боли уменьшилась в среднем на $6,5 \pm 1,4$ до $3,9 \pm 2,1$ см по ВАШ. Частота НР (диспепсия, артериальная гипертензия, отеки) составила 30,2%, но, в отличие от других НПВП, на фоне терапии ацеклофенаком не отмечено серьезных НР [51].

Во втором исследовании 611 больных ОА в течение 12 мес получали ацеклофенак 200 мг/сут. К концу периода наблюдения выявлено выраженное уменьшение боли: в среднем на $6,5 \pm 1,2$ до $1,4 \pm 1,1$ см по ВАШ; число пациентов с

уменьшением боли $>50\%$ по сравнению с исходным уровнем к 12 мес составило 84%. Как и в первой работе, НР зафиксированы у 30,0% пациентов и также носили лишь слабый или умеренный характер [52].

Помимо таблетированной формы, ацеклофенак имеет форму в виде быстрорастворимого порошка (саше). Эффективность и безопасность этой формы ацеклофенака при ОА была показана в исследовании Е.П. Шараповой и соавт. [53]. Ацеклофенак также представлен в виде крема для наружного применения 1,5%, его эффективность при острой травме была подтверждена в исследовании Д.А. Искры и соавт. [54].

Терапия СМБ при противопоказаниях для назначения НПВП

Как было отмечено выше, современная концепция терапии СМБ связана с мультимодальным подходом. Хотя системное назначение НПВП является одним из наиболее важных инструментов контроля боли, тем не менее, при наличии противопоказаний (например, аллергическая реакция, высокий кардиоваскулярный риск, эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки ЖКТ и др.) использование этого класса анальгетиков невозможно. В этом случае целесообразно применять иные терапевтические подходы и препараты с другим механизмом действия, в частности опиоиды, SYSADOA, ЛИТ ГК и препаратами гиалуроновой кислоты, а также немедикаментозные методы (физиотерапия) [1–3]. Следует также иметь в виду возможность назначения в этой ситуации локальных форм НПВП. Они не оказывают системного действия и не вызывают опасных осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек [34]. Кроме того, инструкция по применению локальных форм НПВП (в частности, крема ацеклофенака 1,5%) не ограничивает его использование при данной патологии (нет строгих противопоказаний) [55].

Центральные миорелаксанты (ЦМ)

Роль болезненного мышечного напряжения в развитии острой и хронической СМБ определяет целесообразность включения в схему комплексной мультимодальной терапии данного синдрома ЦМ [1–3, 56]. ЦМ – группа препаратов с различным механизмом действия, уменьшающих гипертенус скелетных мышц и выраженность боли, связанной с мышечным спазмом [57]. К ним относятся: толперизон (блокатор потенциал-зависимых Na^+ - и Ca^{2+} -каналов), тизанидин (стимулятор α_2 -адренорецепторов), баклофен (стимулятор ГАМК-рецепторов), хлорзоксазон (стимулятор ГАМК-рецепторов, блокатор потенциал-зависимых Na^+ - и Ca^{2+} -каналов), орфенадрин (антихолинергическое и антигистаминное средство), метаксалон (блокатор потенциал-зависимых Na^+ - и Ca^{2+} -каналов), циклобензаприн (5-НТ2-антагонист), бензодиазепины (стимуляторы ГАМК-рецепторов). ЦМ широко используются при лечении НБС и занимают важное место в российских и зарубежных рекомендациях по лечению этой патологии [1–3]. В упомянутом выше исследовании А.Г. Cashin и соавт. [31] («метаанализ метаанализов») ЦМ были признаны эффективным средством лечения острой НБС: вероятность уменьшения боли (относительный риск, ОР) составила 0,58 (95% ДИ 0,45–0,76), улучшения функции – 0,55 (95% ДИ 0,40–0,77). Правда, ЦМ существенно повышали риск развития НР (ОР 1,50; 95% ДИ 1,14–1,98). Иные результаты были получены С. Abdel Shaheed и соавт. [58], которые провели метаанализ 5 РКИ ($n=436$) ЦМ при острой

НБС. Эти препараты по сравнению с плацебо существенно снижали боль: СРС составила -21,3 мм (95% ДИ от -29,0 до -13,5) по ВАШ. При этом частота НР при использовании ЦМ и плацебо была примерно одинаковой: 14,1 и 16,0%.

