

Общероссийская общественная организация  
«Ассоциация ревматологов России»



Rheumatology science & practice



ISSN 1995-4484 (Print)  
ISSN 1995-4492 (Online)

# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2020 (58) 6

---

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ  
ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ  
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА  
(СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ  
ПРЕПАРАТОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ  
В РОССИИ)

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ  
ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА  
НА ДОСТИЖЕНИЕ РЕМИССИИ  
И МИНИМАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ  
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ  
БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ (ДАННЫЕ  
ОБЩЕРОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ  
С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ)

ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ  
ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
СПОНДИЛОАРТРИТОВ

---



**ЭФЛЕЙРА®**  
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ОБА  
ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССА  
ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ:

- КУПИРУЕТ ВОСПАЛЕНИЕ
- ПРЕПЯТСТВУЕТ ПРОЛИФЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ\*

**40%**

пациентов достигли  
**ASAS40** на 16 неделе  
терапии\*\*

**45%**

пациентов достигли  
**частичной ремиссии ASAS**  
через год терапии\*\*

**80%**

пациентов достигли отсутствия  
активности/умеренной активности АС  
по **BASDAI** и **ASDAS-CPb** через год терапии\*\*

**УЖЕ НА 4 НЕДЕЛЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ  
ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ В СПИНЕ\*\***

\*ИЛ-17 — цитокин, играющий ключевую роль в воспалительном процессе и избыточной остеопролиферации при анкилозирующем спондилите.  
Gravallese EM et al. Nat Rev Rheumatol 14, 631–640 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0091-8>.

\*\*Data on file. BCD-085-5/ASTERA: Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата нетакимаб у больных активным анкилозирующим спондилитом.

#### Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®.

#### Краткое описание препарата Эфлейра®:

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

#### Показания к применению:

Лечение блаженного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

#### Противопоказания:

Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.

#### С осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамnestическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

#### Режим дозирования:

- Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.
- Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.
- Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели.

#### Особые указания:

- Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.
- Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.
- При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.
- Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.
- Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

**Побочное действие:** наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.

**Иммуногенность:** в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5 % случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.

**Условия хранения:** при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать!

**Срок годности:** 2 года. Отпускают по рецепту.

АС — анкилозирующий спондилит.

ASAS40 — 40% улучшение в состоянии больного АС согласно критериям Международной ассоциации по изучению спондилоартритов (ASAS).

ASAS частичная ремиссия — наличие не более 2 баллов (по шкале 0-10) в каждом параметре из 4-х параметров ASAS.

BASDAI — индекс оценки активности анкилозирующего спондилита.

ASDAS-CPb — индекс активности анкилозирующего спондилита, учитывающий при расчетах С-реактивный белок.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.

RU.EFL.00020.27.03.2020

**BIOCAD**  
Biotechnology Company

# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2020;  
58(6)

R h e u m a t o l o g y   S c i e n c e   &   P r a c t i c e

Учредители: Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»,  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

## Главный редактор

**Е.Л. Насонов** — д.м.н., профессор, академик РАН,  
Москва, Россия

## Заместитель главного редактора

**В.И. Мазуров** — д.м.н., профессор, академик РАН,  
Санкт-Петербург, Россия

## Ответственный секретарь

**Т.В. Дубинина** — к.м.н., Москва, Россия

## Научный редактор

**Ю.А. Олюнин** — д.м.н., Москва, Россия

## Editor-in-Chief

**E.L. Nasonov** — Academician of the Russian Academy of  
Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia

## Deputy Editor-in-Chief

**V.I. Mazurov** — Academician of the Russian Academy of  
Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia

## Executive secretary

**T.V. Dubinina** — PhD, Moscow, Russia

## Science Editor

**Yu.A. Olyunin** — DM, Moscow, Russia

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

З.С. Алекберова — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
Л.И. Алексеева — д.м.н., Москва, Россия  
В.Н. Амирджанова — д.м.н., Москва, Россия  
Л.П. Ананьева — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
Р.М. Балабанова — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
А.А. Баранов — д.м.н., профессор, Ярославль, Россия  
Б.С. Белов — д.м.н., Москва, Россия  
Е.А. Галушко — д.м.н., Москва, Россия  
Л.Н. Денисов — д.м.н., Москва, Россия  
Е.Г. Зоткин — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
А.М. Лила — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
Ю.В. Муравьев — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
И.П. Никишина — к.м.н., Москва, Россия  
Т.В. Попкова — д.м.н., Москва, Россия  
Т.М. Решетняк — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
А.В. Смирнов — д.м.н., Москва, Россия  
Н.А. Шостак — д.м.н., профессор, Москва, Россия  
Ш. Эрдес — д.м.н., профессор, Москва, Россия

## Иностранные члены редколлегии:

Т. Бардин — профессор, Париж, Франция  
Р.Ф. ван Волленховен — профессор, Стокгольм, Швеция  
А. Гаспарян — профессор, Бирмингем, Великобритания  
М.И. Гойчева — доцент, София, Болгария  
Н. Дамьянов — профессор, Белград, Сербия  
М. Кутоло — профессор, Генуя, Италия  
Дж.С. Смолен — профессор, Вена, Австрия  
Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия  
А.А. Ароян — к.м.н., Ереван, Армения  
Ч.Т. Баймухамедов — д.м.н., Шымкент, Казахстан  
Л.Г. Гроппа — д.м.н., профессор, Кишинев, Молдова  
Н.И. Гусейнов — д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан  
Б.Г. Исаева — д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан  
Е.Ю. Картвелишвили — д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия  
О.В. Лобаченко — к.м.н., Бишкек, Кыргызстан  
Н.А. Мартусевич — д.м.н., Минск, Беларусь  
М.З. Ризамухамедова — д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан  
Ё.У. Саидов — д.м.н., Душанбе, Таджикистан  
Г.А. Тогизбаев — д.м.н., Алматы, Казахстан

## EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — Professor, DM, Moscow, Russia  
L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia  
L.P. Anan'eva — Professor, DM, Moscow, Russia  
V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia  
R.M. Balabanova — Professor, DM, Moscow, Russia  
A.A. Baranov — Professor, DM, Yaroslavl, Russia  
B.S. Belov — DM, Moscow, Russia  
E.A. Galushko — DM, Moscow, Russia  
L.N. Denisov — DM, Moscow, Russia  
E.G. Zotkin — Professor, DM, Moscow, Russia  
A.M. Lila — Professor, DM, Moscow, Russia  
Yu.V. Murav'ev — Professor, DM, Moscow, Russia  
I.P. Nikishina — PhD, Moscow, Russia  
T.V. Popkova — DM, Moscow, Russia  
T.M. Reshetnyak — Professor, DM, Moscow, Russia  
A.V. Smirnov — DM, Moscow, Russia  
N.A. Shostak — Professor, DM, Moscow, Russia  
Sh. Erdes — Professor, DM, Moscow, Russia

## Foreign members of the Editorial Board:

T. Bardin — Professor of Medicine, Paris, France  
R. van Vollenhoven — Professor of Medicine, Stockholm, Sweden  
A. Gasparyan — Professor of Medicine, Birmingham, UK  
M.I. Goicheva — Associate Professor, Sofia, Bulgaria  
N. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia  
M. Cutolo — Professor of Medicine, Genoa, Italy  
J.S. Smolen — Professor of Medicine, Vienna, Austria  
E. Feist — Professor Assistant, Berlin, Germany  
A.A. Aroyan — PhD, Yerevan, Armenia  
Ch.T. Baimukhamedov — MD, Shymkent, Kazakhstan  
L.G. Groppa — Professor, MD, Kishinev, Moldova  
N.I. Guseinov — Professor, MD, Baku, Azerbaijan  
B.G. Isaeva — Professor, MD, Almaty, Kazakhstan  
E.Yu. Kartvelishvili — Professor, MD, Tbilisi, Georgia  
O.V. Lobachenko — PhD, Bishkek, Kyrgyzstan  
N.A. Martusevich — MD, Minsk, Belarus  
M.Z. Rizamukhamedova — Professor, MD, Tashkent, Uzbekistan  
Yo.U. Saidov — MD, Dushanbe, Tajikistan  
G.A. Togizbaev — MD, Almaty, Kazakhstan

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

Е.И. Алексеева, Москва, Россия  
В.В. Бадюкин, Москва, Россия  
А.И. Дубиков, Владивосток, Россия  
И.А. Зборовская, Волгоград, Россия  
А.Е. Каратеев, Москва, Россия  
В.Н. Коваленко, Киев, Украина  
В.И. Коненков, Новосибирск, Россия  
Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия  
Г.В. Лукина, Москва, Россия  
В.И. Макарова, Архангельск, Россия  
Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия  
Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия  
В.П. Павлов, Москва, Россия  
С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия  
А.П. Ребров, Саратов, Россия  
Я.А. Сигидин, Москва, Россия  
Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь  
В.Н. Сороцкая, Тула, Россия  
Т.М. Черных, Воронеж, Россия  
Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия  
С.С. Якушин, Рязань, Россия

**EDITORIAL BOARD:**

E.I. Alekseyeva, Moscow, Russia  
V.V. Badokin, Moscow, Russia  
A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia  
I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia  
A.E. Karateev, Moscow, Russia  
V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine  
V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia  
N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia  
G.V. Lukina, Moscow, Russia  
V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia  
L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia  
E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia  
V.P. Pavlov, Moscow, Russia  
S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia  
A.P. Rebrov, Saratov, Russia  
Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia  
N.F. Soroka, Minsk, Belarus  
V.N. Sorotskaya, Tula, Russia  
T.M. Chernykh, Voronezh, Russia  
N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia  
S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

Издательская группа АРР:  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А  
**Главный редактор**  
(495) 109-29-10 доб. 1022  
**Ответственный секретарь**  
(495) 109-29-10 доб. 2902  
**Зав. редакцией**  
Вера Николаевна Калмыкова  
(495) 109-29-10 доб. 1022  
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.  
*Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации в Государственном комитете  
РФ по печати ПИ № 77-1738  
от 14.02.2000 г.*  
Архив журнала «Научно-практическая  
ревматология» в сети Интернет:  
<http://www.rheumatolog.ru>  
<http://www.elibrary.ru>  
<http://mediar-press.net>

**Научно-практическая ревматология,**  
**2020;58(5):627–750**  
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой  
*Предпечатная подготовка:*  
**ООО «МедиАр ПРЕСС»**  
**Тел.: (915) 248-54-35**  
*Отпечатано в типографии*  
**«Печатный комбинат»**  
*Тираж — 3000 экз.*  
*Подписано в печать 26.12.2020*  
*Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896*

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПЕРЕДОВАЯ

|                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом .....                                                                                                                                             | 631 |
| <i>Ананьева Л.П., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Ананьева Л.П., Лиля А.М., Загребнева А.И., Маслянский А.И., Терпигорев С.А., Степанян И.В., Лашина Е.Л., Васильева О.В., Лукина О.С., Першина Е.С., Клименко А.А., Шостак Н.А., Насонов Е.Л.</i> |     |

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

|                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации .....                                                         | 637 |
| <i>Торгашин А.Н., Родионова С.С., Шумский А.А., Макаров М.А., Торгашина А.В., Ахтямов И.Ф., Коваленко А.Н., Загородний Н.В., Миронов С.П.</i> |     |

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

|                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ .....                                                  | 646 |
| <i>Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Соколова В.Д., Младов В.В., Толкачева Д.Г.</i>                                                                                                                                                             |     |
| IgA антитела к CD74, генетические полиморфизмы и воспалительная активность при анкилозирующем спондилите .....                                                                                                                               | 658 |
| <i>Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Василенко Е.А., Лапин С.В., Холопова И.В., Королев М.А., Дадалова А.М., Маслянский А.Л.</i>                                                                                                                 |     |
| Результаты исследования эффективности и безопасности немедического переключения с оригинального препарата ритуксимаб на биоаналог у пациентов с ревматоидным артритом (исследование АМБИРА) .....                                            | 663 |
| <i>Королев М.А., Убашева Ю.Б., Банищикова Н.Е., Летягина Е.А., Муллагалиев А.А.</i>                                                                                                                                                          |     |
| Экспрессия интерферон-стимулированных генов (интерфероновый «автограф») у пациентов с ревматоидным артритом: предварительные результаты .....                                                                                                | 673 |
| <i>Авдеева А.С., Четина Е.В., Черкасова М.В., Маркова Г.А., Артюхов А.С., Дашиналиев Э.Б., Насонов Е.Л.</i>                                                                                                                                  |     |
| Диагностическая значимость опросника SARC-F и тестов оценки мышечной силы для выявления саркопении у больных ревматоидным артритом .....                                                                                                     | 678 |
| <i>Торопова Н.В., Добровольская О.В., Ефремова А.О., Никитинская О.А.</i>                                                                                                                                                                    |     |
| Дистанционный мониторинг пациентов с аксиальным спондилоартритом в период пандемии COVID-19: результаты и перспективы использования информационной технологии «Aspine» .....                                                                 | 683 |
| <i>Румянцев Д.Г., Лиля А.М., Эрдес Ш.</i>                                                                                                                                                                                                    |     |
| Возможности модификации терапии у пациентов с анкилозирующим спондилитом, достигших частичной ремиссии на фоне лечения адалимумабом: данные реальной практики .....                                                                          | 691 |
| <i>Петров А.В., Шевнина Я.О., Гаффарова А.С., Матвеева Н.В.</i>                                                                                                                                                                              |     |
| Влияние длительности псориатического артрита на достижение ремиссии и минимальной активности болезни на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом ..... | 695 |
| <i>Логинова Е.Ю., Коротая Т.В., Губарь Е.Е., Корсакова Ю.Л., Седунова М.В., Приставский И.Н., Кушир И.Н., Умнова И.Ф., Кудишина С.С., Насонов Е.Л.</i>                                                                                       |     |
| Распространенность и факторы риска развития артериальной гипертензии у пациентов с подагрой .....                                                                                                                                            | 701 |
| <i>Маркелова Е.И., Елисеев М.С., Попкова Т.В., Ильиных Е.В., Глухова С.И., Барскова В.Г.</i>                                                                                                                                                 |     |

## ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме ..... | 708 |
| <i>Нурбаева К.С., Решетняк Т.М.</i>                                 |     |

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

|                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Психиатрические аспекты спондилоартритов .....                                                                                           | 716 |
| <i>Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Лиля А.М., Насонов Е.Л.</i>                                                                            |     |
| Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения .....                                      | 725 |
| <i>Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Тер-Вартаньян С.Х.</i>                                                                                    |     |
| Эффективность и безопасность применения магнитотерапии при остеоартрите. Совет экспертов (3 июня 2020 г., Москва) .....                  | 734 |
| <i>Каратеев А.Е., Лиля А.М., Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Герасименко М.Ю., Арьков В.В., Смирнова С.Н., Сухарева М.Л., Цыкунов М.Б.</i> |     |

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

|                                                                                                                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Эффективность ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаба при артериите Такаясу с недостаточным ответом на предшествующее лечение глюкокортикоидами, метотрексатом, циклофосфаном, флуларабинном (Клиническое наблюдение) ..... | 743 |
| <i>Антипова В.Н., Солодовникова Л.В., Бекетова Т.В., Лиля А.М.</i>                                                                                                                                                         |     |

## ИНФОРМАЦИЯ

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| Список основных мероприятий, запланированных АРР на 2021 год ..... | 747 |
|--------------------------------------------------------------------|-----|

## НЕКРОЛОГ

|                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| Памяти профессора Я.А. Сигидина (21 мая 1932 г. — 18 ноября 2020 г.) ..... | 748 |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|

# C O N T E N T S

## CONTENTS

### EDITORIAL/LEADING ARTICLE

- Chronic Fibrosing Interstitial Lung Disease with Progressive Phenotype. .... 631  
*Ananieva L.P., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Lila A.M., Zagrebneva A.I., Maslyanskiy A.L., Terpigorev S.A., Stepanyan I.V., Lashina E.L., Vasilieva O.V., Lukina O.S., Pershina E.S., Klimenko A.A., Shostak N.A., Nasonov E.L.*

### INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Clinical guidelines. .... 637  
*Torgashin AN, Rodionova S.S., Shumsky A.A., Makarov M.A., Torgashina A.V., Akhtyamov I.F., Kovalenko A.N., Zagorodniy N.V., Mironov S.P.*

### ORIGINAL RESEARCH

- Efficacy and safety of biologics for the treatment of ankylosing spondylitis: systematic literature review and network meta-analysis of treatments approved in the Russian Federation. .... 646  
*Dubinina T.V., Gaydukova I.Z., Sokolova V.D., Mladov V.V., Tolkacheva D.G.*
- Anti-CD74 IGA antibodies, genetic polymorphisms and inflammatory activity in ankylosing spondylitis. .... 658  
*Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Vasilenko E.A., Lapin S.V., Kholopova I.V., Korolev M.A., Dadalova A.M., Maslyanskiy A.L.*
- The results of investigating the efficacy and safety of non-medical switching from the original rituximab to its biosimilar in rheumatoid arthritis patients (Ambira study). .... 663  
*Korolev M.A., Ubshaeva Yu.B., Banshchikova N.Y., Letyagina E.A., Mullagaliev A.A.*
- The expression of interferon-stimulated genes (interferon “signature”) in patients with rheumatoid arthritis (Preliminary results). .... 673  
*Avdeeva A.S., Tchetina E.V., Cherkasova M.V., Markova G.A., Artyuhov A.S., Dashinimaev E.B., Nasonov E.L.*
- Diagnostic value of the SARC-f questionnaire and muscle strength tests for the detection of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. .... 678  
*Toroptsova N.V., Dobrovolskaya O.V., Efremova A.O., Nikitinskaya O.A.*
- Remote monitoring of patients with axial spondyloarthritis during the COVID-19 pandemic: results and prospects of using the information technology “Aspine”. .... 683  
*Rumiantseva D.G., Lila A.M., Erdes Sh.*
- Possibility of treatment modification in patients with ankylosing spondylitis achieved of partial remission on treatment with adalimumab: Real practice data. .... 691  
*Petrov A.V., Shevnina Ya.O., Gaffarova A.S., Matveeva N.V.*
- Influence of the duration of psoriatic arthritis on the achievement of remission and minimal disease activity during therapy with genetically engineered biologic drugs. Data from the all-russian register of patients with psoriatic arthritis. .... 695  
*Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Gubar E.E., Korsakova Yu.L., Sedunova M.V., Pristavskiy I.N., Kushnir I.N., Umnova I.F., Kudishina S.S., Nasonov E.L.*
- Prevalence and risk factors influencing the development of arterial hypertension in patients with a gout. .... 701  
*Markelova E. I., Eliseev M.S., Popkova T.V., Ilinyh E.V., Glukhova S.I., Barskova V.G.*

### PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN XXI CENTURY

- Direct-acting oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. .... 708  
*Reshetnyak T. M., Nurbaeva K.S.*

### REVIEWS AND LECTURES

- Psychiatric aspects of spondyloarthritis. .... 716  
*Lisitsyna T.A., Veltishchev D.Yu., Nasonov E.L., Lila A.M.*
- Asymptomatic hyperuricemia: secret relationships, invisible effects and potential complications. .... 725  
*Golovach I.Yu., Yehudina Y. D., Ter-Vartanian S. Kh.*
- Efficiency and safety of magnetotherapy in the treatment of osteoarthritis. Expert council (3 June 2020, Moscow). .... 734  
*Karateev A.E., Lila A.M., Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Gerasimenko M.Yu., Arkov V.V., Smirnova S.N., Sukhareva M.L., Tsykunov M.B.*

### CLINICAL OBSERVATION

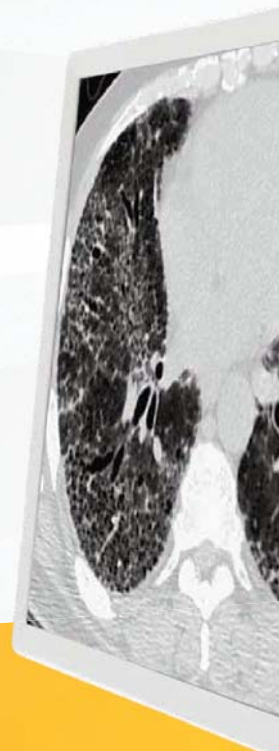
- The efficacy of interleukin-6 inhibitor tocilizumab for takayasu’s arteritis, after insufficient response to previous treatment with glucocorticoids, methotrexate, cyclophosphamide, fludarabine. (A case report). .... 743  
*Antipova V.N., Solodovnikova L.V., Beketova T.V.*

### INFORMATION

- The list of key activities of the ARR for 2021. .... 747

### IN MEMORIAM

- In memory of the professor Y.A.Sigidin (21 May 1932 – 18 November 2020). .... 748



## СМОТРИТЕ В БУДУЩЕЕ УВЕРЕННЕЕ

### Варгатеф® –

первый и единственный препарат, одобренный  
для лечения пациентов с любыми хроническими  
фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим  
фенотипом<sup>1,2</sup>

- **INBUILD®:** Варгатеф® в 2 раза снижает ФЖЕЛ независимо от вида основного заболевания и независимо от ВРКТ-паттерна<sup>3</sup>
- **Управление нежелательными явлениями – симптоматическая терапия и снижение дозы до 100 мг 2 раза в сутки<sup>2</sup>**
- **Удобно – 1 капсула 2 раза в сутки<sup>2</sup>**

**Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ® (в сокращении).** Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ВАРГАТЕФ®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002830. **МНН:** нинтеданиб. **Лекарственная форма и состав:** мягкие капсулы 100 мг, 150 мг. **Активное вещество:** нинтеданиб этансульфонат. **Фармакотерапевтическая группа.** Противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. **Показания к применению.** Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом. Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания. Другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом. Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к нинтеданибу или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени (опыт применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (опыт применения отсутствует); активные метастазы в головной мозг (опыт применения отсутствует); детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует). В отношении противопоказаний для доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата. **С осторожностью.** Нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбозы; перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам; артериальная тромбоэмболия. **Способ применения и дозы.** Капсулы принимают внутрь, предпочтительно во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. **НМРЛ.** Рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов со 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом. ВАРГАТЕФ не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг. После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития непереносимой токсичности. **ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД.** Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. Максимальная суточная доза составляет 300 мг. **Побочное действие.** Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом нинтеданиба, являются диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ), рвота; тошнота, боль в области живота, снижение аппетита, повышение уровня ферментов печени – для ИЛФ, других хронических фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД. **Форма выпуска.** Капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в А/А/ блистер. 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C и в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Берингер Ингельхайм», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44. Факс: +7 495 544 56 20.

Дата утверждения инструкции: 10.07.2020

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография.

1. Согласно Государственному реестру лекарственных средств по состоянию на 14.09.2020, доступно по ссылке <http://grls.rsfminzdrav.ru>. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ®. 3. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med. 2019;381 (18):1718-1727. doi 10.1056/NEJMoa1908681.



ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.  
Тел. +7 (495) 544 50 44  
[www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com)  
PC-RU-101139, сентябрь 2020



# ПОРТАТИВНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ АППАРАТЫ ДЛЯ ДОМАШНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

## АЛМАГ+®

## АЛМАГ-01®



в основе действия которых лежит  
один из самых безопасных  
физических факторов — воздействие  
импульсным магнитным полем



**Для пациентов  
с впервые возникшей острой болью  
или в период обострения**

- значительно снижает болевой синдром в комплексной терапии с локальными и пероральными НПВП<sup>1,2</sup>
- возвращает пациента к активной жизни<sup>1</sup>
- повышает безопасность лечения остеоартрита<sup>2</sup>



**Для коморбидных пациентов  
с хроническими заболеваниями суставов  
и высокими рисками (ССЗ и ЖКТ)**

- снижает болевой синдром<sup>3</sup>
- продлевает период ремиссии, более чем на 3 месяца<sup>4</sup>
- уменьшает скованность суставов<sup>4</sup>
- обеспечивает высокую степень безопасности лечения без обострения хронических заболеваний<sup>4</sup>

1. И.П. Основина, Н.В. Алексеева, «Сравнительная оценка эффективности разных режимов магнитотерапии у пациентов с остеоартритом». Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2020, Т. 97, №3, с. 43-52 <https://doi.org/10.17116/kurort20209703143>.  
2. Основина И.П., Алексеева Н.В., Иванов А.В., Секирин А.Б. Оценка эффективности применения магнитофареза трансдермальной формы диклофенака у пациентов с остеоартритом коленного сустава. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019;96(5):36-43.  
3. Р. Бодрова, Ю. Бяловский, А. Иванов, Н. Ларинский // Экономическая целесообразность включения магнитотерапии в комплексное лечение остеоартроза // Врач. – 04 – 2014.  
4. Бяловский Ю., Иванов А., Ларинский Н. и др. Локальная импульсная магнитотерапия в комплексном лечении больных остеоартрозом // Врач. – 2018; 29 (12): <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12>



[www.elamed.com](http://www.elamed.com)

АО «Елатомский приборный завод», Рязанская область, Касимовский р-н,  
р.п. Елатьма, ул. Янина, 25

Бесплатный телефон  
горячей линии

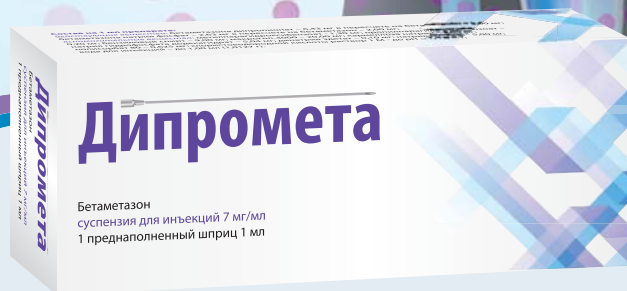
**8-800-200-01-13**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

# Дипромета

Бетаметазон 7 мг/мл в *преднаполненном шприце* 1 мл

## Фокус на воспаление



- ✓ Суспензия бетаметазона 7 мг/мл выпускается в преднаполненном шприце **BD Нурак™**, оснащенном упорами для удобной фиксации в руке и системой Luer Lock для надежного крепления иглы
- ✓ Преднаполненный шприц более удобен в применении и исключает риск микробной контаминации при проведении инъекции
- ✓ В комплект входит тонкостенная игла с лазерной заточкой острия для максимально безболезненного введения суспензии
- ✓ Оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное действие
- ✓ Подходит для внутримышечного, внутрисуставного, околосуставного, интрабурсального, внутривенного, внутритканевого введения
- ✓ Производится по стандартам GMP



Представитель производителя в РФ:

ООО "Ромфарма"

Москва, ул. Горбунова, д.2, стр. 3, офис В612

тел./факс: (495) 787-78-44, (495) 269-00-39

[www.rompharma.ru](http://www.rompharma.ru)

# IV Профессорский Форум с Евразийским участием по проблемам последипломного образования в ревматологии

2021  
25 - 26 ФЕВРАЛЯ

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:  
МОСКВА,  
ОНЛАЙН-ПЛОЩАДКА <https://rheumatolog.ru>



Программа Форума посвящена вопросам стандартизации современных моделей преподавания основных проблем ревматологии в области:

- Ревматоидного артрита
- Системных заболеваний соединительной ткани
- Остеоартрита и остеопороза
- Спондилоартритов и псориатического артрита
- Фармакотерапии ревматических заболеваний

По вопросам участия в Форуме:  
[info@rheumatolog.ru](mailto:info@rheumatolog.ru)

Технический организатор  
  
МедиАр

# Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом

Л.П. Ананьева<sup>1</sup>, С.Н. Авдеев<sup>2</sup>, И.Е. Тюрин<sup>3</sup>, А.М. Лиля<sup>1,3</sup>, А.М. Загребнева<sup>4</sup>, А.Л. Маслянский<sup>5</sup>, С.А. Терпигорев<sup>6</sup>, И.В. Степанян<sup>7</sup>, Е.Л. Лашина<sup>8</sup>, О.В. Васильева<sup>4</sup>, О.С. Лукина<sup>9</sup>, Е.С. Першина<sup>10</sup>, А.А. Клименко<sup>4</sup>, Н.А. Шостак<sup>4</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1  
<sup>4</sup>ФГБОУ ВО Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1  
<sup>5</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ 197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2  
<sup>6</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» 129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 1,

Проблема фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) объединяет специалистов разных областей: пульмонологов, рентгенологов, терапевтов, ревматологов, профпатологов и др. Современные достижения в изучении фиброзирующих ИЗЛ, связанные с разработкой иммунологических и молекулярно-биологических методов определения биомаркеров, новых принципов имидж-диагностики патологии легких, поиском новых терапевтических «мишеней», диктуют необходимость интеграции знаний специалистов различных областей медицины для совершенствования алгоритмов фармакотерапии, направленных на подавление прогрессирования фиброза легких при ИЗЛ, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни пациентов.

**Ключевые слова:** интерстициальные заболевания легких, иммуновоспалительные ревматические заболевания, антифибротическая терапия, нинтеданиб

**Для цитирования:** Ананьева ЛП, Авдеев СН, Тюрин ИЕ, Лила АМ, Загребнева АИ, Маслянский АЛ, Терпигорев СА, Степанян ИВ, Лашина ЕЛ, Васильева ОС, Лукина ОС, Першина ЕС, Клименко АА, Шостак НА, Насонов ЕЛ. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):631–636.

## CHRONIC FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASES WITH PROGRESSIVE PHENOTYPE

Lidiya P. Ananieva<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>2</sup>, Igor E. Tyurin<sup>3</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,3</sup>, Alena I. Zagrebneva<sup>4</sup>, Alexey L. Maslyanskiy<sup>5</sup>, Stanislav A. Terpigorev<sup>6</sup>, Igor V. Stepanyan<sup>7</sup>, Elena L. Lashina<sup>8</sup>, Olga V. Vasilieva<sup>4</sup>, Olga S. Lukina<sup>9</sup>, Ekaterina S. Pershina<sup>10</sup>, Alesya A. Klimenko<sup>4</sup>, Nadezhda A. Shostak<sup>4</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

The problem of fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) unites specialists from different areas: pulmonologists, radiologists, therapists, rheumatologists, occupational doctors and others. Actual achievements in studying fibrosing ILDs which are connected with development of immunology and molecular biological methods for the determination of biomarkers, new principles of image-diagnostics of lung pathology, search of new therapeutic “targets”, dictate the necessity of integration of knowledge by specialists from different areas of medicine for improvement pharmacotherapy algorithms. These algorithms directed to decrease fibrosis progression in ILDs, improve quality and increase lifespan of the patients.

**Keywords:** interstitial lung diseases, immune-inflammatory rheumatic diseases, antifibrotic therapy, nintedanib

**For citation:** Ananieva LP, Avdeev SN, Tyurin IE, Lila AM, Zagrebneva AI, Maslyanskiy AL, Terpigorev SA, Stepanyan IV, Lashina EL, Vasilieva OS, Lukina OS, Pershina ES, Klimenko AA, Shostak NA, Nasonov EL. Chronic Fibrosing Interstitial Lung Disease with Progressive Phenotype. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):631–636 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2020-631-636

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся различным течением и прогнозом [1]. Проблемы диагностики, особенностей течения, скорости прогрессирования и фармакотерапии ИЗЛ в настоящее время являются предметом интенсивных исследований [2, 3]. Консолидация специалистов разных областей клинической медицины, использование высокоинформативных методов лучевой диагностики, в первую очередь компьютерной томографии высокого разрешения (ВРКТ), современных лабораторных, морфологических и функциональных методов обследования существенно улучшили качество диагностики ИЗЛ [4, 5]. В июне 2020 года был проведен экспертный совет, в котором приняли участие ведущие специалисты в области пульмонологии, лучевой диагностики

и ревматологии, целью которого было определение круга фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом, разработка критериев прогрессирования заболеваний и алгоритма назначения антифибротических препаратов.

Важную роль в диагностике легочного фиброза и оценки скорости его прогрессирования у пациентов с различными ИЗЛ играет ВРКТ [6, 7]. Выделение КТ-паттернов, соответствующих определенным морфологическим изменениям в легочной ткани, позволило обосновать «вероятностный» подход к диагнозу и во многих случаях определяет тактику дальнейшего обследования пациента. Важным шагом в развитии КТ семиотики ИЗЛ оказалось выделение таких признаков легочного фиброза как «сотовое легкое», тракционные бронхоэктазы, нарушение легочной архитектоники, уменьшение легочных

<sup>7</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

107564, Российская Федерация, Москва, Яузская аллея, 2

<sup>8</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»

105275, Москва, Проспект Буденного, 31

<sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

<sup>10</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» 117049, г. Москва, Ленинский просп., 8

<sup>11</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>12</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

<sup>13</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

<sup>14</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

объемов. Следующим важным шагом в развитии этого направления можно считать разработку стандартизированной количественной оценки изменений в легочной паренхиме при ИЗЛ, особенно важной для решения задач динамического наблюдения за течением болезни.

При изучении процессов фиброзировании легких установлено существование общих механизмов его прогрессирования при различных ИЗЛ [8]. Скорость прогрессирования легочного фиброза и связанных с ним респираторных функциональных нарушений при разных ИЗЛ существенно различается. При этом выделен отдельный субтип (фенотип), определяющийся как «ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом», который встречается у 18–32% всех больных ИЗЛ [9]. Среди хронических ИЗЛ наиболее неблагоприятным течением характеризуется идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), при развитии которого 50% выживаемость пациентов составляет не более 3 лет [10]. Среди других хронических ИЗЛ также встречаются прогрессирующие формы поражения легких, которые имеют схожую с ИЛФ скорость развития функциональных нарушений вследствие неконтролируемого фиброобразования. К ним относятся как идиопатические формы ИЗЛ (в первую очередь идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония), так и хронический гиперчувствительный пневмонит, саркоидоз, поражение легких при иммуновоспалительных ревматических

заболеваниях (ИВРЗ), а также профессиональные заболевания легких (пневмокониозы), группа неклассифицируемых ИЗЛ и др. [11] (рис. 1).

Напомним, что ИВРЗ — гетерогенная группа заболеваний, которая характеризуется прогрессирующим течением, частым развитием коморбидных заболеваний и неблагоприятным прогнозом [12, 13]. К ним относят ревматоидный артрит (РА), системную склеродермию (ССД), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ), системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена (СШ), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ). Патология респираторного тракта при ИВРЗ характеризуется поражением плевры, бронхов, развитием легочной артериальной гипертензии и ИЗЛ и рассматривается как одно из частых клинически значимых проявлений этих заболеваний [14–16].

При ССД ИЗЛ встречается у 65–80% больных и отличается большим разнообразием по степени тяжести, как правило, возникает в первые годы болезни и обычно характеризуется медленным прогрессированием. Однако у 15% пациентов с ССД наблюдается быстрое прогрессирование ИЗЛ, что существенно ухудшает прогноз заболевания [17]. Распространенность ИЗЛ при ИВМ составляет от 30 до 80% [18, 19]. Основываясь на клинических, иммунологических и гистологических



Рис. 1. Варианты интерстициальных заболеваний легких

характеристиках, выделяют пять типов ИВМ: перекрестные (overlap) миозиты, связанные с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), являющиеся наиболее распространенной группой; дерматомиозиты (ДМ); иммуноопосредованная некротическая миопатия; спорадический миозит с включениями и полимиозит (ПМ) [20, 21]. Три последних типа по большей части ограничены поражением мышц. Развитие ИЗЛ наиболее часто ассоциируется с двумя из пяти групп ИВМ: перекрестным миозитом и некоторыми подтипами ДМ, и ассоциируется с выявлением миозит-специфических и миозит-связанных антител, таких как анти-Jo-1 и других антисинтеазных антител, анти-PM-Scl, анти-RNP, анти-Ku и др. Важно отметить, что развитие ИЗЛ наблюдается в 90% случаев у больных с амиопатическим ДМ с аутоантителами к MDA-5 (melanoma differentiation-associated gene 5), особенно в азиатских популяциях [22]. Смешанное заболевание соединительной ткани — это клинико-иммунологический синдром системного поражения соединительной ткани воспалительного характера, проявляющийся сочетанием отдельных признаков СКВ, ССД, РА, ПМ с наличием антител к анти-U1-RNP в высоких титрах, при котором в 75% случаев выявляется поражение легких, в том числе с развитием легочного паттерна — неспецифической интерстициальной пневмонии с формированием фибротических ИЗЛ прогрессирующего характера в 25% случаев [23, 24].

ИЗЛ является второй по частоте коморбидной патологией (после атеросклеротического поражения сосудов) при РА [25, 26]. При проведении ВРКТ легких у больных РА чаще выявляется обычная интерстициальная пневмония (37%), чем неспецифическая интерстициальная (30%) и организуемая (17%) пневмонии, что определяет прогрессирующий характер патологии легких и меньшую продолжительность жизни пациентов РА с ИЗЛ, чем без ИЗЛ [27].

В настоящее время особое внимание привлекает схожесть патологии легких при COVID-19 (coronavirus disease 2019) [28, 29] и ИВРЗ [30], а также интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП) [31–33], для которой характерно обнаружение широкого спектра антиядерных антител.

Развитие как неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), так и формирование обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) встречается при различных формах ИЗЛ и определяет фенотип прогрессирующего фиброза с высоким уровнем смертности, схожим с ИЛФ [34], требующий назначения своевременной антифибротической терапии, первую очередь с использованием **нинтеданиба** [35]. Напомним, что нинтеданиб является

низкомолекулярным АТФ-конкурентным ингибитором рецепторной тирозинкиназы рецепторов FGFR 1–3 (fibroblast growth factor receptor), VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor), PDGFR $\alpha$  и  $\beta$  (platelet-derived growth factor) и нерецепторных тирозинкиназ семейства Src. Эти точки приложения нинтеданиба определяют влияние на такие общие патогенетические механизмы ИЗЛ, как эндогенная и цитокин-индуцированная активация фибробластов, аккумуляция миофибробластов и отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса в соединительной ткани легких [36].