Назначая ЦМ, следует учитывать наличие коморбидной патологии и факторы риска НР [57]. Так, баклофен и тизанидин могут вызывать широкий спектр осложнений у лиц старше 50 лет — дискинезии, энцефалопатию, дезориентацию, сонливость, брадикардию и артериальную гипотензию. Согласно американской базе данных FAERS, на фоне приема этих препаратов частота падений составила соответственно 27,8 и 29,2% [59]. Циклобензаприн, как и тизанидин, обладает дозозависимым седативным эффектом и ограничивает возможность вождения автомобиля [60, 61]. Метаксалон вызывает сонливость и седативный эффект, а также усталость и головокружение [62].

Толперизон: доказательная база

Благоприятное сочетание эффективности и безопасности демонстрирует популярный ЦМ толперизон (Мидокалм®) [63]. Этот препарат — действенное средство для лечения спастичности, связанной с поражением головного и спинного мозга (в частности, после травм и ишемического инсульта) [64–67].

Толперизон оказался эффективным в комплексной терапии острой и хронической боли в спине, при которой, как отмечено выше, болезненное мышечное напряжение играет роль ведущего патогенетического фактора [68, 69]. Так, Л. Ходинка и соавт. [70] представили двойное слепое РКИ, в котором толперизон сравнивался с плацебо у 255 пациентов с острой НБС. Они также могли принимать парацетамол до 3 г/сут в качестве дополнительного анальгетика. Через 2 нед в группе активной терапии наблюдались статистически значимое уменьшение нарушений жизнедеятельности по шкале Роланда–Морриса (ШРМ) и большая удовлетворенность лечением, чем в группе плацебо ($p < 0,05$). Недавно в США было проведено исследование эффективности толперизона при острой НБС и болезненных мышечных спазмах (RESUME-1), включавшее 70 исследовательских центров (суммарно около 1000 пациентов). Были отмечены хороший эффект этого препарата и низкая частота НР, отличающая его от других ЦМ [71].

Серьезным подтверждением эффективности толперизона стало двойное слепое РКИ, проведенное М.Л. Кукушкиным и соавт. [72], в котором сравнивалось действие комбинации толперизона (первые 5 дней в/м, затем 9 дней перорально) и диклофенака с комбинацией плацебо и диклофенака у 245 пациентов с острой НБС. Результаты лечения оказались статистически значимо лучше в группе активной терапии. Через 2 нед динамика боли составила в среднем 54,5+14,0 и 47,1+16,3 мм по ВАШ ($p=0,002$), счета по ШРМ — 12,7+4,5 и 11,2+4,8 соответственно ($p=0,0136$; рис. 1).

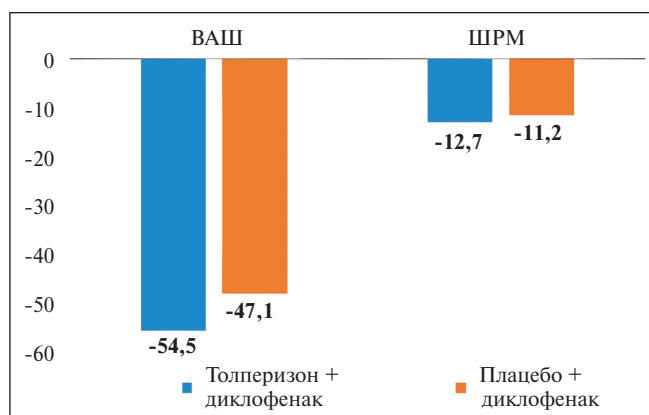


Рис. 1. Эффективность толперизона (Мидокалм®) при острой НБС (данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования; $n=245$), оценка через 2 нед [72]. Динамика боли по ВАШ (в мм) и нарушения жизнедеятельности по ШРМ
Fig. 1. Efficacy of tolperisone (Mydocalm®) in acute NBS (data from a double-blind, placebo-controlled trial; $n=245$), assessed after 2 weeks [72]. Dynamics of pain according to VAS (in mm) and disability according to Roland–Morice scale