Эффективность антифибротической терапии нинтеданибом у больных с ИЛФ была доказана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РКИ) INPULSIS, продемонстрировавшем замедление скорости снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на фоне лечения этим препаратом [37, 38]. В РКИ SENSICIS были получены данные о замедлении на фоне терапии нинтеданибом прогрессирования легочной дисфункции у пациентов с ИЗЛ при ССД [39, 40]. Результаты РКИ INBUILD [41, 42], в котором нинтеданиб назначался при различных ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом (при этом ИЛФ был диагнозом исключения), доказывают эффективность препарата у этой категории больных. Данные о замедлении более чем в 2 раза скорости снижения ФЖЕЛ как в общей популяции пациентов, так и среди больных с КТ-паттерном ОИП, дополнены результатами, свидетельствующими о положительном влиянии нинтеданиба на частоту обострений и смертность от всех причин при ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом. Это обосновывает целесообразность назначения нинтеданиба на более ранней стадии заболевания, до развития выраженных фиброзных изменений в легочной ткани. В настоящее время нинтеданиб зарегистрирован в РФ по следующим показаниям: ИЛФ, поражение легких у больных ССД, а также при ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом.

Предположение о прогрессирующем варианте течения легочного фиброза должно основываться на результатах динамической оценки не только клинических симптомов (в первую очередь — одышки), но и показателей функциональных легочных тестов (ФЛТ), в первую очередь ФЖЕЛ и диффузионной способности легких (DLco), а также выраженности признаков легочного фиброза на ВРКТ. Критерии прогрессирующего легочного фиброза при ИЗЛ в настоящее время продолжают уточняться. В исследовании INBUILD в качестве критериев были использованы следующие:

1. Снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  от должной величины;

<sup>5</sup> Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2

<sup>6</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI") 129110, Russian Federation, Moscow, Shchepkina, 61/2, korpus

<sup>7</sup> Central Scientific Research Institute of Tuberculosis 107564, Russian Federation, Moscow, Yauzkaya av., 2

<sup>8</sup> Scientific Research Institute of Occupational Medicine named after N.F. Izmerov 105275, Russian Federation, Moscow, Budennogo avenue, 31

<sup>9</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8

<sup>10</sup> City Clinical Hospital N 1 named after N.I. Pirogov of Moscow Department of Healthcare 117049, Russian Federation, Moscow, Leninskiy prospect, 8

**Контакты:** Насонов Евгений Львович.  
nasonov@irramn.ru

**Contacts:** Evgeniy Nasonov,  
nasonov@irramn.ru

2. Снижение ФЖЕЛ от 5 до 10% от должной величины в сочетании с ухудшением симптомов болезни либо прогрессированием на ВРКТ признаков легочного фиброза;

3. Снижение ФЖЕЛ <5% от должной величины в сочетании с ухудшением симптомов болезни и прогрессированием ВРКТ признаков легочного фиброза.

Группой российских специалистов в области ревматологии, пульмонологии и лучевой диагностики было предложено дополнить критерии прогрессирующего течения поражения легких, ассоциированного с ССД, еще одним детализованным признаком, удобным для практического применения. В этой связи представляется целесообразным рассмотреть возможность их использования для других ИЗЛ с прогрессирующим фиброзным фенотипом. Этими критериями являются:

1. Снижение ФЖЕЛ >10% по сравнению с предыдущим исследованием;

2. Снижение ФЖЕЛ на 5–10% по сравнению с предыдущим исследованием в сочетании с ухудшением симптомов и/или ВРКТ картины, обусловленным ИЗЛ;

3. Снижение ФЖЕЛ <5% по сравнению с предыдущим исследованием в сочетании с увеличением объема поражения по данным ВРКТ и ухудшением симптомов;

4. Исходные выраженные фибротические изменения в легочной паренхиме на обычной рентгенограмме или ВРКТ в сочетании с ФЖЕЛ <70% от должной величины и/или DLco <60% от должной величины.

При этом последний из представленных выше критериев оценивает в большей степени тяжесть течения заболевания на момент обследования, нежели динамику его развития, что позволяет его использовать у больных с выраженными функциональными нарушениями вследствие

легочного фиброза [43]. Исходя из дополненных критериев прогрессирования ИЗЛ, описанных выше, предложен алгоритм назначения нинтеданиба у пациентов с хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом заболевания (рис. 2).

Длительность интервалов между обследованиями пациентов может варьировать в зависимости от характера течения заболевания. В отсутствие клинических признаков тяжелого или быстропрогрессирующего течения рекомендуемый интервал клиничко-функциональных обследований составляет 4–6 месяцев, а при стабильном и относительно благополучном состоянии пациента – 6–12 месяцев. В случае благоприятного течения заболевания интервал между ВРКТ исследованиями определяется индивидуально, его возможно увеличить до 2 лет и более. Важным фактором является выбор шкалы оценки субъективных легочных симптомов, в частности, одышки. Среди возможных вариантов шкал в исследовательской и клинической практике используются шкалы mMRC (modified Medical Research Council), BDI-TDI (Baseline Dyspnea Index – Transition Dyspnea Index) и др. Другие субъективные симптомы, влияющие на качество жизни пациента, возможно оценить при использовании опросника K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease) [44].

Динамику ВРКТ признаков легочного фиброза возможно оценивать при использовании полуколичественного метода, который в настоящее время нашел широкое применение у пациентов с COVID (coronavirus disease) – 19 [45]. В этом случае показатель, отражающий объем пораженной легочной паренхимы, пропорции к общему объему легкого, может быть использован как для базальной, так и для динамической оценки тяжести течения заболевания.

## Пациент с хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом

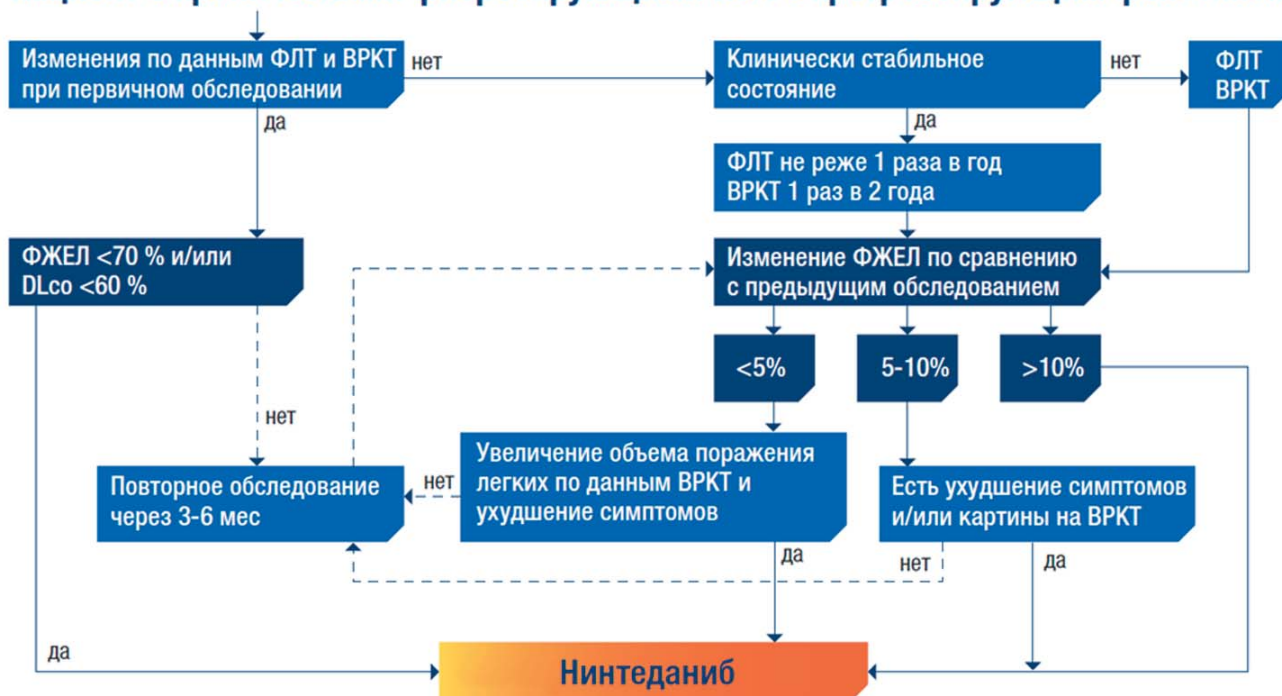


Рис. 2. Алгоритм назначения нинтеданиба у пациентов с хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом заболевания

## Заключение

При ИЗЛ, протекающих с легочным фиброзом, прогноз заболевания определяется скоростью прогрессирования патологических изменений в легочной ткани. В этой связи принципиально важным представляется выделение фенотипа «ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом». Результаты РКИ INPULSIS, SENSICIS и INBUILD показали, что применение нинтеданиба снижает скорость прогрессирования легочного фиброза у больных различными ИЗЛ. Таким образом, нинтеданиб может быть рекомендован больным ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом, в сочетании, при необходимости с противовоспалительной и иммуносупрессивной терапией. Целесообразно использовать критерии прогрессирующего легочного фиброза, учитывающие динамику клинико-функциональных и КТ проявлений болезни. При исходно тяжелом состоянии пациента, обусловленном легочным фиброзом, подтвержденным рентгенологическим (в том числе компьютернотомографическим) методом, вопрос о антифибротической терапии целесообразно решать до получения

результатов динамической оценки рентгенологических, клинических и функциональных параметров. Тяжелое состояние пациента может определяться одним из следующих критериев: ФЖЕЛ < 70% от должной величины, DLco < 60% от должной величины, а также результатами, полученными при проведении теста 6-минутной ходьбы (выраженная одышка, значительное уменьшение дистанции пройденного пути, а также десатурация). Данные критерии требуют согласованной экспертной оценки. Тяжелое состояние пациента может быть обусловлено первично острым течением ИЗЛ или его обострением. В этом случае инициация антифибротической терапии не рекомендована до стабилизации состояния пациента.

Следует признать важным создание программ мультидисциплинарного взаимодействия специалистов в области пульмонологии, ревматологии и лучевой диагностики и клинических рекомендаций по ИЗЛ, протекающих с прогрессирующим легочным фиброзом, что будет способствовать лучшей диагностике и более эффективному лечению пациентов с обязательным включением раздела о терапии антифибротическими препаратами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958–968. DOI: 10.1056/NEJMr2005230
2. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res*. 2020;21(1):32. DOI: 10.1186/s12931-020-1296-3
3. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al.; Erice ILD working group. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925–934. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6
4. Vancheri C, Basile A. Multidisciplinary approach to interstitial lung diseases: Nothing is better than all of us together. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(7):488. DOI: 10.3390/diagnostics10070488
5. Furini F, Carnevale A, Casoni GL, et al. The role of the multidisciplinary evaluation of interstitial lung diseases: systematic literature review of the current evidence and future perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:246. DOI: 10.3389/fmed.2019.00246
6. Elicker BM, Kallianos KG, Henry TS. The role of high-resolution computed tomography in the follow-up of diffuse lung disease. *Eur Resp Rev*. 2017;26(144):170008. DOI: 10.1183/16000617.0008-2017
7. Walsh SLF, Devaraj A, Enghelmayer JI, et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Resp Rev*. 2018;27(150):180073. DOI: 10.1183/16000617.0073-2018
8. Chanda D, Otoupalova E, Smith SR, et al. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Mol Aspects Med*. 2019;65:56–69. DOI: 10.1016/j.mam.2018.08.004
9. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: Current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040
10. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: Incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)
11. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*. 2019;20(1):57. DOI: 10.1186/s12931-019-1022-1
12. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник РАМН*. 2015;(2):169–182. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — problems of immunopathology and personalized treatment. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;(2):169–182 (In Russ.).] DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1310
13. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;382(9894):797–808. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
14. Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, et al. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(1):69–82. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1411190
15. Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2673–2681. DOI: 10.1007/s10067-019-04720-0
16. Sambataro D, Sambataro G, Pignataro F, et al. Patients with interstitial lung disease secondary to autoimmune diseases: How to recognize them? *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(4):208. DOI: 10.3390/diagnostics10040208
17. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304–320. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1
18. Barba T, Mainbourg S, Nasser M, et al. Lung diseases in inflammatory myopathies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(2):255–270. DOI: 10.1055/s-0039-1685187
19. Hervier B, Uzunhan Y. Inflammatory myopathy-related interstitial lung disease: From pathophysiology to treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2020;6:326. DOI: 10.3389/fmed.2019.00326
20. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *J Autoimmun*. 2019;101:48–55. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.04.001
21. Long K, Danoff SK. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):561–572. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.05.004
22. González-Moreno J, Raya-Cruz M, Losada-Lopez I, et al. Rapidly progressive interstitial lung disease due to anti-MDA5 antibodies without skin involvement: A case report and literature review. *Rheumatol Int*. 2018;38(7):1293–1296. DOI: 10.1007/s00296-018-3991-7

23. Ciang NC, Pereira N, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease — enigma variations? *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):326–333. DOI: 10.1093/rheumatology/kew265
24. Perelas A, Arrossi AV, Highland KB. Pulmonary manifestations of systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):501–518. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.05.001
25. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, et al. The lung in rheumatoid arthritis: Focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1544–1554. DOI: 10.1002/art.40574
26. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis remains a challenge for clinicians. *J Clin Med*. 2019;8(12):2038. DOI: 10.3390/jcm8122038
27. Wu EK, Ambrosini RD, Kottmann RM, et al. Reinterpreting evidence of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease to understand etiology. *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15(4):277–289. DOI: 10.2174/1573397115666190116102451
28. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: The potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):807–815. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3
29. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: A call to arms? *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):750–752. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30222-8
30. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, et al. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:309–325. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.002
31. Акуликина ЛА, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, и др. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП): мультидисциплинарный диагноз в пульмонологии и ревматологии. Клиническая фармакология и терапия. 2018;18(27):5–10. [Akulkina LA, Brovko MYu, Sholomova VI, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF): multidisciplinary diagnosis in pulmonology and rheumatology. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy Journal*. 2018;18(27):5–10 (In Russ.)].
32. Graney BA, Fischer A. Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(5):525–533. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201808-565CME
33. Wilfong EM, Lentz RJ, Guttentag A, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: An emerging challenge at the intersection of rheumatology and pulmonology. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(12):1901–1913. DOI: 10.1002/art.40679
34. Adegunsaye A, Oldham JM, Bellam SK, et al. Computed tomography honeycombing identifies a progressive fibrotic phenotype with increased mortality across diverse interstitial lung diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(5):580–588. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201807-443OC
35. Wollin L, Distler JHW, Redente EF, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900161. DOI: 10.1183/13993003.00161-2019
36. Landi C, Bergantini L, Cameli P, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis serum proteomic analysis before and after nintedanib therapy. *Sci Rep*. 2020;10:9378. DOI: 10.1038/s41598-020-66296-z
37. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071–2082. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015;373(8):782. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584
38. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):60–68. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30339-4
39. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518–2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076
40. Seibold JR, Maher TM, Highland KB, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Data from the SENSICIS trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1478–1484. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217331
41. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
42. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453–460. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9
43. Авдеев СН, Ананьева ЛП, Жилиев ЕВ, и др. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва). Современная ревматология. 2020;14(1):125–128. [Avdeev SN, Ananyeva LP, Zhilyaev EV, et al. The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):125–128 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128.
44. Sinha A, Patel AS, Siegert RJ, et al. The King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD) questionnaire: An updated minimal clinically important difference. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000363. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000363
45. Liu R, Lei C, Liao X, et al. Semi-quantitative analysis for the dynamic chest CT imaging features from onset to recovery in severe and critical COVID-19. *Radiol Infect Dis*. 2020;7(3):114–122. DOI: 10.1016/j.jrid.2020.07.003

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3248>  
 Авдеев С.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>  
 Тюрин И.Е. ORCID: <https://orcid.org/>  
 Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
 Загребнева А.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>  
 Маслянский А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>  
 Терпигорев С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5444-5943>  
 Степанян И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-3379>  
 Лашина Е.Л. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8379-2511>  
 Васильева О.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7489-3089>  
 Лукина О.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0882-2936>  
 Першина Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>  
 Клименко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>  
 Шостак Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>  
 Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

# Лечение асептического некроза головки бедренной кости.

## Клинические рекомендации

А.Н. Торгашин<sup>1</sup>, С.С. Родионова<sup>1</sup>, А.А. Шумский<sup>1</sup>, М.А. Макаров<sup>2</sup>, А.В. Торгашина<sup>2</sup>,  
И.Ф. Ахтямов<sup>3</sup>, А.Н. Коваленко<sup>4</sup>, Н.В. Загородний<sup>1</sup>, С.П. Миронов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России 127299, Российская Федерация, Москва, ул. Приорова, 10  
<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49  
<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России 195427, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. академика Байкова, 8

Асептический некроз костей представляет собой тяжелое заболевание, которое при раннем выявлении и адекватной терапии может быть излечено. Поздняя диагностика и отсутствие терапии приводят к быстрому разрушению сустава и инвалидности пациента. Предлагаемый проект рекомендаций является частью Национальных клинических рекомендаций «Асептический некроз костей (остеонекроз)», обосновывающих создание алгоритма диагностики и лечения асептического некроза костей на основе оценки уровня доказательности литературных данных. В клинических рекомендациях отражены аспекты клинического, инструментального и лабораторного обследования пациентов с остеонекрозом, варианты лечения в зависимости от локализации процесса и стадии заболевания.

**Ключевые слова:** остеонекроз, асептический некроз, клинические рекомендации, асептический некроз головки бедренной кости

**Для цитирования:** Торгашин АН, Родионова СС, Шумский АА, Макаров МА, Торгашина АВ, Ахтямов ИФ, Коваленко АН, Загородний НВ, Миронов СП. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):637–645.

### TREATMENT OF ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD. CLINICAL GUIDELINES

Alexander N. Torgashin<sup>1</sup>, Svetlana S. Rodionova<sup>1</sup>, Alex A. Shumsky<sup>1</sup>, Maxim A. Makarov<sup>2</sup>, Anna V. Torgashina<sup>2</sup>,  
Ildar F. Akhtyamov<sup>3</sup>, Anton N. Kovalenko<sup>4</sup>, Nikolay V. Zagorodniy<sup>1</sup>, Sergey P. Mironov<sup>1</sup>

Aseptic necrosis of bone is a serious disease that, if detected early and with adequate therapy, can be cured. Late diagnosis and lack of therapy leads to rapid joint destruction and patient disability. The proposed draft guidelines are a part of the National Clinical Guidelines for Aseptic Bone Necrosis (Osteonecrosis). Purpose of the study was creating an algorithm for diagnosing and treating osteonecrosis based on assessment of the level of evidence of literature data. The Guidelines reflect aspects of the clinical, instrumental and laboratory examination of patients with osteonecrosis, treatment options depending on the localization of the process and stage of the disease.

**Keywords:** osteonecrosis, guidelines, osteonecrosis of the hip

**For citation:** Torgashin AN, Rodionova SS, Shumsky AA, Makarov MA, Torgashina AV, Akhtyamov IF, Kovalenko AN, Zagorodniy NV, Mironov SP. Treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):637–645 (In Russ.).  
**doi:** 10.47360/1995-4484-2020-637-645

Данные клинические рекомендации отражают современные подходы к диагностике и лечению асептического некроза костей (остеонекроза) головки бедренной кости (АНГБК). В них представлена фармакотерапия, направленная на нормализацию нарушенного метаболизма костной ткани, улучшение кровоснабжения пораженного участка, которая при необходимости дополняется оперативным вмешательством, что обуславливает междисциплинарный подход, объединяющий работу травматолога, ревматолога и других специалистов [1].