Важным достоинством толперизона следует считать наличие лекарственной формы для парентерального (в/м) введения, позволяющей реализовывать «ступенчатую» схему терапии. Так, при острой интенсивной боли препарат может использоваться в течение первых 3–5 дней в/м, а после снижения выраженности болевых ощущений пациентов переводят на его пероральный прием в стандартной дозе 450 мг/сут [63].

В нашей стране также проведено исследование, подтверждающее эффективность толперизона при ОА. Л.И. Алексеева и соавт. [73] сравнили результаты применения комбинации толперизона + НПВП и монотерапии НПВП у 40 больных ОА. Через 2 нед интенсивность боли в группе комбинированной

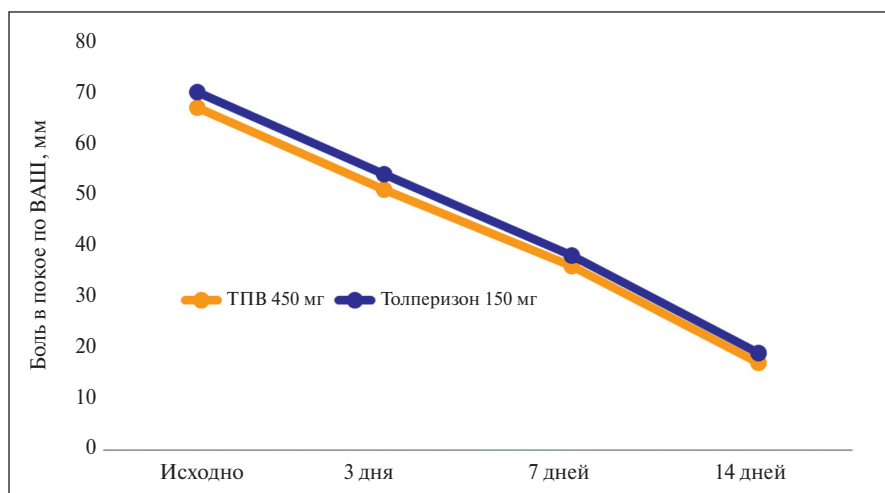


Рис. 2. Сравнение эффективности толперизона пролонгированного высвобождения (ТПВ, Мидокалм® Лонг) 450 мг 1 раз/сут и обычного толперизона 150 мг 3 раза/сут при острой НБС (данные двойного слепого контролируемого исследования; $n=239$), оценка в течении 2 нед [76]

Fig. 2. Comparison of the efficacy of extended-release tolperisone (ТПВ, Mydocalm® Long) 450 mg once daily and regular tolperisone 150 mg 3 times daily in acute NBS (data from a double-blind, controlled study; $n=239$), assessed over the course of 2 weeks [76]

терапии уменьшилась в среднем на 25%, а в контрольной группе — на 14% ($p < 0,05$). Потребность в НПВП к завершению наблюдения снизилась на 60 и 45% соответственно.

Важно, что во всех приведенных исследованиях толперизона выявлены его хорошая переносимость и отсутствие серьезных НР. Однако в ряде работ специально оценивалась безопасность этого препарата. Так, J. Dulin и соавт. [74] изучали влияние приема различных доз толперизона в течение 8 дней на психометрические тесты у 72 здоровых добровольцев. Согласно полученным данным, препарат не оказывал значимого негативного, в том числе седативного, влияния. J. Caon и соавт. [75] сравнивали влияние толперизона, циклобензаприна и плацебо на возможность вождения транспортного средства у 35 здоровых добровольцев. Было показано, что по этому параметру толперизон не отличался от плацебо, в то время как циклобензаприн оказывал существенное негативное действие на способность управлять автомобилем.

Таблетка с пролонгированным высвобождением толперизона 450 мг

Возможности применения толперизона расширились с появлением препарата Мидокалм® Лонг, содержащего 450 мг действующего вещества. Таблетка с пролонгированным высвобождением позволяет получить устойчивую суточную концентрацию толперизона в плазме крови в течение 24 ч. Однократный прием препарата существенно удобнее и повышает приверженность больных терапии. Эффективность новой формы толперизона была доказана в двойном слепом РКИ, проведенном В.А. Парфеновым и соавт. [76]. В этом исследовании сравнивалось действие Мидокалма® Лонг и обычного толперизона, назначаемого по 150 мг 3 раза в день, у 239 пациентов с острой НБС. В качестве дополнительной терапии больные обеих групп могли использовать диклофенак «по требованию» (до 150 мг/сут). Эффект обеих форм толперизона оказался одинаковым: снижение счета по ШРМ составило $80,5 \pm 18,19$ и $78,9 \pm 15,79\%$ соответственно. Также не различалась динамика боли, функции и потребности в НПВП (рис. 2). Не отмечено различий в частоте и характере НР. В целом они выявлены в 13,4 и 17,5% случаев, причем подавляющее большинство НР носили легкий или умеренный характер. Единственная серьезная НР (апоплексия яичника) не была связана с проводимой терапией.

Резолюция Совета экспертов

«Комплексная терапия скелетно-мышечной боли: место центральных миорелаксантов»

1. Боль — основное проявление травм и БКМС, она вызывает мучительные переживания, ухудшение качества жизни и работоспособности, а также прогрессирование коморбидной патологии (прежде всего, заболеваний ССС), что представляет угрозу для здоровья и жизни пациентов.
2. Неадекватный контроль болевых ощущений в остром периоде травмы и заболевания определяет формирование хронической боли — сложного для лечения клинического синдрома, связанного с дисфункцией ноцицептивной системы и психоэмоциональными нарушениями (депрессия, тревога, катастрофизация).
3. Лечение боли должно рассматриваться как первоочередная терапевтическая задача при травмах и наиболее распространенных БКМС (ОА, НБС, ПОМТ).

4. Учитывая сложный патогенез боли, основной стратегией ее лечения должен быть мультимодальный мультидисциплинарный подход, включающий немедикаментозные и медикаментозные методы.
5. При острой НБС следует информировать пациента о благоприятном прогнозе и доброкачественном характере патологии, важности сохранения двигательной активности. При хронической НБС наиболее эффективно мультимодальное лечение с использованием кинезиотерапии, психологических методов, образовательных программ и персонализированной лекарственной терапии.
6. Первым шагом фармакотерапии СМБ должно быть назначение НПВП. Выбор конкретного НПВП, доза и длительность лечебного курса должны быть персонализированы и определяться особенностями клинической ситуации, наличием коморбидной патологии и факторов риска НР. В зависимости от выраженности боли НПВП могут использоваться короткими курсами парентерально, перорально, в виде ректальных свечей или местно в виде мазей и гелей.
7. Одним из наиболее приемлемых препаратов из группы НПВП по соотношению хорошего терапевтического потенциала и безопасности является ацеклофенак (Аэртал). Этот препарат может применяться как для системной (таблетки, порошок для приема внутрь), так и для локальной (крем) терапии. Доказанная эффективность и низкий риск НР позволяют рассматривать ацеклофенак как препарат выбора для контроля боли после травм и при БКМС.
8. При наличии противопоказаний для назначения системных НПВП следует использовать локальные формы НПВП, слабые опиоиды, ЛИТ (в том числе внутрисуставное и околосуставное введение ГК и препаратов гиалуроновой кислоты), физиотерапевтические методы.
9. ЦМ — важный компонент мультимодальной стратегии лечения боли. Их применение показано в ситуациях, когда развитие боли связано с болезненным мышечным напряжением (спазмом). ЦМ повышают эффективность комбинированной противоболевой терапии и снижают потребность в НПВП.
10. Выбор конкретного ЦМ, доза и длительность лечебного курса должны быть персонализированы и определяться особенностями клинической ситуации, наличием коморбидной патологии и факторов риска НР.
11. Толперизон — ЦМ с оригинальным механизмом действия, доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности, делающим его препаратом выбора среди представителей этой лекарственной группы. Препарат доступен как для перорального, так и парентерального использования (для в/м введения), что позволяет применять его в острой ситуации.
12. Важным преимуществом толперизона является возможность использовать его 1 раз в день в полной терапевтической дозе (Мидокалм® Лонг 450 мг), что упрощает схему лечения и повышает приверженность пациентов терапии.