Асептический некроз (АН) — это тяжелое заболевание, связанное с гибелью костных клеток в определенном участке костной ткани, сопровождающееся нарушением кровоснабжения, быстро приводящее к развитию вторичного остеоартрита прилежащего сустава [2]. Наиболее частой локализацией является головка бедренной кости, на втором месте по распространению находятся мыщелки бедренной и большеберцовой

костей, реже — головка плечевой кости и таранная кость и т. д. [3]. В отдельную нозологическую форму выделяют остеохондропатию головки бедренной кости (болезнь Легга — Кальве — Пертеса) и мыщелков бедренной кости (болезнь Кенига), так как данная патология встречается в основном в детском и подростковом возрасте. В этом случае наличие открытых зон роста делает прогноз заболевания более благоприятным по сравнению с АН у взрослых [4].

Вторичный АН встречается чаще, чем идиопатический. Причиной возникновения вторичного АНГБК может быть прием глюкокортикоидов, алкогольная интоксикация, лучевая или химиотерапия, различные коагулопатии (ДВС-синдром, тромбофилия), иммуновоспалительные ревматические заболевания, серповидно-клеточная анемия, ВИЧ, гиперлипидемии, болезни печени и печеночная недостаточность, дайллинг и другие гипербарические состояния, беременность и травмы, особенно с нарушением

<sup>1</sup> N.N. Priorov Central Research Institute of Traumatology and Orthopedics 127299, Russian Federation, Moscow, Priorova str., 10

<sup>2</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>3</sup> Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49  
<sup>4</sup> Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden 195427, Russian Federation, Saint Petersburg, Academician Baikova str., 8

**Контакты:** Торгашин Александр Николаевич, Dr.torgashin@gmail.com

**Contacts:** Alexander Torgashin, Dr.torgashin@gmail.com

**Поступила** 26.10.2020  
**Принята** 13.11.2020

целостности сосудов (перелом шейки бедренной кости, травматический вывих бедра) [1]. Описаны случаи, связанные с мутацией фактора V (фактор Лейден), протромбина, повышением уровня фактора VIII (>150 Ед/дл) и дефицитом протеина S (<67 Ед/дл). В то же время не отмечено связи заболевания с повышением уровня фибриногена (>4,0 г/л) и дефицитом протеина С, полиморфизмом гена *PPARγ*, ответственного за изменение метаболизма липидов и пролиферацию адипоцитов [5]. Однако эта гипотеза остается весьма интересной, так как, по последним данным, лица с повышенным уровнем липидов значительно чаще имеют системную потерю костной ткани, что предрасполагает к развитию АНГБК. У пациентов с АНГБК нарушения свертываемости и артериального кровоснабжения часто не подтверждаются ангиографией и лабораторными исследованиями [6, 7]. До 40% всех случаев заболевания приходится на долю идиопатического остеонекроза, причина которого остается неясной. Ряд авторов в этих случаях особую роль в развитии АНГБК отводят системному остеопорозу и локальному повышению резорбции костной ткани [8, 9]. О роли нарушений кальций-фосфорного обмена в возникновении АН свидетельствует развитие остеонекроза головки бедренной кости на фоне болезни Олбрайта [10]. Некоторые исследователи рассматривают повышение резорбции костной ткани в очаге поражения как ключевой момент патогенеза АНГБК [11, 12]. Связь АНГБК с нарушением равновесия между костеобразованием и резорбцией, с превалированием последней, подтверждается данными гистоморфометрии при экспериментально вызванном асептическом некрозе [13]. Эти отклонения снижают прочность кости, что при нагрузке приводит к увеличению количества микропереломов трабекул [14], которые сдавливают мелкие сосуды. Как следствие механического сдавления сосудистого русла возникает венозный, а затем и артериальный стаз, что определяется при измерении внутрикостного давления и интрамедуллярной венографии. Снижение кровотока на фоне повышенного костномозгового давления характерно для ранних стадий АН [15]. Случаи АНГБК у беременных и рожениц [16] также связывают со снижением прочностных свойств головки бедренной кости из-за повышения резорбции костной ткани вследствие гормональной перестройки и увеличения нагрузки на суставы. Механическое нарушение целостности сосудов, приводящее к ишемии головки бедренной кости, лежит в основе травматических АНГБК, что было доказано в экспериментах на «лигатурной модели» [17]. По данным Английского регистра, частота остеонекроза в популяции Великобритании

в период между 1989 и 2003 гг. находилась в диапазоне от 1,4 до 3,0 на 100 тыс. населения. При этом в 75,9% случаев поражалась головка бедренной кости [18]. В Соединенных Штатах в начале 2000-х гг. число пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости составляло от 300 000 до 600 000 человек [19]. При этом количество выявляемых первичных случаев остеонекроза колебалось от 10 до 20 тысяч в год [20]. В Японии уровень заболеваемости составляет 1,9 на 100 тыс. населения [21]. Чаще отмечается двусторонний процесс (около 70% случаев) [22]. В России АН в структуре заболеваемости костно-мышечной системы взрослого населения не выделен, хотя по расчетам и экстраполяции зарубежных данных ежегодно должно выявляться от 5 до 8 тысяч новых случаев заболевания.

Особенностью АНГБК является то, что болеют в основном молодые работоспособные люди (средний возраст — 33–45 лет, соотношение мужчин и женщин — 3:1). При отсутствии лечения на ранних стадиях у 80% пациентов коллапс головки бедренной кости развивается в течение 3–4 лет, что требует операции эндопротезирования [22]. По данным канадских и австралийских реестров, более чем в 50% случаев эндопротезирование выполняется в первые три года после выявления АНГБК. В то же время АНГБК является фактором риска ранней нестабильности имплантата [23, 24]. Показано, что результаты первичного эндопротезирования при АНГБК уступают результатам операции при идиопатическом коксартрозе: ревизии в течение 10–15 лет достигают 40% [25].

**Целью работы** было создание алгоритма диагностики и лечения АН костей.

### Клиническое обследование

Основным клиническим проявлением асептического некроза является боль. При АНГБК боль в паху не всегда характеризуется четкой локализацией и склонна иррадиировать в ягодичную область или в область коленного сустава [26]. Боль в коленном суставе может имитировать картину гонартроза, возможно волнообразное усиление боли и ее появление в ночное время [27]. Особенностью является острый характер боли, возникший часто на фоне полного благополучия.

Наиболее ранним симптомом АНГБК считается ограничение ротационных движений, особенно внутренней ротации (80–85% случаев). Затем появляется ограничение отведения, в последнюю очередь — уменьшение сгибания. На более поздних стадиях определяется перекос таза, сгибательно-приводящая контрактура в суставе (не всегда),

атрофия мышц бедра, а также уплощение ягодичных мышц на стороне поражения. По мере прогрессирования заболевания атрофия мышц нарастает. Патологический процесс, начавшись на одной стороне, с высокой вероятностью в течение года возникнет и на другой [28]. Это послужило основанием для выделения бессимптомной стадии заболевания для контралатерального сустава — стадия 0 по классификации ARCO (Association Research Circulation Osseous) [29]. При двустороннем поражении, как правило, один из суставов поражен в большей степени, и основная симптоматика связана с ним. Контралатеральный сустав при этом длительно может не иметь никакой симптоматики.

При постановке диагноза АНГБК для выбора тактики лечения и прогноза заболевания **рекомендуется** использовать классификацию ARCO, разработанную Международной Ассоциацией исследования костной ткани [30]. Она объединяет в себе две классификации **Ficat и Arlet** (1980) и **Steinberg** (1979) [31, 32] и включает 4 основные стадии заболевания [29].

В анамнезе необходимо уточнять факторы, которые могут явиться причиной развития АН: прием глюкокортикоидов; злоупотребление или отравление алкоголем, интоксикации другими химическими соединениями; наличие иммуновоспалительных ревматических заболеваний, травм сустава; химио- или лучевая терапия; гипогонадизм; употребление препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, мочегонные средства); факторы, влияющие на общую потерю массы костной ткани (семейный анамнез остеопороза, низкая масса тела, курение, ранняя менопауза, аменорея, недостаточное потребление кальция с пищей).

## Инструментальные методы исследования

Согласно данным ARCO International, общества врачей и фундаментальных ученых, изучающих костное кровообращение и связанные с ним заболевания, диагностика остеонекроза проводится на основании инструментальных методов исследования — рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [26].

• Рентгенографию следует проводить всем пациентам с болью в суставе, она позволяет поставить диагноз на поздней стадии остеонекроза, выявить перелом кости и сопутствующий остеоартрит/артроз сустава. При отсутствии рентгенологических изменений в суставе рекомендуется выполнять МРТ, на аппарате с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тесла [33], которое позволяет выявить остеонекроз на ранней (дорентгенологической) стадии. Специальной подготовки к исследованию не требуется [34].

• Для контроля эффективности назначенного лечения и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента рекомендуется выполнение МРТ-исследования через 3 месяца после начала терапии [33].

• В случае невозможности выполнения МРТ-диагностики или проведения дифференциальной диагностики и уточнения стадии заболевания рекомендуется выполнять компьютерную томографию [35].

• Сцинтиграфию костей всего тела рекомендуется использовать в случаях необходимости проведения дифференциальной диагностики остеонекроза с онкологическими заболеваниями и не применять в качестве рутинного метода диагностики [36].

• Ангиографию при рентгенологическом исследовании рекомендуется использовать для оценки кровотока

**Таблица 1.** Международная классификация остеонекроза ARCO (Association Research Circulation Osseous)

| Стадия             | 0                         | 1                                                                                                                            | 2                                                                                                             | Ранняя 3                                                                                                                                                                | Поздняя 3                                                                 | 4                                                                       |
|--------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Изменения          | Все исследования в норме  | На рентгене и КТ - норма. Изменения только на МРТ и сцинтиграфии                                                             | НЕТ КОЛЛАПСА<br>НЕТ СИМПТОМА ПОЛУМЕСЯЦА.<br>На рентгене: склероз, очаговый остеопороз                         | НЕТ КОЛЛАПСА, СИМПТОМ ПОЛУМЕСЯЦА.<br>На рентгене: уплотнение субхондр. кости                                                                                            | КОЛЛАПС СУСТАВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ<br>На рентгене: уплотнение суст.поверхности | ОСТЕОАРТРИТ, сужение суставной щели, разрушение суставных поверхностей. |
| Методы диагностики | Rg, КТ, МРТ, сцинтиграфия | МРТ, сцинтиграфия. Количественная оценка повреждения только по МРТ                                                           | Rg, КТ, МРТ, сцинтиграфия. Количественная оценка повреждения по МРТ и Rg                                      | Только Rg и КТ. Количественная оценка повреждения по Rg                                                                                                                 | Только Rg и КТ. Количественная оценка повреждения по Rg                   | Только Rg                                                               |
| Локализация        | Нет                       | <div>Медиальная</div> <div>Центральная</div> <div>Латеральная</div>                                                          |                                                                                                               |                                                                                                                                                                         |                                                                           | Нет                                                                     |
| Объем поражения    | Нет                       | <div>% ЗОНЫ ОСТЕОНЕКРОЗА</div> <div>Миним. А &lt; 15%</div> <div>Среднее В &gt; 15% - 30%</div> <div>Выражен.С&gt; 30%</div> | <div>РАЗМЕР (ДЛИННА) ПОЛУМЕСЯЦА</div> <div>А &lt; 15%</div> <div>В &gt; 15% - 30%</div> <div>С &gt; 30%</div> | <div>% КОЛЛАПСА СУСТАВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ И РАЗМЕР ИМПРЕССИИ ГОЛОВКИ БЕДРА</div> <div>А: &lt;15%/&lt;2 mm</div> <div>В: 15%-30%/2-4 mm</div> <div>С: &gt;30%/&gt;4 mm</div> |                                                                           | Нет                                                                     |

в области остеонекроза только при планировании оперативного лечения с использованием костного трансплантата на сосудистой ножке и не применять в качестве рутинного метода диагностики [37].

- При АН у лиц старше 50 лет со вторичным или идиопатическим остеонекрозом до назначения лечения рекомендуется исключить или подтвердить наличие системного остеопороза и выполнить денситометрию [38].

У пациентов с АНГБК, которым выполнялась денситометрия, системная потеря минеральной плотности костной ткани наблюдалась у 60% пациентов с травматическим АНГБК, у 33% пациентов, принимавших ГК, 27% пациентов с идиопатическим АНГБК, 11% пациентов с АНГБК на фоне злоупотребления алкоголем и 10% пациентов, получавших химиотерапию. При сочетании двух заболеваний, после достижения эффекта в лечении остеонекроза, требуется продолжение лечения остеопороза, которое назначается согласно федеральным клиническим рекомендациям [39].

### Лабораторные исследования

- Для дифференциальной диагностики остеонекроза с другими заболеваниями костей и суставов, рекомендуется проводить лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови и мочи, коагулограмму крови, исследование уровня паратгормона крови) [40]. При остеонекрозе клинический анализ крови и показатели гомеостаза кальция не имеют каких-либо отклонений от нормы. В случае выявления гиперкальциемии и гиперкальциурии потребуются исключения гиперпаратиреоидной остеодистрофии, онкологической патологии; в случае выявления гипокальциемии — остеомалации; отклонения уровня паратгормона — гипер- или гипопаратиреоза различного генеза; повышения СОЭ или отклонений в формуле крови — исключения гематологических заболеваний.

- **Рекомендуется** оценка биохимических показателей крови (кальций крови, фосфор, креатинин) и мочи (кальций) до начала лечения и в динамике для персонализированного выбора дозы препаратов, содержащих кальция карбонат и витамин D или его аналоги (колекальциферол, альфакальцидол) (базисная остеотропная терапия метаболических нарушений в костной ткани в зоне остеонекроза), а также для оценки реакции на лечение и исключения противопоказаний к назначению этих препаратов [41].

Контроль показателей кальция крови в динамике позволяет избежать возможности передозировки препаратов базисной терапии.

### Консервативное лечение

Учитывая многофакторность развития заболевания, консервативная терапия включает в себя разгрузку прилегающего сустава в комбинации с назначением НПВП, остеотропной терапией, сосудистой терапией, внутрисуставного введения лекарственных средств и физиотерапии. Использование препаратов в качестве монотерапии считается неэффективным.

- При АНГБК рекомендуется ходьба на костылях с разгрузкой сустава на срок не менее трех месяцев [42]. Разгрузка суставов на ранних стадиях АН необходима для снижения риска импрессии суставной поверхности, так как при ходьбе [43] в этом случае нагрузка увеличивается в 3,5 раза, что при наличии микропереломов в субхондральной зоне может быть критическим для пациента в острой фазе АН. Разгрузка менее трех месяцев недостаточна, так как цикл ремоделирования определенного участка костной ткани даже при благоприятных условиях составляет 3 месяца. [44].

- Для контролирования боли у пациентов с высоким риском желудочно-кишечной патологии рекомендуется отдавать предпочтение высокоселективным нестероидным противовоспалительным средствам из группы коксибов, у пациентов с высоким риском кардиоваскулярной патологии — неселективным НПВП (напроксен до 500 мг/сут.) [45].

- В качестве базисной терапии при остеонекрозе с первых дней после выявления заболевания и независимо от его локализации рекомендуется ежедневный прием препаратов, содержащих кальция карбонат (500–1000 мг/сут.) в комбинации с колекальциферолом/альфакальцидолом [46].

- В первые месяцы после постановки диагноза в качестве препарата, содержащего кальций, рекомендуется использовать комплексный препарат — остеогенон (международное название — оссеин-гидроксипатитный комплекс) в дозе 2–4 таблетки в сутки в течение всего периода лечения [47]. Опасения о повышении частоты сердечно-сосудистых заболеваний на фоне длительного приема препаратов, содержащих кальция карбонат, не нашли подтверждения. Хотя показано [48], что риск общей смертности, смертности в результате сердечно-сосудистого заболевания и инсульта увеличивается при суточном потреблении кальция в целом (с пищей и препаратами) более 1400 мг. Это особенно актуально у пациентов с АНГБК, у которых риск кардиоваскулярной патологии в 5 раз выше, чем у пациентов с остеоартритом [49].

- Пациентам с остеонекрозом для адекватного поступления потребляемого кальция рекомендуется назначение колекальциферола/ альфакальцидола, доза которого определяется исходными показателями гомеостаза кальция [50].

**Таблица 2.** Начальные дозы препаратов, содержащих кальция карбонат, и альфакальцидола (базисная терапия) при остеонекрозе в зависимости от исходного уровня кальция крови [51]

| Исходный показатель кальция крови | Доза альфакальцидола                                                                                                           | Доза препаратов, содержащих кальция карбонат                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2,35 ммоль/л и выше               | 0,5–0,75 мкг ежедневно в течение 3 мес. с контролем уровня кальция каждые 3 мес. в течение 1 года для коррекции дозы препарата | С 1-го дня остеогенон по 1 таблетке 2 раза в день или препарат, содержащий кальция карбонат, 500–1000 мг в сутки в течение всего периода лечения                                                    |
| 2,0–2,30 ммоль/л                  | 0,75–1,0 мкг ежедневно в течение 3 мес. с контролем кальция крови 1 раз в 3 мес. в течение всего периода лечения               | С 1-го дня лечения остеогенон по 2 таблетки 2 раза в день первые 3 мес., далее – по 1 таблетке 2 раза в день или препарат, содержащий кальция карбонат, 500–1000 мг в течение всего периода лечения |

В случае использования колекальциферола доза препарата назначается согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Остеопороз» (минимум 800 МЕ/сутки), под контролем 25-ОН витамин D крови один раз в 3–6 мес., с последующей коррекцией дозы для достижения уровня не менее 40 нг/мл [39].

- При остеонекрозе костей на фоне базисной терапии (препарат, содержащий кальция карбонат (остеогенон) и колекальциферол/ альфакальцидол), проводимой с первых дней после выявления заболевания, в качестве антирезорбтивной терапии рекомендуются бисфосфонаты (БФ) или деносумаб [52, 53, 54]. Их назначение направлено на снижение интенсивности резорбции как в зоне остеонекроза, так и в окружающей костной ткани [52]. Использование БФ на ранних стадиях заболевания, предотвращая потерю костной ткани, может снизить риск коллапса субхондральной кости [53]. Такая возможность использования БФ показана в ряде исследований. Однако в связи с отсутствием в аннотации к БФ указаний на возможность их использования при АН назначение данной группы препаратов при данной патологии с юридической точки зрения является применением вне инструкции (off label). Алендроновую кислоту в дозе 70 мг в неделю рекомендуется рассматривать как возможный БФ для пациентов с АН, особенно в случаях трудностей применения внутривенных форм бисфосфонатов, на весь период лечения [53]. Одним из недостатков пероральных бисфосфонатов является их низкая комплаентность, в связи с чем применение внутривенных форм считается перспективнее. Ибандроновая кислота, с кратностью введения 3 мг в/в болюсно 1 раз в 3 месяца, рекомендуется как возможный БФ для пациентов с АН костей в течение всего периода лечения [55]. Показано, что ибандроновая кислота у пациентов с АН костей в 3 раза снижает риск прогрессирования заболевания [55]. В комбинации с альфакальциолом ибандроновая кислота дает лучший эффект, чем с колекальциферолом [56]. Золедроновую кислоту, учитывая кратность введения (5 мг 1 раз в год), рекомендуется рассматривать как наиболее перспективный препарат из группы БФ для пациентов с АН костей в течение всего периода лечения [57]. Помимо прямого антирезорбтивного действия и, как следствие, снижения отека костной ткани, золедроновая кислота обладает значительным обезболивающим эффектом, что улучшает качество жизни пациентов [58, 59].