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

1. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(3):247-265. (In Russ.)].
2. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29; 397(10289):2082-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
3. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019 Aug;123(2):e273-e283. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023. Epub 2019 May 10.
4. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The Biology of Pain: Through the Rheumatology Lens. *Arthritis Rheumatol*. 2023 May; 75(5):650-660. doi: 10.1002/art.42429. Epub 2023 Mar 20.
5. Asahi MG, Briganti D, Cam E, Seffinger MA. The Role of Musculoskeletal Disorders in Chronic Disease: A Narrative Review. *J Am Osteopath Assoc*. 2020 Oct 1;120(10):665-670. doi: 10.7556/jaoa.2020.134
6. Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Aug 24;101836. doi: 10.1016/j.berh.2023.101836.
7. Chen S, Chen M, Wu X, et al. Global, regional and national burden of low back pain 1990-2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *J Orthop Translat*. 2021 Sep 10;32:49-58. doi: 10.1016/j.jot.2021.07.005.
8. Crookes T, Wall C, Byrnes J, et al. Chronic shoulder pain. *Aust J Gen Pract*. 2023 Nov; 52(11):753-758. doi: 10.31128/AJGP-04-23-6790.
9. Leyland KM, Gates LS, Sanchez Santos MT, et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six communitybased cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Mar;33(3):529-545. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2. Epub 2021 Feb 15.
10. Subramanian M, Venkatesan P. The predictors for altered central pain modulation in individuals with nonspecific chronic low back pain: A systematic review. *Pain Pract*. 2022 Feb;22(2):276-284. doi: 10.1111/papr.13081. Epub 2021 Oct 6.
11. Guven Kose S, Kose HC, Celikel F, et al. Chronic Pain: An Update of Clinical Practices and Advances in Chronic Pain Management. *Eurasian J Med*. 2022 Dec;54(Suppl1):57-61. doi: 10.5152/eurasianjmed.2022.22307.
12. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
13. Friedman BW, Conway J, Campbell C, et al. Pain One Week After an Emergency Department Visit for Acute Low Back Pain Is Associated With Poor Three-month Outcomes. *Acad Emerg Med*. 2018 Oct;25(10):1138-1145. doi: 10.1111/acem.13453. Epub 2018 Jun 6.
14. Henschke N, Wouda L, Maher CG, et al. Determinants of patient satisfaction 1 year after presenting to primary care with acute low back pain. *Clin J Pain*. 2013 Jun;29(6):512-7. doi: 10.1097/AJP.0b013e318274b3e6.
15. Carey TS, Garrett JM, Jackman AM. Beyond the good prognosis. Examination of an inception cohort of patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jan;25(1):115-20. doi: 10.1097/00007632-200001010-00019.
16. Paladini A, Rawal N, Coca Martinez M, et al. Advances in the Management of Acute Postsurgical Pain: A Review. *Cureus*. 2023 Aug 4;15(8):e42974. doi: 10.7759/cureus.42974.
17. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017 Sep 25;10:2287-2298. doi: 10.2147/JPR.S144066.
18. Akin-Akinyosoye K, Sarmanova A, Fernandes GS, et al. Baseline self-report 'central mechanisms' trait predicts persistent knee pain in the Knee Pain in the Community (KPIC) cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Feb;28(2):173-181. doi: 10.1016/j.joca.2019.11.004. Epub 2019 Dec 10.
19. Лила АМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. Современная ревматология. 2022;16(6):106-116. [Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):106-116. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-106-116
20. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
21. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
22. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec; 49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
23. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11(2S):7-16. [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
24. Yang Z, Mathieson S, Kobayashi S, et al. Prevalence of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Prescribed for Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Nov;75(11):2345-2358. doi: 10.1002/acr.25157. Epub 2023 Jun 19.
25. Barr A, Eilat-Tsanani S. Prescribing Analgesics for Low Back Pain: Is There a Gender Difference? *J Womens Health (Larchmt)*. 2022 Jan;31(1):79-83. doi: 10.1089/jwh.2021.0039. Epub 2021 Oct 6.
26. Togo K, Ebata N, Yonemoto N, Abraham L. Safety risk associated with use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Japanese elderly compared with younger patients with osteoarthritis and/or chronic low back pain: A retrospective database study. *Pain Pract*. 2022 Feb;22(2):200-209. doi: 10.1111/papr.13079. Epub 2021 Oct 4.
27. Nicol V, Verdaguer C, Daste C, et al. Chronic Low Back Pain: A Narrative Review of Recent International Guidelines for Diagnosis and Conservative Treatment. *J Clin Med*. 2023 Feb 20;12(4):1685. doi: 10.3390/jcm12041685.
28. Geczy QE, Thirumaran AJ, Carroll PR, et al. What is the most effective and safest Non-steroidal anti-inflammatory drug for treating osteoarthritis in patients with comorbidities? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023 Jul-Dec;19(10):681-695. doi: 10.1080/17425255.2023.2267424. Epub 2023 Oct 27.
29. Rockwell MS, Oyese EG, Singh E, et al. Scoping review of interventions to de-imple-