- Деносумаб 60 мг 1 раз в 6 месяцев в качестве препарата, снижающего резорбцию костной ткани для лечения остеонекроза, рекомендуется пациентам, у которых ограничена возможность применения БФ в связи с нарушением азотовыделительной функции почек, а также при неэффективности используемых БФ в течение всего периода лечения [54].

- На ранних стадиях АНГБК остеотропная терапия рекомендуется до полного восстановления костной ткани, но не менее 1 года от начала лечения [60].

- На поздних стадиях остеонекроза (наличие коллапса суставной поверхности) остеотропная терапия рекомендуется не менее чем за 3–6 месяцев до операции для снижения риска асептической нестабильности эндопротеза и прогрессирования заболевания с контралатеральной стороны [61].

- В качестве анаболической терапии при лечении остеонекроза рекомендуется назначение форстео (терипаратид) в дозе 20 мкг 1 раз в день подкожно в течение всего

периода лечения, но не более 18 месяцев [62]. Форстео является препаратом, способным стимулировать костеобразование. Его эффективность при остеонекрозе доказана в сравнительном исследовании с алендроновой кислотой [62].

- Для оказания ангиопротективного и антиагрегационного действия, улучшения коллатерального кровотока, торможения агрегации тромбоцитов с увеличением микроциркуляции и снижения риска артериального тромбоза рекомендуется назначение дипиридамола в дозе 75 мг в сутки в течение 3-х недель [51].

- В качестве ингибитора агрегации тромбоцитов, ангиопротективного и сосудорасширяющего средства для улучшения микроциркуляции в зоне остеонекроза рекомендуется использовать илопрост в дозе 20 мкг/1 мл в день в течение 5 дней [63]. Илопрост является аналогом простагланцинов, снижает внутрикостное давление и улучшает состояние микроциркуляторного русла. Применяется ежедневно, внутривенно, в виде 6-часовой инфузии в периферическую вену или установленный центральный катетер со средней скоростью 0,5–2 нг/кг/мин (с использованием инфузоматора) [63]. Инфузионная терапия должна проводиться исключительно в условиях стационара или амбулатории с наличием реанимационной бригады, в связи с высоким риском снижения артериального давления [63].

- При ассоциации АНГБК с тромбофилией или гипофибринолизом, для предотвращения прогрессирования болезни на стадиях 1–2 по классификации ARCO в комплексной терапии рекомендуются антикоагулянты, в частности эноксапарин натрия в дозе от 4000 МЕ (0,4 мл) до 6000 МЕ (0,6 мл) подкожно в сутки, длительностью от 2 до 12 недель [64].

- В комплексном лечении остеонекроза костей для снижения риска развития вторичного остеоартрита сустава рекомендуются препараты с хондропротективным и структурно-модифицирующим действием, содержащих глюкозамин и/или хондроитин [65].

- При вторичном остеоартрите рекомендуется внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты [66].

- Для улучшения результатов лечения остеонекроза костей в комбинации с другими вмешательствами рекомендуется использовать плазму, обогащенную тромбоцитами [67].

- При остеонекрозе для купирования боли не рекомендуется внутрисуставное введение глюкокортикоидов в связи с высоким риском прогрессирования заболевания [68].

- В комплексном лечении остеонекроза рекомендовано воздействие импульсным низкочастотным электромагнитным полем [69].

- Гипербарическая оксигенация рекомендуется только в комплексном лечении остеонекроза и только на ранних стадиях заболевания [70].

- При вторичном остеоартрите и сохранности суставной поверхности для снижения локального воспаления синовиальной оболочки, улучшения трофики тканей и снижения болевого синдрома рекомендуется внутрисуставная озонотерапия в концентрации от 10 до 20 мкг/мл, объем введения составляет от 10 до 40 мл, частота – 2–3 раза в неделю, количество инъекций на курс – 5, ежегодно от 1–2 курсов [71, 72].

- Использование ударно-волновой терапии рекомендовано только в комплексном лечении остеонекроза [73]. Используется 400–500 импульсов с энергией

0,18–0,25 мДж/мм<sup>2</sup>, под рентгенологическим контролем, 3–5 процедур раз в неделю. Не исключается использование и 6000 импульсов [73].

- При сохраняющейся на фоне перечисленной комплексной терапии боли рекомендуется выполнение продолженной эпидуральной анальгезии путем введения через эпидуральный катетер с дозированной скоростью местного анестетика (ропивакаина) в течение 6–8 суток [74, 75]. Медикаментозная симпатэктомия вызывает снижение тонуса сосудистой стенки, приводя к вазодилатации, что способствует улучшению микроциркуляции в области тазобедренного сустава. Результаты применения данного способа у 24 больных с АНГБК показали, что он позволяет купировать болевой синдром и восстановить функциональные возможности пациента непосредственно после окончания курса лечения. Ремиссия заболевания продолжается до 12 месяцев. Ежегодное применение предложенного способа лечения позволило отложить эндопротезирование тазобедренного сустава на срок до 6 лет [75].

### Хирургическое лечение

- При выборе метода оперативного лечения АНГБК рекомендуется учитывать стадию заболевания, наличие импрессионного перелома и возраст пациента [19].

- На стадиях 1 и 2 по классификации ARCO для снижения болевого синдрома и улучшения кровоснабжения рекомендуется туннелизация (декомпрессия) очага пораженного участка головки бедренной кости, которая проводится после ранее назначенной консервативной терапии [76]. Туннелизация выполняется под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП), снимки выполняются в двух проекциях. При этом важно провести канал до очага остеонекроза и не травмировать покрывающий очаг гиалиновый хрящ. При сравнении различных методик остеоперфораций не выявлено преимуществ какой-либо из них [77]. Для усиления эффекта туннелизации очага АН рекомендуется ее сочетание не только с ранее назначенной консервативной терапией, но и с введением биологических субстанций (плазма богатая тромбоцитами, стромально-васкулярная фракция жировой ткани, аспират (концентрат) костного мозга), обладающих стимулирующим действием [78]. Туннелизация очага остеонекроза не рекомендуется на поздних стадиях заболевания при наличии коллапса субхондральной кости [79]. В ретроспективном обзоре 189 тазобедренных суставов в 94% случаев авторы отметили возможность отсрочки эндопротезирования сустава на срок от 5 до 10 лет у пациентов, начавших лечение до коллапса головки бедра, и лишь в 43%, если манипуляция проводилась после коллапса на стадиях 3 и 4 [80].

- На стадиях 1 и 2 по классификации ARCO у молодых пациентов для выведения из-под нагрузки зоны

поражения рекомендуется подвертельная остеотомия, которая может осуществляться только в условиях специализированного учреждения и специалистами высокой квалификации [81].

- На ранней стадии 3 по классификации ARCO рекомендуется использовать костный аутоотрансплантат на сосудистой ножке [82].

- На поздней стадии 3 по классификации ARCO рекомендуется выполнить тотальное эндопротезирование сустава или использовать (у молодых пациентов) костный аутоотрансплантат на сосудистой ножке [82].

- Предложенная еще в 20-м веке методика по замещению очага остеонекроза костным трансплантатом на сосудистой ножке, показала свою эффективность особенно на ранних стадиях АН. Однако в связи со сложностью самой оперативной тактики и непредсказуемости эффекта операции на более поздних стадиях заболевания широкого распространения она не получила. С развитием эндопротезирования тазобедренного сустава количество выполняемых операций по данной методике значительно снизилось. В связи с этим она остается актуальной лишь для ограниченного числа врачей, владеющих этой методикой [82].

- На стадии 4 по классификации ARCO после коллапса субхондральной кости и при наличии болей рекомендуется выполнять эндопротезирование сустава [83]. У пациентов молодого возраста с АНГБК из-за высокого риска повторных операций не рекомендуется использование цементных конструкций [84]. У пациентов с АНГБК не рекомендуется использование поверхностного эндопротезирования (Ресурфейсинг) как альтернативы классическому эндопротезированию в связи с высоким риском развития нестабильности компонентов [85].

### Заключение

Позднее выявление АНГБК и, как следствие, позднее начало лечения ухудшает прогноз. Естественное течение остеонекроза напрямую связано с размером и локализацией. Малые поражения (менее 15% головки бедренной кости) могут полностью восстановиться на фоне лечения. И, наоборот, поражения, охватывающие более 50% головки бедренной кости, с высокой вероятностью прогрессируют до коллапса и в итоге требуют тотального эндопротезирования сустава.

Особое влияние оказывает несоблюдение пациентом ортопедического режима, наличие сопутствующей патологии и хронических заболеваний. Так, например, у пациентов с сопутствующим остеопорозом лечение продолжается более длительно, что должно быть учтено при определении тактики ведения пациента. Имеющийся риск кардиоваскулярной или гастроинтестинальной патологии у пациентов с АН должен учитываться при выборе препаратов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Malizos KN, Karantanas AH, Varitimidis SE, et al. Osteonecrosis of the femoral head: Etiology, imaging and treatment. Eur J Radiol. 2007;63:16–28. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.03.019
2. Ильиных ЕВ, Барскова ВГ, Лидов ПИ, Насонов ЕЛ. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез. Современная ревматология. 2013;1:17–24. [Ilyinykh EV, Barskova VG, Lidov PI, Nasonov EL. Osteonecrosis. Part 1. Risk factor and pathogenesis. Modern Rheumatology Journal. 2013;1:17–24 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2362
3. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). N Engl J Med. 1992;326(22):1473–1479. DOI: 10.1056/NEJM199205283262206
4. Grieser T. Atraumatische und aseptische Osteonekrose großer Gelenke. Der Radiologe. 2019;59(7):647–662. DOI: 10.1007/s00117-019-0560-3
5. Vosmaer A, Pereira R, Koenderman JS, et al. Coagulation abnormalities in Legg-Calve-Perthes disease. Bone Joint Surg Am. 2010;92(1):121–128. DOI: 10.2106/JBJS.I.00157.

6. Calik Y, Bas E., et al. The relationship between lipid levels and bone mineral density in postmenopausal women. *ECCEO*. 2008;373.
7. Wu L., Gao C., Wang G., et al. Clinical study on the related markers of blood coagulation in the patients with ANFH after SARS. *Front. Med. China* 2007, 1(4): 410–412. DOI: 10.1007/s11684-007-0080-9
8. Varoga D, Drescher W, Pufe M, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor in glucocorticoid-related osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(12):3273–3282. DOI: 10.1007/s11999-009-1076-3.
9. Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Ten years later. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(5):1117–1132. DOI: 10.2106/JBJS.E.01041
10. Lewington M, El-Hawary R. Legg-Calvé-Perthes disease in a patient with Albright hereditary osteodystrophy. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(2):450–455. DOI: 10.2106/JBJS.I.00153
11. Aya-ay J, Athavale S, Morgan-Bagley S, et al. Retention, distribution, and effects of intraosseously administered ibandronate in the infarcted femoral head. *J Bone Miner Res*. 2007;22(1):93–100. DOI: 10.1359/jbmr.060817
12. Kim HK, Morgan-Bagley S, Kostenuik P. RANKL inhibition: A novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic osteonecrosis. *J Bone Miner Res*. 2006;21(12):1941–1954. DOI: 10.1359/jbmr.060905
13. Yang J, Wang L, Xu Y, et al. An experimental osteonecrosis of femoral head induced by a combination of a single low-dose lipopolysaccharide and methylprednisolone. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2008 ;22(3):271–275.
14. Steffen RT, Athanasou NA, Gill HS, et al. Avascular necrosis associated with fracture of the femoral neck after hip resurfacing. Histological assessment of femoral bone from retrieval specimens. *Bone Joint Surg Br*. 2010;92(6):787–793. DOI: 10.1302/0301-620X.92B6.23377
15. Hungerford DS, Lennox DW. The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: implications for treatment. *Orthop Clin North Am*. 1985;16:635–654.
16. Ugwona OF, Sarkissian H, Nercessian OA. Bilateral osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy: Four new cases and a review of the literature. *Orthopedics*. 2008;31(2):183. DOI: 10.3928/01477447-20080201-36
17. Ежов ИЮ. Посттравматический асептический некроз головки бедренной кости. Травматология и ортопедия России. 1996;1:22–25. [Yezhov IYu. Posttraumatic aseptic necrosis of the femoral head. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 1996;1:22–25 (In Russ.)].
18. Cooper C, Steinbuch M, Stevenson R, et al. The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK. *Osteoporos Int*. 2010;(21):569–577. DOI: 10.1007/s00198-009-1003-1
19. Lieberman JR, Berry DJ, Mont MA, et al. Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century. *Instr Course Lect*. 2003;52:337–355
20. Aldridge JM, Urbaniak JR. Avascular necrosis of the femoral head: Etiology, pathophysiology, classification, and current treatment guidelines. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2004;33(7):327–332.
21. Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, et al. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Mod Rheumatol*. 2015;(25):278–281. DOI: 10.3109/14397595.2014.932038
22. Min BW, Song KS, Cho CH, et al. Untreated asymptomatic hips in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 May;466(5):1087–1092. DOI: 10.1007/s11999-008-0191-x.
23. Little CP, Ruiz AL, Harding JJ. Osteonecrosis in retrieved femoral heads after failed resurfacing arthroplasty of the hip *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(3):320–323. DOI: 10.1302/0301-620X.87b3.15330.
24. Calder JD, Hine AL, Pearse MF, et al. The relationship between osteonecrosis of the proximal femur identified by MRI and lesions proven by histological examination. *Bone Joint Surg Br*. 2008;90(2):154–158. DOI: 10.1302/0301-620X.90B2.
25. Radl R, Hungerford M, Materna W, et al. Higher failure rate and stem migration of an uncemented femoral component in patients with femoral head osteonecrosis than in patients with osteoarthritis. *Acta Orthop*. 2005 ;76(1):49–55. DOI: 10.1080/00016470510030319
26. Pivec R, Johnson AJ, Mont MA. Differentiation, diagnosis, and treatment of osteoarthritis, osteonecrosis, and rapidly progressive osteoarthritis. *Orthopedics*. 2013;36(2):118–125. DOI: 10.3928/01477447-20130122-04
27. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1985;(67):3–9.
28. Манди А, Гашпар Л. Ортопедия, травматология и протезирование. 1986;3:46–47. [Mandi A, Gashpar L. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 1986;3:46–47 (In Russ.)].
29. Gardeniers JWM. Report of the committee of staging and nomenclature. *ARCO News Letter*. 1993;(5):79–82.
30. Gardeniers JWM. ARCO committee on terminology and staging (report from the Nijmegen meeting). *ARCO News Letter*. 1991;(3):153–159.
31. Ficat RP, Arlet J. Treatment of bone ischemia and necrosis. In: Hungerford DS, Mont MA (eds.), *Ischemia and Necrosis of Bone*. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1980:171–182.
32. Steinberg ME, Steinberg DR. Avascular necrosis of the femoral head. In: ME Steinberg (editor). *The hip and its disorders*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1991:623–647.
33. Li JD, Zhao DW, Cui DP, et al. Quantitative analysis and comparison of osteonecrosis extent of alcoholic ONFH using magnetic resonance imaging and pathology. *Zhongguo Gu Yu Guan Jie Sun Shang Za Zhi*, 2011;26:689–691.
34. Саутина ОП, Хазов ПД. МРТ-диагностика ранних стадий асептического некроза бедренных костей. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2008;1:50–56. [Sautina OP, Khazov PD. MRI-diagnostics of early stages of aseptic necrosis of femoral bones. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2008;1:50–56 (In Russ.)].
35. Huang ZG, Zhang XZ, Wei HY, et al. Application of CT and MRI in volumetric measurement of necrotic lesion in patient with avascular necrosis of the femoral head. *Chinese J Radiol*. 2012;46:820–824.
36. Ryu KN, Jin W, Park JS. Radiography, MRI, CT, bone scan, and PET-CT. In: Koo KH, Mont M, Jones L. (eds) *Osteonecrosis*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2014;179–195. DOI: 10.1007/978-3-642-35767-1\_23
37. Chi Z, Wang S, Zhao D, et al. Evaluating the blood supply of the femoral head during different stages of necrosis using digital subtraction angiography. *Orthopedics*. 2019;42(2):e210–e215. DOI: 10.3928/01477447-20190118-01
38. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(3):595–611. DOI: 10.1016/j.ecl.2012.04.004
39. Мельниченко ГА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392–426. [Mel'nichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl2017636392-426
40. Tian L, Baek S-H, Jang J. Imbalanced bone turnover markers and low bone mineral density in patients with osteonecrosis of the femoral head. *International Orthopaedics*. 2018;42(7):1545–1549. DOI: 10.1007/s00264-018-3902-2
41. Inoue S, Igarashi M, Karube S. Vitamin D3 metabolism in idiopathic osteonecrosis of femoral head. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1987;61(6):659–666.
42. Klumpp R, Trevisan C. Aseptic osteonecrosis of the hip in the adult: Current evidence on conservative treatment. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(Suppl 1):39–42. DOI: 10.11138/ccmbm/2015.12.3s.039

43. Bergmann G, Graichen F, Rohlmann A. Hip joint forces during walking and running, measurement patients. *J Biomechanics*. 1993;(26):969–990. DOI: 10.1016/0021-9290(93)90058-m
44. Baron RX. General principles of bone biology. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington DC: The American Society for Bone and Mineral Research; 2003:1–8.
45. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):135966. DOI: 10.1185/03007799.5.2011.581274
46. Фармакологическая терапия ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости: метод. рекомендации / ФГУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова Росмедтехнологий; авт.-сост.: Миронов СП, Родионова СС, Шумский АА. М.; 2011:11 с. [Pharmacological therapy of early stages of aseptic necrosis of the femoral head: guidelines. Compiled by SP Mironov, SS Rodionova, AA Shumskiy. Moscow; 2011: 11 p. (In Russ.)].
47. Родионова СС, Колондаев АФ, Соколов ВА, и др. Результаты использования препарата Остеогенон у пациентов с различной патологией опорно-двигательного аппарата. Остеопороз и остеопатия. 1999;1:43–45. [Rodionova SS, Kolondayev AF, Sokolov VA. Results of using Osteogenon in patients with various pathologies of the musculoskeletal system. Osteoporosis and Bone Diseases. 1999;1:43–45 (In Russ.)].
48. Michaëlsson K, Melhus H, Wärendt Lemming E, et al. Long-term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: Community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ*. 2013;346:f228. DOI: 10.1136/bmj.f228
49. Sung PH, Yang YH, Chiang HJ, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events are associated with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(4):865–874. DOI: 10.1007/s11999.0000000000000161
50. Maus U, Flechtenmacher J, Peters KM. Conservative treatment of atraumatic femoral head necrosis [Article in German]. *Orthopäde*. 2018;47(9):735–744. DOI: 10.1007/s00132-018-3616-6
51. Шумский АА. Диагностика и фармакологическая терапия ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости: Автореферат дисс. канд. мед. наук. М.; 2015:24 с. [Shumskiy AA. Diagnostics and pharmacological therapy of early stages of aseptic necrosis of the femoral head: Abstract of the thesis of Cand. Sci. (Med.). Moscow; 2015:24 p. (In Russ.)].
52. Ramachandran M, Ward K, Brown RR, et al. Intravenous bisphosphonate therapy for traumatic osteonecrosis of the femoral head in adolescents. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(8):1727–1734. DOI: 10.2106/JBJS.F.00
53. Chen CH, Chang JK, Lai KA, et al. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: A two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1572–1578. DOI: 10.1002/art.33498
54. Rolvien T, Schmidt T, Butscheidt S, et al. Denosumab is effective in the treatment of bone marrow oedema syndrome. *Injury*. 2017;48(4):874–879. DOI: 10.1016/j.injury.2017.02.020
55. Jureus J, Lindstrand A, Geijer M, et al. Treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee (SPONK) by a bisphosphonate. *Acta Orthop*. 2012;83(5):511–514. DOI: 10.3109/17453674.2012.729184
56. Nakamura Y, Suzuki T, Kamimura M, et al. Alfacalcidol Increases the therapeutic efficacy of ibandronate on bone mineral density in Japanese women with primary osteoporosis. *Tohoku J Exp Med*. 2017;241(4):319–326. DOI: 10.1620/tjem.241.319
57. Cross M, Macara M, Little E, et al. Efficacy of zoledronate in treating osteonecrosis of femoral head: A randomized controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26(Suppl 1):S309–S310. DOI: 10.1016/j.joca.2018.02.622
58. Agarwala S, Vijayvargiya M. Single dose therapy of zoledronic acid for the treatment of transient osteoporosis of hip. *Ann Rehabil Med*. 2019;43(3):314–320. DOI: 10.5535/arm.2019.43.3.314
59. Agarwala S, Vijayvargiya M. Bisphosphonate combination therapy for non-femoral avascular necrosis. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):112. DOI: 10.1186/s13018-019-1152-7
60. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости: Патент № 2392942 Рос. Федерация; Миронов СП, Родионова СС, Шумский АА; заявл. 20.10.2008, опубл. 27.06.2010. Бюлл. № 18. [Mironov SP, Rodionova SS, Shumskiy AA. Method for the treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Patent of Russian Federation, N 2392942. Published July 20, 2010. Bulletin N 18. (In Russ.)].
61. Шумский АА, Родионова СС, Каграманов СВ. Особенности прогрессирования асептического некроза головки бедренной кости при двустороннем поражении после эндопротезирования одного из суставов. Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова. 2016;(2):35–39. [Shumskiy AA, Rodionova SS, Kagramanov SV. Features of the progression of aseptic necrosis of the femoral head in bilateral lesions after arthroplasty of one of the joints. N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics. 2016;(2):35–39 (In Russ.)].
62. Arai R, Takahashi D, Inoue M, et al. Efficacy of teriparatide in the treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a retrospective comparative study with alendronate. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):24. DOI: 10.1186/s12891-016-1379-y
63. Claßen T, Becker A, Landgraeber S, et al. Long-term clinical results after iloprost treatment for bone marrow edema and avascular necrosis. *Orthop Rev (Pavia)*. 2016;8(1):6150. DOI: 10.4081/or.2016.
64. Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, et al. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;435:164–170. DOI: 10.1097/01.blo.0000157539.67567.03
65. 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;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
66. Mauro GL, Scaturro D, Sanfilippo A, et al. Intra-articular hyaluronic acid injections for hip osteoarthritis *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(5):1303–1309.
67. Aggarwal A, Poornalingam K, Marwaha N, et al. Good functional outcome with use of platelet-rich plasma in osteonecrosis of femoral head. *Orthopaedic Proceedings*. 2018;100-B(SUPP\_5):19.
68. Kompel AJ, Roemer FW, Murakami AM, et al. Intra-articular corticosteroid injections in the hip and knee: Perhaps not as safe as we thought? *Radiology*. 2019;293(3):656–663. DOI: 10.1148/radiol.2019190341.
69. Trancik T, Luncford E, Strum D. The effect of electrical stimulation on osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;256:120–124.
70. Reis ND, Schwartz O, Militianu D, et al. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85(3):371–375. DOI: 10.1302/0301-620X.85b3.13237.
71. Sconza C, Respizzi S, Virelli L, et al. Oxygen-ozone therapy for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Arthroscopy*. 2020;36(1):277–286. DOI: 10.1016/j.arthro.2019.05.043
72. Iliakis E, Bonetti M, Iliakis A. Osteonecrosis of the femoral head: Could oxygen- ozone therapy become a treatment option? *J Ozone Therapy*. 2015;1(1):1–7.
73. Kong FR, Liang YJ, Qin SG, et al. Clinical application of extracorporeal shock wave to repair and reconstruct osseous tissue framework in the treatment of avascular necrosis of the femoral head (ANFH). *Zhongguo Gu Shang*. 2010;23(1):12–15.
74. Ахтямов ИФ, Анисимов ОГ, Будяк ЮВ, и др. Новый способ лечения ранних форм асептического некроза головки бедренной кости (предварительное сообщение). Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2011;(1):33–37. [Akhtiamov IF, Anisimov OG, Budyak YV. A new treatment

- for early forms of aseptic necrosis of the femoral head (preliminary report). N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics. 2011;(1):33–37 (In Russ.).
75. Ахтямов ИФ, Коваленко АН, Анисимов ОГ, и др. Лечение остеонекроза головки бедра. Казань: Скрипта; 2012:176 с. [Akhtyamov IF, Kovalenko AN, Anisimov OG, et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head. Kazan: Skripta; 2012:176 p. (In Russ.).]
  76. Rajagopal M, Samora JB, Ellis TJ. Efficacy of core decompression as treatment for osteonecrosis of the hip: a systematic review. Hip Int. 2012;22(5):489–493. DOI: 10.5301/HIP.2012.9748
  77. Hua K, Yang Y, Feng J, et al. The efficacy and safety of core decompression for the treatment of femoral head necrosis: a systematic review and meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2019;14(1):306. DOI: 10.1186/s13018-019-1359-7.
  78. Li R, Lin Q, Liang X, et al. Stem cell therapy for treating osteonecrosis of the femoral head: From clinical applications to related basic research. Stem Cell Res Ther. 2018;9(1):291. DOI: 10.1186/s13287-018-1018-7.
  79. Calori GM, Mazza E, Colombo A, et al. Core decompression and biotechnologies in the treatment of avascular necrosis of the femoral head. EFORT Open Rev. 2017;2(2):41–50. DOI: 10.1302/2058-5241.2.150006
  80. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. Clin Orthop Relat Res. 2002;(405):14–23. DOI: 10.1097/00003086-200212000-00003.
  81. Ito H, Tanino H, Yamanaka Y, et al. Long-term results of conventional varus half-wedge proximal femoral osteotomy for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 2012;(94):308–314. DOI: 10.1302/0301-620X.94B3.27814
  82. Ali SA, Christy JM, Griesser MJ, et al. Treatment of avascular necrosis of the femoral head utilising free vascularised fibular graft: a systematic review. Hip Int. 2014;24(1):5–13. DOI: 10.5301/hipint.5000076
  83. Yuan B, Taunton MJ, Trousdale RT. Total hip arthroplasty for alcoholic osteonecrosis of the femoral head. Orthopedics. 2009;32(6):400. DOI: 10.3928/01477447-20090511-06
  84. Kim YH, Oh SH, Kim JS, et al. Contemporary total hip arthroplasty with and without cement in patients with osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 2003;85(4):675–681. DOI: 10.2106/00004623-200304000-00014.
  85. Cuckler JM, Moore KD, Estrada L. Outcome of hemiresurfacing in osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2004;(429):146–150. DOI: 10.1097/01.blo.0000150121.88033.

Торгашин А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>

Родионова С.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>

Шумский А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7841-0849>

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

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

Ахтямов И.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4910-8835>

Коваленко А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4536-6834>

Загородний Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Миронов С.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8373-0505>

# Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ

Т.В. Дубинина<sup>1</sup>, И.З. Гайдукова<sup>2,3</sup>, В.Д. Соколова<sup>4</sup>, В.В. Младов<sup>4</sup>, Д.Г. Толкачева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30

<sup>4</sup>Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ (РАНХиГС) 119571, Российская Федерация, Москва, просп. Вернадского, 82, стр. 1

**Цель исследования** — оценить сравнительную эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), зарегистрированных и применяемых в терапии взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом в условиях российской системы здравоохранения.

**Материал и методы.** Проведен систематический поиск рандомизированных клинических исследований в базах данных PubMed, Embase и eLIBRARY.RU. 17 публикаций по 16 исследованиям были отобраны для дальнейшего анализа. Основные критерии эффективности — ASAS 20/40 после 12–16 недель терапии, дополнительные — BASDAI 50, изменение BASDAI и BASFI относительного исходного уровня.

Безопасность оценена на основе частоты возникновения нежелательных явлений; дополнительно проанализирована доля пациентов с развитием серьезных нежелательных явлений. ГИБП были проранжированы на основе значений SUCRA.

**Результаты.** Анализ по классам ГИБП показал отсутствие статистически значимых различий между ингибиторами ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$ , однако класс ингибиторов ИЛ-17 характеризовался более высокими значениями SUCRA. По совокупности всех анализируемых показателей эффективности первые три ранга представлены нетакимабом, инфликсимабом и иксекизумабом. Профили безопасности ГИБП, включенных в обзор, не имели статистически значимых различий с между собой.

**Заключение.** Результаты данного обзора могут быть полезны для специалистов сферы здравоохранения при принятии решений по выбору оптимальной терапии взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, болезнь Бехтерева, систематический обзор, сетевой метаанализ, генно-инженерные биологические препараты, ГИБП

**Для цитирования:** Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Соколова ВД, Младов ВВ, Толкачева ДГ. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):646–657.

## EFFICACY AND SAFETY OF BIOLOGICS FOR THE TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS OF TREATMENTS APPROVED IN THE RUSSIAN FEDERATION

Tatiana V. Dubinina<sup>1</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>2,3</sup>, Valeriia D. Sokolova<sup>4</sup>, Vladimir V. Mladov<sup>4</sup>, Daria G. Tolkacheva<sup>4</sup>

**The aim** of the study was to evaluate the comparative efficacy and safety of biologics registered and reimbursed in the Russian healthcare system for the treatment of adult patients with active ankylosing spondylitis.

**Material and methods.** We performed a systematic literature review of randomized controlled trials in PubMed, Embase, and eLIBRARY.RU databases. 17 articles reporting results from 16 trials were selected for qualitative and quantitative analysis. The main efficacy criteria were ASAS 20/40 over 12–16 weeks of therapy, additional criteria were BASDAI 50, changes from baseline in BASDAI and BASFI indexes. Safety criteria were determined based on the incidence of adverse events; we also analysed the proportion of patients suffering from at least one serious adverse event. Biologics were ranked based on the SUCRA values.

**Results.** Subgroup analysis showed no statistically significant differences between IL-17 and TNF- $\alpha$  inhibitors, but the IL-17 inhibitor class had a higher SUCRA values. For the combination of all analyzed efficacy outcomes, netakimab, infliximab, and ixekizumab hold the first three ranks. The safety profiles of biologics included in the review were comparable with each other.

**Conclusion.** The results of this review are intended to help healthcare professionals make decisions about optimal therapy for adult patients with active ankylosing spondylitis.

**Key words:** ankylosing spondylitis, Bechterew's disease, systematic review, network meta-analysis, biologics

**For citation:** Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sokolova VD, Mladov VV, Tolkacheva DT. Effectiveness and safety of biologics for the treatment of ankylosing spondylitis: Systematic literature review and network meta-analysis of treatments approved in the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):646–657 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-646-657

## Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) или рентгенологический аксиальный спондилоартрит (р-аксСпА) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз и частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. АС является одним из наиболее частых ревматических заболеваний — им страдает до 1,7% мирового населения. Развитие необратимых структурных повреждений позвоночника и суставов в молодом возрасте (пик заболеваемости АС приходится на 25–35 лет) может приводить к существенному снижению или потере нормального физического функционирования у трудоспособного населения. В связи с инвалидизацией экономическое бремя АС, которое несет отечественное здравоохранение, на 2018 г. составило 23,3 млрд руб. в год [2].

Целью терапии АС является максимальное улучшение качества жизни пациента путем контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, сохранения функционирования и социальной активности [3].

Основные опции терапии в данной нозологии представлены нестероидными противовоспалительными (НПВП) и генно-инженерными биологическими (ГИБП) препаратами, из которых наиболее изучены и имеют длительный опыт применения в клинической практике ингибиторы фактора некроза (ФНО)- $\alpha$ : инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА) и этанерцепт (ЭТЦ). В настоящее время также появились данные исследований новых ингибиторов ФНО- $\alpha$  голимумаба (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП) [4–6]. Согласно международным клиническим рекомендациям [3], при выборе ингибитора ФНО- $\alpha$  необходимо учитывать наличие внескелетных проявлений, таких как увеит или воспалительные заболевания кишечника, в то время как эффективность терапии в отношении основных симптомов АС считается примерно одинаковой. При этом прямые сравнения эффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$  на основе рандомизированных клинических исследований (РКИ) у пациентов с АС отсутствуют, за исключением одного РКИ ИНФ с ЭТЦ [7].

Терапевтические возможности для пациентов с АС существенно расширились с появлением нового класса ГИБП — ингибиторов ИЛ-17, таких как иксекизумаб (ИКСЕ), наталиумаб (НТК), секукинумаб (СЕК). Достижения в изучении роли ИЛ-17 в развитии спондилоартритов подтверждают перспективность

применения ингибиторов ИЛ-17 для лечения этих заболеваний: ИЛ-17 является ключевым провоспалительным цитокином в патогенезе спондилоартритов и участвует в процессах репарирования тканей в местах воспаления, что при АС приводит к избыточной остеопролиферации [8, 9]. Таким образом, блокада этого цитокина способна обеспечить как противовоспалительный эффект, так и потенциально замедлить структурное прогрессирование АС. Как и в случае с ингибиторами ФНО- $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ), отсутствуют прямые сравнительные исследования ингибиторов ИЛ-17 (иИЛ-17) между собой и с ингибиторами ФНО- $\alpha$ , за исключением сравнения ИКСЕ и АДА [10–12].

В реальной клинической практике при выборе оптимальной стратегии лечения важным критерием является информация о сравнительной клинической эффективности и безопасности доступных препаратов. В условиях отсутствия прямых сравнений основными источниками доказательств становятся сетевой метаанализ и не прямые сравнения. Вместе с тем, опубликованные в настоящее время систематические обзоры и метаанализы [13–16] не совсем релевантны для российской популяции пациентов, поскольку в них оценивались ГИБП или режимы их введения, не зарегистрированные в Российской Федерации (РФ). Кроме того, в них отсутствуют данные о препаратах, зарегистрированных и обращающихся только на территории России, к числу которых относится и ИЛ-17 НТК.

## Цель

Оценить сравнительную клиническую эффективность и безопасность ГИБП, зарегистрированных и обращающихся в РФ, у взрослых пациентов с активным АС на основе проведения систематического обзора и сетевого метаанализа данных РКИ.

## Материалы и методы

### Систематический обзор литературы

Систематический поиск литературы осуществлялся двумя независимыми экспертами (В.Д.С.<sup>1</sup> и Д.Г.Т.<sup>2</sup>) на основе предварительно разработанного протокола (регистрационный номер на платформе PROSPERO — CRD42020192389) [17]. Поиск РКИ II–III фазы, оценивающих эффективность и безопасность ГИБП, зарегистрированных в России для применения у пациентов с активным р-аксСпА или АС, проводился в базах данных (БД) PubMed, Embase и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, а также в списках литературы оригинальных

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

<sup>3</sup>St-Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25

190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

<sup>4</sup>The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA) 119571, Russian Federation, Moscow, Vernadskiy avenue, 82, building 1

### Контакты:

Д.Г. Толкачева

tolkacheva.d@gmail.com

### Contacts:

D.G. Tolkacheva

tolkacheva.d@gmail.com

Поступила 26.10.2020

Принята 13.11.2020

<sup>1</sup> В.Д.С. — В.Д. Соколова.

<sup>2</sup> Д.Г.Т. — Д.Г. Толкачева.

обзоров и статей. Временной диапазон поиска не был ограничен. Отбор публикаций проводился в программе EndNote X9.2. Стратегии поиска в БД PubMed и Embase представлены в приложении 1.

Целевая популяция исследования: взрослые ( $\geq 18$  лет) пациенты с диагнозом АС и недостаточным ответом на стандартную терапию. Допускались пациенты без предшествующего опыта применения ГИБП (бионаивные), так и имеющие непереносимость/неадекватный ответ на терапию иФНО- $\alpha$  (бионенаивные).

Лекарственные препараты (ЛП) интереса: иИЛ-17 (ИКСЕ, НТК, СЕК) и ингибиторы ФНО- $\alpha$  (АДА, ИНФ, ГЛМ, ЦЗП, ЭТЦ); дозировка и режим применения ЛП соответствуют российской инструкции по медицинскому применению (ИМП).

Включались плацебо-контролируемые РКИ или сравнительные исследования рассматриваемых ГИБП между собой.

Основными показателями эффективности были выбраны критерии достижения ответа ASAS<sup>3</sup> [18]:

- ASAS 20: как абсолютное ( $\geq 1$ ), так и относительное ( $\geq 20\%$ ) улучшение по шкале 0–10 как минимум в трех из четырех доменов, оцениваемых пациентом: общая оценка активности заболевания, оценка уровня боли, оценка активности заболевания по индексу BASDAI<sup>4</sup>, оценка функциональной активности по индексу BASFI<sup>5</sup>;

- ASAS 40: как абсолютное ( $\geq 2$ ), так и относительное ( $\geq 40\%$ ) улучшение по шкале 0–10 как минимум в трех из четырех указанных доменов.

Дополнительно были проанализированы доля пациентов, достигших улучшения индекса BASDAI на 50% (BASDAI 50), а также изменения значений BASDAI и BASFI относительно исходного уровня.

При оценке безопасности основным критерием была частота развития нежелательных явлений (НЯ). Дополнительно проанализирована доля пациентов с развитием серьезных НЯ (СНЯ).

В анализ включались РКИ, в которых указанные конечные точки эффективности и безопасности оценивались после 16 недель терапии. В связи с различиями в дизайнах КИ допускалось проведение оценки в период после 12 недель терапии<sup>6</sup>, что характерно для более ранних РКИ ингибиторов ФНО- $\alpha$  (ИНФ).