- ment potentially harmful non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in healthcare settings. *BMJ Open*. 2024 Apr 17;14(4):e078808. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078808.
30. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
31. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 4;4(4):CD013815. doi: 10.1002/14651858.CD013815.pub2.
32. Boudreault J, Desmeules F, Roy JS, et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2014 Apr;46(4):294-306. doi: 10.2340/16501977-1800.
33. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
34. Zeng C, Wei J, Persson MS, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018 May;52(10):642-650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
35. Atkinson TJ, Fudin J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020 May;31(2):219-231. doi: 10.1016/j.pmr.2020.01.002. Epub 2020 Mar 10.
36. Gupta A, Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2016 Nov;20(11):62. doi: 10.1007/s11916-016-0591-7.
37. Shatsky M. Evidence for the use of intramuscular injections in outpatient practice. *Fam Physician*. 2009 Feb 15;79(4):297-300.
38. Sproviero E, Albamonte E, Costantino C, et al. Efficacy and safety of a fixed combination of intramuscular diclofenac 75 mg + thiocolchicoside 4 mg in the treatment of acute low back pain: a phase III, randomized, double blind, controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Oct;54(5):654-662. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04923-1. Epub 2017 Dec 21.
39. Zippel H, Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig*. 2007;27(8):533-43. doi: 10.2165/00044011-200727080-00002.
40. Babej-Dölle R, Freytag S, Eckmeyer J, et al. Parenteral dipyrrone versus diclofenac and placebo in patients with acute lumbago or sciatic pain: randomized observer-blind multicenter study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994 Apr;32(4):204-9.
41. Алексеев ВВ, Подчуфарова ЕВ. Применение мелоксикама (мовалиса) в лечении люмбаго и люмбагии. *Бол*. 2004;(4):49-53. [Alekseev VV, Podchufarova EV. The use of meloxicam (movalis) in the treatment of lumboischialgic syndrome. *Bol*. 2004;(4):49-53 (In Russ.)].
42. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Погочева ЕЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования КАРАМБОЛЬ (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбагии). *Современная ревматология*. 2019;13(2):31-37. [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, et al. Factors affecting the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute lower back pain. The results of the multicenter observational study KARAMBOL (Clinical Analysis of the Results of Meloxicam Analgesia and its Safety in Acute Lumbalgia). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):31-37. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-31-37
43. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;3(4):231-241. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2. Epub 2018 Feb 21.
44. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013 Jul;58(7):1991-2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0. Epub 2013 Feb 28.
45. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012.
46. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
47. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000-000-00000.
48. Masclee GMC, Straatman H, Arfe A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.
49. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенек: опыт российских исследований. *Современная ревматология*. 2017;11(4):89-94. [Karateev AE, Tsurkan AV. Aceclofenac: the experience of Russian research. *Sovremennaya revmatologiya = Modern rheumatology*. 2017;11(4):89-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94
50. Каратеев АЕ, Погочева ЕЮ, Филатова ЕС и др. Факторы, влияющие на результаты анальгетической терапии. Результаты российского многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ). *Терапевтический архив*. 2018;90(6):65-73. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova EA, et al. Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicentre study of NOTE (NSAID: Open-label Trial of Efficacy). *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(6):65-73. (In Russ.)].
51. Каратеев АЕ, Погочева ЕЮ, Амирджанова ВН и др. Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет эффективно контролировать боль и общее самочувствие у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2021;15(2):57-63. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, et al. Regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs can effectively control pain and global health in patients with moderate activity of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):57-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-57-63
52. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Филатова ЕС и др. Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов для контроля боли у пациентов с остеоартритом: результаты 12-месячного наблюдательного исследования АЭЛИТА (Анальгезия: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма). *Современная ревматология*. 2021;15(6):84-90. [Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, et al. Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain control in patients with osteoarthritis: results of the 12-month observational study AELITA (Analgesia: Effective Treatment Using The Therapeutic Algorithm). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):84-90. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-84-90
53. Шарাপова ЕП, Кашеварова НГ, Ани-