Результаты проведения не прямых сравнений рассматриваемых препаратов на основе сетевого метаанализа представлены отношениями рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ); дополнительно по каждому исходу представлены результаты ранжирования на основе значений SUCRA.

### Сбор и анализ данных

Сбор данных по характеристикам популяции и исходам отобранных РКИ проводился одним исследователем (В.Д.С.) путем заполнения специально разработанной формы, после чего заполненная форма согласовывалась вторым исследователем (В.В.М.<sup>7</sup>). При наличии в статье раздельного представления результатов по бионаивным

и бионенаивным пациентам извлекались данные по обеим субпопуляциям для возможности проведения последующего подгруппового анализа. В случаях, когда РКИ включало пациентов с рентгенологическим (р-) и нерентгенологическим (нр-) аксСпА, в анализе эффективности использовались результаты пациентов с р-аксСпА. При этом безопасность анализировалась в смешанной популяции, если анализ по подгруппам не был представлен [6].

Методологическое качество отобранных РКИ оценивалось независимо двумя экспертами (В.Д.С. и Д.Г.Т.) на основе инструмента оценки риска систематической ошибки рандомизированных исследований (Risk of Bias, RoB2), рекомендованного Кокрановским сообществом [19]. Согласованность мнения экспертов оценивалась на основе коэффициента Каппа Коэна. Также была проведена оценка риска публикационного смещения по каждому анализируемому исходу на основе воронкообразной диаграммы рассеяния (*funnel plot*).

### Оценка транзитивности и гетерогенности

Перед началом моделирования была выполнена оценка допущения транзитивности, которое подразумевает достаточную схожесть дизайна включенных РКИ и популяций в них для обеспечения однородности генеральной совокупности и корректности последующих выводов на основе интерпретации результатов модели. Оценка проводилась двумя экспертами (Д.Г.Т., В.В.М.).

Для оценки клинической гетерогенности в РКИ были проанализированы демографические показатели и исходные характеристики заболевания, которые могут быть потенциальными модификаторами эффекта: возраст, пол, масса тела, длительность заболевания, предшествующая терапия, исходные значения индексов BASDAI, BASFI, BASMI. Методологическая гетерогенность оценивалась путем сопоставления различных аспектов дизайна между включенными РКИ.

Анализ статистической гетерогенности проводился на основе оценок статистик  $I^2$  и  $Q$ . Для каждой пары препаратов в сети, результаты прямого сравнения которых представлены двумя и более РКИ, была изучена вариативность размера эффекта. При наличии статистической значимости статистики  $\chi^2$  была рассчитана модель случайных эффектов *DerSimonian – Laird* и значение дисперсии между исследованиями ( $\tau^2$ ). Интерпретация значений проводилась на основе методических рекомендаций ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России [20] и рекомендаций Кокрановского сообщества [21].

### Сетевой метаанализ

Моделирование сетевого метаанализа проводилось одним исследователем (В.В.М.). Валидация полученных результатов осуществлялась двумя исследователями (Д.Г.Т., В.Д.С.).

Основной анализ проводился по ЛП интереса. Дополнительно рассматриваемые исходы были проанализированы по классам ЛП: ингибиторы ФНО- $\alpha$  и ингибиторы ИЛ-17.

<sup>3</sup> Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) – международное общество по изучению спондилоартритов

<sup>4</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) – Батовский индекс активности АС, среднее значение вопросов 5 и 6

<sup>5</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) – индекс функциональной активности АС

<sup>6</sup> В соответствии с клиническими рекомендациями, через 12 недель большинство пациентов достигают или не достигают ответа на терапию ГИБП.

<sup>7</sup> В.В.М. – В.В. Младов.

Оценка размеров относительных эффектов рассматриваемых опций терапии по каждому из исходов проводилась на основе апостериорных распределений иерархической байесовской модели, соответствующих равновесному распределению цепи Маркова и определенных путем аппроксимации методом Монте-Карло (Markov Chain Monte Carlo, MCMC). Семплинг проводился по схеме Гиббса (JAGS 4.3.0). Для подгонки модели применялась обобщенная линейная модель с логистической функцией связи и биномиальным распределением ошибок в соответствии с руководством NICE TSD 2 [22], дополнительно были рассчитаны значения ОР. При построении моделей случайных эффектов параметры ( $\mu$ ,  $\sigma^2$ ) априорного распределения дисперсии между исследованиями ( $\tau^2$ ) задавались на основе значений соответствующих эмпирических распределений из статьи [23]. Параметры распределения ответа в группе плацебо (*reference treatment*) были предварительно рассчитаны в отдельной модели (*baseline model*) на схожем с основной моделью наборе групп в соответствии с руководством NICE TSD 5 [24].

Для ранжирования ЛП были дополнительно рассчитаны значения SUCRA<sup>8</sup>, для чего по каждому ЛП в процессе семплирования проводилось построение функции распределения рангов. Подготовка данных для семплера ансамбля MCMC и постобработка данных модели проводились с помощью языка R v.4.0.3 и набора пакетов *tidyverse*.

## Результаты

### Результаты поиска

Дата проведения поиска — 14 июля 2020 г. (обновлен 29 сентября 2020 г.). С помощью стратегий поиска (приложение 1) было выявлено 1967 публикаций (БД PubMed — 420, БД Embase — 833, eLIBRARY.RU — 714). После удаления дубликатов (205 статей) на этапе скрининга 1693 публикации были исключены из дальнейшего анализа по следующим причинам:

- результаты исследований по другой нозологии: псориаз, псориатический артрит, псориатический артрит, нр-аксСпА, ревматоидный артрит (202);
- исследования, не являющиеся РКИ (1149), в том числе сетевые метаанализы, систематические обзоры и фармакоэкономические исследования;
- результаты РКИ, в которых исследовались препараты или режимы применения, не зарегистрированные в РФ (41);
- результаты исследований, в которых не проводилась оценка эффективности и/или безопасности по конечным точкам, обозначенным в протоколе поиска (157), в том числе исследований по фармакокинетике;
- результаты РКИ, в которых оценка эффективности и безопасности проводилась во временной интервал, отличный от обозначенного в протоколе поиска (104);
- результаты РКИ, популяция которых отличалась от популяции, указанной в протоколе поиска (26);
- результаты РКИ, в которых применялся препарат сравнения, не зарегистрированный в РФ, либо РКИ не имело активного препарата сравнения (исследование различных дозировок одного препарата) (14).

Из 69 публикаций, отобранных на скрининге, для двух статей не удалось найти полный текст публикаций; еще 49 были исключены на этапе оценки приемлемости исследований в связи с дублированием результатов одного РКИ, несоответствием исследуемого режима введения препаратов российской ИМП и другим причинам. Среди оставшихся 18 публикаций было дополнительно исключено РКИ COAST-W [12], поскольку популяция в данном РКИ на 100% представлена участниками с предшествующим опытом применения ГИБП<sup>9</sup>.

Таким образом, для количественного и качественного синтеза были отобраны 17 публикаций (16 статей на английском языке и одна — на русском), описывающие результаты 16 РКИ [4–6, 7, 10, 11, 26–36]. Перечень исключенных РКИ с указанием причин представлен в приложении 2. Диаграмма PRISMA с результатами поиска представлена на рисунке 1.

### Характеристика отобранных исследований и целевой популяции

В систематический обзор вошли 15 плацебо-контролируемых РКИ (в т.ч. COAST-V [10, 11] с дополнительным активным компаратором) и одно РКИ со сравнением двух ГИБП [7]. Результаты исследований содержат данные об эффективности и безопасности всех анализируемых ЛП после 12–16 недель терапии и опубликованы в период 2002–2020 гг.

При наличии для исследования опубликованных данных по исходным характеристикам, эффективности и безопасности для нескольких подгрупп в анализ включались данные по бионаивным участникам.

Общая численность популяции в сети метаанализа составила 3090 человек. Среднее число участников в исследовании составило 169 человек: от 43 [31] до 344 [32]. Демографические показатели и исходные характеристики заболевания в отобранных РКИ представлены в приложении 3. Средний возраст участников в РКИ варьировал от 29,6 до 48,0 лет. В отобранных РКИ преобладали мужчины: их доля составила от 63% [34] до 100% [31]. Средняя масса тела участников изменялась от 63 до 84 кг. Средний показатель индекса BASDAI на исходном уровне незначительно различался между РКИ и составил 6,4 балла: от 5,8 [29] до 7,1 [33]. Средние значения по шкалам BASFI и BASMI составили 5,3 (4,3–6,5) и 4,1 (3,0–5,8) соответственно. Практически все участники включенных РКИ ранее применяли НПВП, их средняя доля составила 87%: от 78% [32, 36] до 100% [31]. Высокая вариабельность средних значений между РКИ наблюдалась для длительности заболевания (от 2 [31] до 16 лет [27]) и для доли бионаивных пациентов: в большинстве РКИ<sup>10</sup> их доля составляла 100%, однако в трех РКИ [6, 26, 31] была включена смешанная популяция с долями бионаивных пациентов от 14% до 28%. Данные о ключевых модификаторах эффекта расходятся между отдельными РКИ и метаанализами [37–39], и зачастую длительность заболевания к ним не относят, в т.ч. ввиду противоречия в методике ее оценки. Таким образом, включенные РКИ имеют некоторую клиническую гетерогенность.

<sup>8</sup> Surface under the cumulative ranking (SUCRA) curve — метод ранжирования препаратов на основе значения площади поверхности под кумулятивной кривой распределения каждого препарата по ( $n - 1$ ) возможным рангам. Отражает общий ранг препарата в анализе по конкретному исходу в виде одного числа от 0 до 100%. Более высокое значение SUCRA соответствует более высокому рангу [25].

<sup>9</sup> Дополнительное обоснование представлено в разделе обсуждения полученных результатов.

<sup>10</sup> В MEASURE 2 и MEASURE 4 были включены пациенты как наивные, так и получавшие ранее терапию ГИБП, однако в синтез доказательств была включена только подгруппа наивных по ГИБП пациентов.

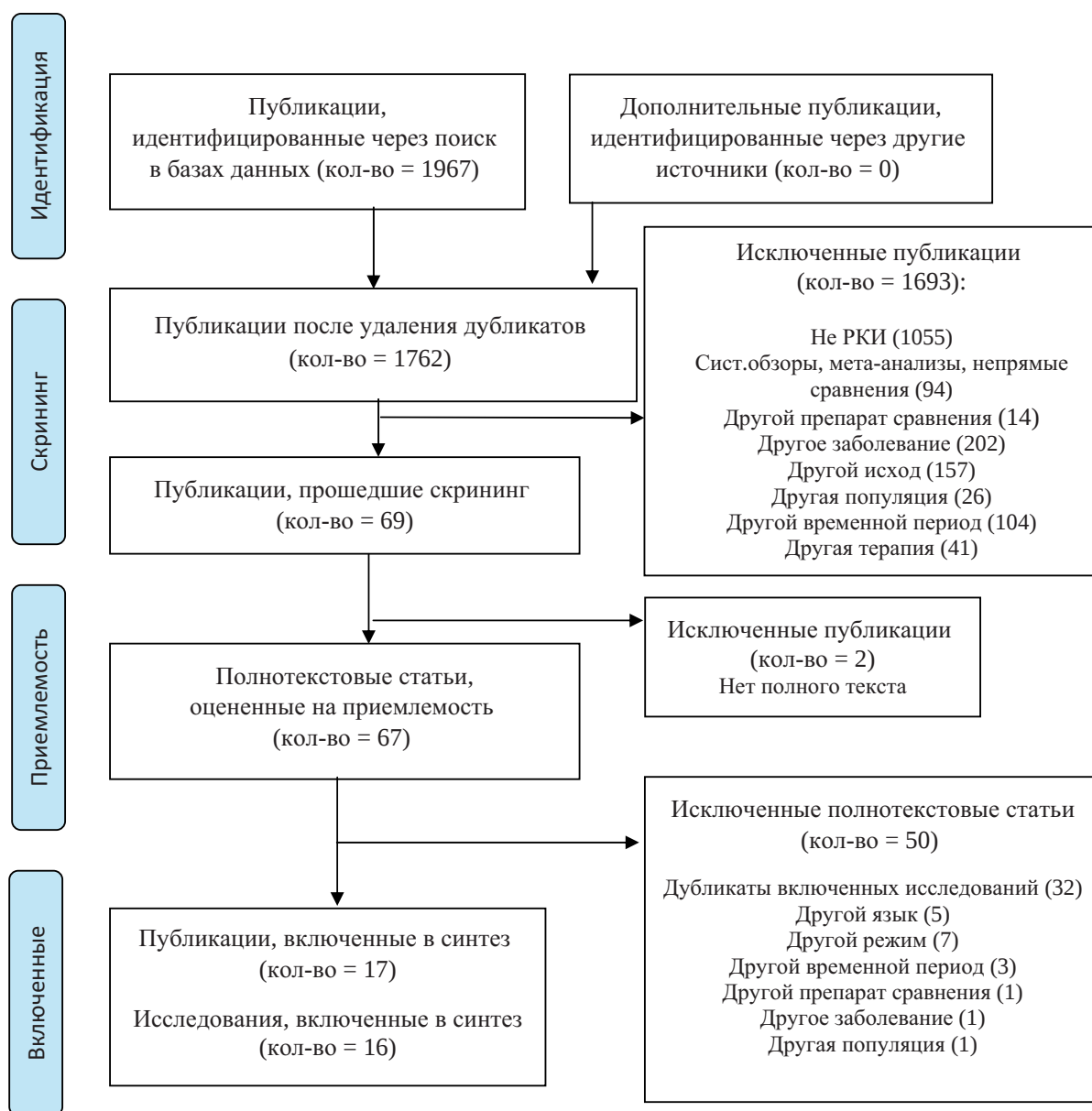


Рис. 1. Диаграмма PRISMA

В рамках систематического обзора не было выявлено значимой методологической гетерогенности в режимах применения, лекарственных формах и дозировках используемых ЛП, методах и временных интервалах (12–16 недель) оценки эффективности и безопасности. Данные РКИ по анализируемым исходам эффективности и безопасности представлены в приложении 4.

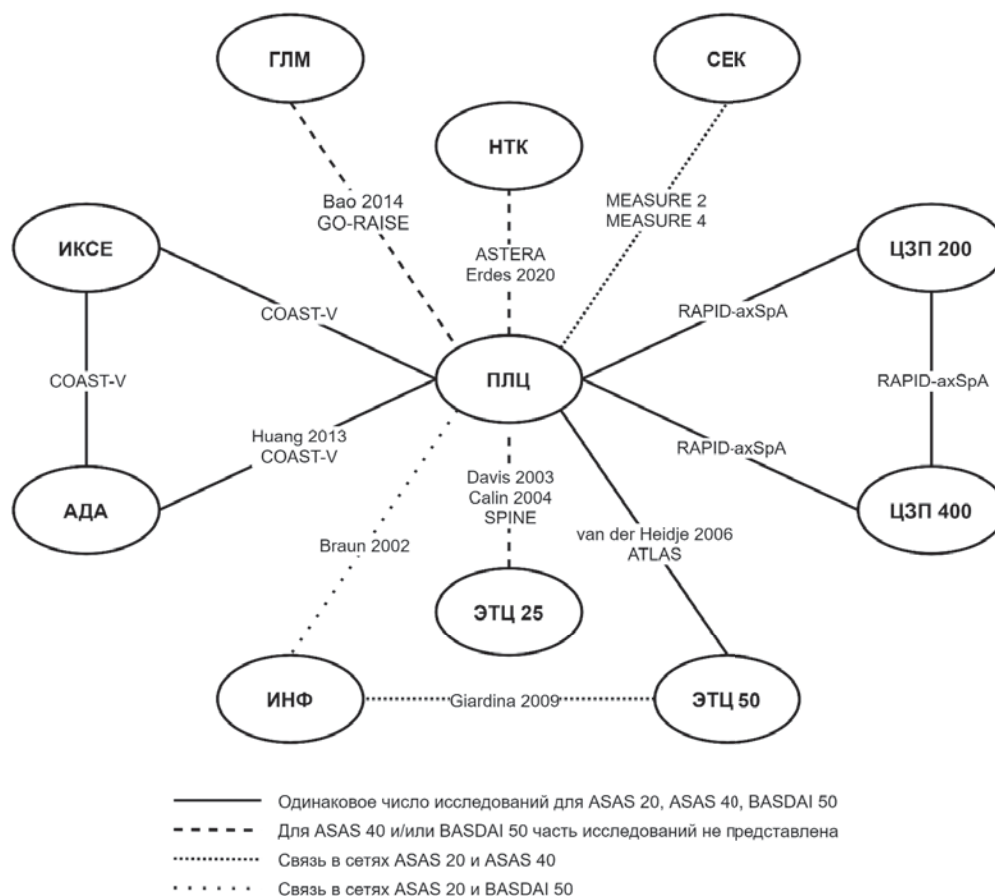
Результаты оценки общего риска систематической ошибки (СО) в соответствии с RoB2 представлены в приложении 5. 3 из 16 РКИ получили низкую оценку риска СО, еще 3 РКИ – высокую. 8 РКИ характеризовались неопределенным общим риском СО, по двум РКИ мнения экспертов разошлись. При определении методологического качества отобранных РКИ уровень согласованности мнения экспертов на основе коэффициента Каппа Козна был отличным или очень хорошим по всем доменам RoB2, кроме 5-го, где часто отсутствовала необходимая для анализа информация в опубликованных результатах РКИ.

Было выявлено наличие некоторого публикационного смещения по критериям эффективности (приложение 6), что следует учесть при интерпретации результатов синтеза.

Результаты оценки статистической гетерогенности представлены в приложении 7. По всем анализируемым исходам плацебо-контролируемые РКИ АДА, ГЛМ, НТК и СЕК характеризуются умеренной и значительной гетерогенностью, в т.ч. статистически значимой для исходов ASAS 20/40 и НЯ, что согласуется с наличием некоторой клинической гетерогенности между РКИ. В связи с этим для всех анализируемых исходов проводились построение и интерпретация моделей сетевого метаанализа со случайными эффектами (*random effects*, RE).

#### Результаты сетевого метаанализа

Сетевой метаанализ по классам ГИБП показал отсутствие статистически значимых различий между классами ингибиторов ИЛ-17 и ингибиторов ФНО- $\alpha$  по всем показателям эффективности и безопасности. Вместе с тем класс



**Рис. 2.** Сетевая диаграмма по критериям эффективности ASAS 20, ASAS 40, BASDAI 50. Здесь и далее: НТК – натализумаб, ИКСЕ – иксекизумаб, СЕК – секукинумаб, АДА – адалимумаб, ИНФ – инфликсимаб, ЦЗП – цертолизумаба пэггол (200 и 400 мг), ЭТЦ – этанерцепт (25 и 50 мг), ПЛЦ – плацебо

ингибиторов ИЛ-17 характеризовался более высоким рангом в соответствии со значением SUCRA. Результаты представлены в приложении 8. Исследование A. R. Giardina и соавт. [7] было исключено при проведении этого анализа, поскольку сравнивает препараты одного класса (ингибиторы ФНО-α).