- кин СГ и др. Применение новых форм ацеклофенака при остеоартрозе в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2014;8(1):73-76. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Anikin SG, et al. The use of new aceclofenac dosage forms in patients with osteoarthritis in real-life clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):73-76 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-73-76
54. Искра ДА, Камчатнов ПР, Дошчук НА и др. Топическая терапия острой ноцицептивной боли: результаты открытого рандомизированного клинического исследования отечественного препарата Аленталь крем. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(3):72-77. [Iskra DA, Kamchatnov PR, Doshchuk NA, et al. Topical therapy of acute nociceptive pain: results of an open randomized clinical trial of the domestic drug Alental cream. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(3):72-77. (In Russ.)].
55. https://www.vidal.ru/drugs/airtal__32953
56. Li W, Gong Y, Liu J, et al. Peripheral and Central Pathological Mechanisms of Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *J Pain Res*. 2021 May 27;14:1483-1494. doi: 10.2147/JPR.S306280.
57. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician*. 2008 Aug 1;78(3):365-70.
58. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):228-237. doi: 10.1002/ejp.907. Epub 2016 Jun 22.
59. Killam-Worrall L, Brand R, Castro JR, et al. Baclofen and Tizanidine Adverse Effects Observed Among Community-Dwelling Adults Above the Age of 50 Years: A Systematic Review. *Ann Pharmacother*. 2024 May;58(5):523-532. doi: 10.1177/10600280231193080. Epub 2023 Aug 17.
60. Toth PP, Urtis J. Commonly used muscle relaxant therapies for acute low back pain: a review of carisoprodol, cyclobenzaprine hydrochloride, and metaxalone. *Clin Ther*. 2004 Sep;26(9):1355-67. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.09.008.
61. Browning R, Jackson JL, O'Malley PG. Cyclobenzaprine and back pain: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2001 Jul 9;161(13):1613-20. doi: 10.1001/archinte.161.13.1613.
62. Harden RN, Argoff C. A review of three commonly prescribed skeletal muscle relaxants. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2000 Jan 1;15(2):63-6. doi: 10.3233/bmr-2000-152-303.
63. Алексеев ВВ. Мидокалм и миогенные болевые синдромы. Русский медицинский журнал. 2012;(10):500. [Alekseev VV. Midocalm and myogenic pain syndromes. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;(10):500. (In Russ.)].
64. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2-3):417-25. doi: 10.1016/0304-3959(96)03187-9.
65. Li M, Huang Y, Chen R, et al. Efficacy and safety of tolperisone versus baclofen among Chinese patients with spasticity associated with spinal cord injury: a non-randomized retrospective study. *Braz J Med Biol Res*. 2021 Sep 3;54(11):e11293. doi: 10.1590/1414-431X2021e11293.
66. Stamenova P, Kozychev R, Kuhn K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur J Neurol*. 2005 Jun;12(6):453-61. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01006.x.
67. Agarwal S, Patel T, Shah N, Patel BM. Comparative study of therapeutic response to baclofen vs tolperisone in spasticity. *Biomed Pharmacother*. 2017 Mar;87:628-635. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.005. Epub 2017 Jan 10.
68. Rao R, Panghate A, Chandanwale A, et al. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J*. 2012 Jun;6(2):115-22. doi: 10.4184/asj.2012.6.2.115. Epub 2012 May 31.
69. Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, et al. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India*. 2011 Jan;59:33-7.
70. Ходинка Л, Меилингер М, Сабо Ж, Залавари И. Лечение острой поясничной боли Мидокалмом. Результаты международного мультицентрового рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Русский медицинский журнал. 2003;(5):246. [Hodinka L, Meilinger M, Szabo J, Zalavari I. Treatment of acute lumbar pain with Midocalm. The results of an international multicenter randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(5):246. (In Russ.)].
71. Vaughan SA, Torres K, Kaye R. RESUME-1: a Phase III study of tolperisone in the treatment of painful, acute muscle spasms of the back. *Pain Manag*. 2022 Jan;12(1):25-33. doi: 10.2217/pmt-2021-0041. Epub 2021 Jul 1.
72. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВБ. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(11):69-78. [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(11):69-78. (In Russ.)].
73. Алексеева ЛИ, Братыгина ЕА, Кашеварова НГ и др. Применение миорелаксантов в комплексной терапии остеоартроза. Consilium Medicum. 2008;10(2):30-32. [Alekseeva LI, Bratygina EA, Kashevarova NG, et al. The use of muscle relaxants in the complex therapy of osteoarthritis. *Consilium Medicum*. 2008;10(2):30-32. (In Russ.)].
74. Dulin J, Kovacs L, Ramm S, et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 1998 Jul;31(4):137-42. doi: 10.1055/s-2007-979315.
75. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Aug;45(4):774-782. doi: 10.1111/jcpt.13165. Epub 2020 May 10.
76. Парфенов ВА, Богданов ЭИ, Ласков ВБ и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (Мидокалм® Лонг, прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):14-22. [Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):14-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.08.2024/15.09.2024/22.09.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Гедеон Рихтер». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

The article is sponsored by Gedeon Richter. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. Author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

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

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

Ахтямов И.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-4910-8835>

Антоненко Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-4400-8632>

Девликамова Ф.И. <https://orcid.org/0000-0003-4411-7051>

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Живолупов С.А. <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Кузин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1262-932X>

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Самарцев И.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>

Танашян М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Титова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7044-3013>