Схема сетей по критериям эффективности ASAS 20/40 и BASDAI 50 представлена на рисунке 2. Данные по достижению ответа ASAS 20 за анализируемый период 12–16 недель представлены во всех 16 РКИ.

**ASAS 20.** Статистически значимое превосходство над плацебо продемонстрировали все препараты, кроме ЦЗП 200 мг (рис. 3). Парные не прямые сравнения ГИБП показали доминирующее положение НТК, который продемонстрировал статистически значимое превосходство над всеми другими препаратами, рассматриваемыми в анализе: как ингибиторы ИЛ-17, так и ингибиторы ФНО-α. Другие ГИБП имели паритет по критериям достижения ответа на терапию ASAS 20. Наиболее высокие ранги по значениям SUCRA получили НТК (100%) и ИНФ (80%); значения SUCRA для ИКСЕ, ЭТЦ, ГЛМ и АДА очень близки (50–60%) и могут быть отнесены к одному рангу.

**ASAS 40.** В синтез вошли 13 РКИ. Все исследуемые препараты, кроме ЦЗП 200 мг и ЭТЦ 25 мг, продемонстрировали статистически значимое превосходство над плацебо (рис. 4). В классе ингибиторов ИЛ-17 НТК статистически значимо превосходит СЕК и имеет сопоставимую эффективность с ИКСЕ, при этом попарное сравнение ИКСЕ и СЕК не показало статистически значимых различий. НТК также показал преимущество над всеми иФНО-α,

кроме ИНФ и ЭТЦ 50 мг. Вместе с тем внутри класса иФНО-α все ГИБП продемонстрировали сопоставимую эффективность. Ранжирование по значениям SUCRA подтверждает превосходство НТК (97%) в сети доказательств, вторую позицию делят ИНФ и ИКСЕ (70–75%). Опции терапии ЭТЦ 50 мг, АДА, ЦЗП 400 мг и ГЛМ характеризуются значениями SUCRA 50–60% и могут рассматриваться как равные по данному исходу эффективности.

**BASDAI 50.** Число РКИ – 8. СЕК и ГЛМ не вошли в сеть ввиду отсутствия опубликованных данных. Все препараты, кроме ЭТЦ 25 мг, продемонстрировали преимущество над плацебо (рис. 3). НТК статистически значимо превосходит ИКСЕ, АДА и ЭТЦ 25 мг. При сравнении между собой ингибиторы ФНО-α не имели значимых различий по данному показателю. С точки зрения рангов на основе значений SUCRA верхние строчки занимают НТК (94%) и ИНФ (80%); ЭТЦ 50 мг и ЦЗП (200 и 400 мг) характеризуются почти одинаковыми значениями SUCRA (55–56%) и делят третий ранг. Результаты не прямых сравнений по данному исходу представлены в приложении 9.

**BASDAI и BASFI** – изменение относительно исходного уровня. Все ГИБП показали превосходство над плацебо (приложение 9). Большое количество пропусков данных по этим показателям во включенных РКИ привело к недостатку статистической мощности и не позволили построить адекватные модели случайных эффектов, в связи с чем результаты не интерпретировались.

**НЯ.** В анализ безопасности были включены 12 РКИ. ИНФ не вошел в сеть доказательств ввиду отсутствия

|                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       | BASDAI 50             |                        |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| НТК                   | 1,14<br>[0,67 - 2,89] | 1,76<br>[1,02 - 4,67] | 1,57<br>[0,91 - 4,16] | 2,50<br>[1,13 - 9,14] |                       | 2,06<br>[1,21 - 4,72] | 1,58<br>[0,88 - 4,69] |                       |                       | 1,56<br>[0,88 - 4,54] | 5,77<br>[2,61 - 13,80] |
| 1,24<br>[1,01 - 2,46] | ИНФ                   | 1,49<br>[0,67 - 3,98] | 1,33<br>[0,58 - 3,55] | 2,08<br>[0,81 - 7,64] |                       | 1,72<br>[0,82 - 4,06] | 1,34<br>[0,57 - 3,98] |                       |                       | 1,33<br>[0,56 - 3,85] | 4,74<br>[2,11 - 11,73] |
| 1,46<br>[1,07 - 3,35] | 1,14<br>[0,74 - 2,17] | ИКСЕ                  | 0,90<br>[0,38 - 2,07] | 1,39<br>[0,53 - 4,37] |                       | 1,15<br>[0,62 - 2,00] | 0,91<br>[0,36 - 2,32] |                       |                       | 0,90<br>[0,36 - 2,25] | 3,14<br>[1,60 - 6,08]  |
| 1,47<br>[1,07 - 3,38] | 1,15<br>[0,83 - 1,99] | 1,00<br>[0,58 - 1,76] | ЭПЦ 50                | 1,54<br>[0,59 - 5,14] |                       | 1,28<br>[0,60 - 2,66] | 1,01<br>[0,40 - 2,68] |                       |                       | 1,00<br>[0,40 - 2,61] | 3,49<br>[1,71 - 7,31]  |
| 1,51<br>[1,10 - 3,21] | 1,18<br>[0,80 - 2,05] | 1,03<br>[0,62 - 1,62] | 1,03<br>[0,62 - 1,62] | ЭПЦ 25                |                       | 0,83<br>[0,28 - 1,91] | 0,66<br>[0,19 - 1,88] |                       |                       | 0,65<br>[0,19 - 1,83] | 2,22<br>[0,84 - 5,14]  |
| 1,54<br>[1,10 - 3,39] | 1,20<br>[0,80 - 2,17] | 1,04<br>[0,63 - 1,71] | 1,04<br>[0,62 - 1,71] | 1,01<br>[0,68 - 1,56] | ГЛМ                   |                       |                       |                       |                       |                       |                        |
| 1,54<br>[1,11 - 3,25] | 1,20<br>[0,82 - 2,06] | 1,04<br>[0,69 - 1,52] | 1,04<br>[0,64 - 1,62] | 1,01<br>[0,70 - 1,48] | 1,00<br>[0,67 - 1,47] | АДА                   | 0,79<br>[0,36 - 1,88] |                       |                       | 0,78<br>[0,36 - 1,81] | 2,73<br>[1,71 - 4,40]  |
| 1,68<br>[1,10 - 4,83] | 1,31<br>[0,81 - 3,12] | 1,13<br>[0,64 - 2,47] | 1,12<br>[0,64 - 2,47] | 1,10<br>[0,68 - 2,30] | 1,08<br>[0,65 - 2,27] | 1,08<br>[0,68 - 2,22] | ЦЗП 400               |                       |                       | 0,99<br>[0,53 - 1,83] | 3,44<br>[1,54 - 7,78]  |
| 1,92<br>[1,18 - 5,09] | 1,48<br>[0,95 - 3,19] | 1,27<br>[0,77 - 2,48] | 1,27<br>[0,76 - 2,47] | 1,24<br>[0,82 - 2,27] | 1,22<br>[0,78 - 2,25] | 1,22<br>[0,82 - 2,18] | 1,11<br>[0,55 - 2,20] | СЕК                   |                       |                       |                        |
| 1,96<br>[1,16 - 6,21] | 1,51<br>[0,91 - 3,96] | 1,30<br>[0,74 - 3,11] | 1,29<br>[0,73 - 3,12] | 1,26<br>[0,78 - 2,91] | 1,25<br>[0,74 - 2,87] | 1,25<br>[0,78 - 2,80] | 1,14<br>[0,68 - 2,18] | 1,02<br>[0,53 - 2,27] | ЦЗП 200               | 3,48<br>[1,57 - 7,83] |                        |
| 3,34<br>[1,58 - 9,34] | 2,55<br>[1,43 - 5,54] | 2,17<br>[1,31 - 4,17] | 2,16<br>[1,31 - 4,16] | 2,13<br>[1,36 - 3,69] | 2,09<br>[1,33 - 3,66] | 2,11<br>[1,36 - 3,50] | 1,86<br>[1,06 - 3,68] | 1,66<br>[1,11 - 2,85] | 1,61<br>[0,87 - 3,10] | ПЛЦ                   |                        |
| ASAS 20               |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                        |

**Рис. 3.** ОР [95% ДИ] для ASAS 20 (нижний треугольник) и BASDAI 50 (верхний треугольник). ОР>1 соответствует превосходству по эффективности. Статистически значимые различия выделены цветом. Таблица читается слева направо: для ASAS 20 значение в ячейке = ОР препарата по столбцу к препарату по строке, по BASDAI 50 значение в ячейке – ОР препарата по строке к препарату по столбцу. ОР в обратном направлении – (1/ОР) в ячейке

|                        |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       | НЯ                    |  |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| НТК                    |                       | 0,95<br>[0,48 - 1,71] | 1,05<br>[0,52 - 2,22] | 0,84<br>[0,43 - 1,20] | 0,85<br>[0,40 - 1,43] | 0,96<br>[0,50 - 1,59] | 0,82<br>[0,38 - 1,34] | 1,14<br>[0,54 - 2,94] | 0,83<br>[0,41 - 1,21] | 1,06<br>[0,64 - 1,58] |  |
| 1,31<br>[0,78 - 4,59]  | ИНФ                   |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |  |
| 1,43<br>[0,95 - 3,28]  | 1,08<br>[0,36 - 2,52] | ИКСЕ                  | 1,11<br>[0,58 - 2,49] | 0,89<br>[0,51 - 1,24] | 0,90<br>[0,44 - 1,59] | 1,01<br>[0,55 - 1,77] | 0,87<br>[0,42 - 1,49] | 1,21<br>[0,60 - 3,26] | 0,88<br>[0,45 - 1,33] | 1,12<br>[0,70 - 1,76] |  |
| 1,65<br>[1,00 - 4,43]  | 1,21<br>[0,57 - 2,37] | 1,13<br>[0,55 - 2,63] | ЭПЦ 50                | 0,80<br>[0,36 - 1,23] | 0,80<br>[0,34 - 1,44] | 0,91<br>[0,42 - 1,62] | 0,78<br>[0,32 - 1,35] | 1,08<br>[0,47 - 2,90] | 0,78<br>[0,34 - 1,24] | 1,01<br>[0,53 - 1,62] |  |
| 1,77<br>[1,14 - 3,82]  | 1,30<br>[0,46 - 2,96] | 1,21<br>[0,74 - 2,03] | 1,07<br>[0,50 - 2,07] | АДА                   | 1,00<br>[0,65 - 1,74] | 1,14<br>[0,80 - 1,95] | 0,98<br>[0,62 - 1,63] | 1,37<br>[0,82 - 3,74] | 0,99<br>[0,67 - 1,43] | 1,28<br>[1,03 - 1,86] |  |
| 1,82<br>[1,03 - 5,48]  | 1,33<br>[0,44 - 4,05] | 1,25<br>[0,59 - 3,27] | 1,09<br>[0,45 - 2,93] | 1,03<br>[0,51 - 2,46] | ЦЗП 400               | 1,12<br>[0,66 - 2,10] | 0,97<br>[0,61 - 1,47] | 1,35<br>[0,71 - 3,87] | 0,98<br>[0,55 - 1,56] | 1,25<br>[0,83 - 2,12] |  |
| 1,81<br>[1,11 - 4,31]  | 1,33<br>[0,46 - 3,29] | 1,24<br>[0,65 - 2,55] | 1,09<br>[0,49 - 2,31] | 1,02<br>[0,59 - 1,87] | 1,00<br>[0,40 - 2,15] | ГЛМ                   | 0,86<br>[0,45 - 1,42] | 1,19<br>[0,63 - 3,12] | 0,87<br>[0,49 - 1,26] | 1,10<br>[0,77 - 1,63] |  |
| 2,35<br>[1,16 - 7,79]  | 1,69<br>[0,54 - 5,76] | 1,59<br>[0,72 - 4,62] | 1,39<br>[0,57 - 4,12] | 1,30<br>[0,63 - 3,48] | 1,26<br>[0,66 - 2,70] | 1,27<br>[0,58 - 3,50] | ЦЗП 200               | 1,40<br>[0,75 - 4,07] | 1,01<br>[0,59 - 1,63] | 1,30<br>[0,89 - 2,24] |  |
| 2,49<br>[1,17 - 9,01]  | 1,78<br>[0,55 - 6,59] | 1,68<br>[0,73 - 5,37] | 1,46<br>[0,57 - 4,77] | 1,38<br>[0,64 - 4,04] | 1,33<br>[0,47 - 4,37] | 1,34<br>[0,58 - 4,09] | 1,05<br>[0,34 - 3,46] | ЭПЦ 25                | 0,72<br>[0,26 - 1,23] | 0,93<br>[0,40 - 1,61] |  |
| 2,88<br>[1,40 - 8,01]  | 2,05<br>[0,69 - 5,96] | 1,93<br>[0,94 - 4,63] | 1,68<br>[0,74 - 4,14] | 1,58<br>[0,85 - 3,37] | 1,53<br>[0,61 - 3,84] | 1,54<br>[0,77 - 3,45] | 1,21<br>[0,44 - 3,05] | 1,14<br>[0,38 - 3,00] | СЕК                   | 1,30<br>[1,00 - 2,01] |  |
| 5,31<br>[2,40 - 12,78] | 3,69<br>[1,38 - 9,64] | 3,52<br>[1,84 - 7,02] | 3,03<br>[1,53 - 6,36] | 2,89<br>[1,77 - 4,79] | 2,73<br>[1,28 - 5,94] | 2,79<br>[1,63 - 5,07] | 2,14<br>[0,93 - 4,68] | 2,03<br>[0,80 - 4,68] | 1,78<br>[1,00 - 3,25] | ПЛЦ                   |  |
| ASAS 40                |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |  |

**Рис. 4.** ОР [95% ДИ] для ASAS 40 (нижний треугольник, ОР>1 – превосходство по эффективности) и НЯ (верхний треугольник, ОР<1 – более благоприятный профиль безопасности). Статистически значимые различия выделены цветом. Таблица читается слева направо: для ASAS 40 значение в ячейке – ОР препарата по столбцу к препарату по строке, по частоте развития НЯ значение в ячейке – ОР препарата по строке к препарату по столбцу. ОР в обратном направлении – (1/ОР) в ячейке

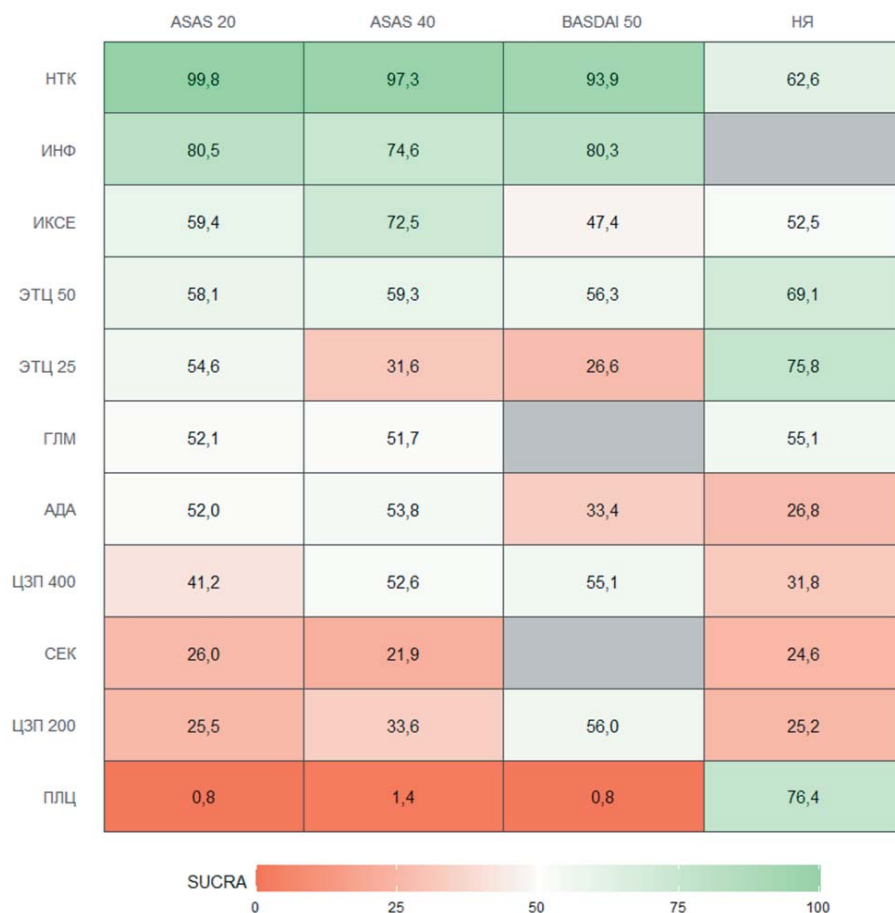


Рис. 5. Тепловая карта на основе значений SUCRA

Примечание: Препараты отсортированы в порядке убывания значения SUCRA по критерию ASAS 20.

опубликованных данных. Все рассматриваемые ГИБП обладают сопоставимым профилем безопасности, однако АДА и СЕК продемонстрировали статистически значимо менее благоприятный профиль по сравнению с плацебо (рис. 4).

**СНЯ.** В сеть метаанализа включены 12<sup>11</sup> РКИ. Все препараты продемонстрировали сопоставимый профиль безопасности по числу СНЯ (приложение 9). В связи с большим количеством РКИ с нулевым числом пациентов, у которых произошло событие, в т. ч. нулевых значений во всех входящих в КИ группах терапии (*sparse data*), массовое применение поправочных коэффициентов исключает возможность адекватной интерпретации результатов модели.

Сводная таблица с тепловой картой на основе значений SUCRA по всем анализируемым исходам эффективности и безопасности, кроме исключенных из интерпретации, представлена на рисунке 5. Совокупные частоты ЛП (*pooled rates*) для этих исходов, полученные по результатам моделирования, представлены в приложении 10. Функции распределения рангов по каждому ЛП представлены в приложении 11.

## Обсуждение

По результатам проведения анализа, класс ингибиторов ИЛ-17 не продемонстрировал статистически значимых различий в эффективности и безопасности по сравнению

с ингибиторами ФНО- $\alpha$ , однако характеризовался более высокими значениями SUCRA.

По совокупности анализируемых исходов, чаще всего лучшие значения показывали ингибиторы ИЛ-17 НТК и ИКСЕ, а также ингибиторы ФНО- $\alpha$  ИНФ и ЭТЦ 50 мг. По двум из трех критериев эффективности препаратам ЭТЦ 25 мг и ЦЗП 200 мг не удалось достичь статистически значимого превосходства над плацебо. Изучение причин показало, что чаще всего это обусловлено всего одним РКИ в сети метаанализа и более низкими, чем у остальных ГИБП в сети, размерами эффекта относительно плацебо (около 20%, в то время как у других ГИБП —  $\geq 30\%$ ). Однако стоит отметить, что ЭТЦ 50 мг и ЦЗП 400 мг характеризуются более высокими значениями размеров эффекта и существенно улучшает позиции этих препаратов в совокупных результатах проведенного метаанализа. Несмотря на отсутствие данных по исходу BASDAI 50, из рисунка 5 видно, что ГЛМ уверенно сохраняет средние позиции при ранжировании ЛП по каждому из анализируемых исходов.

Результаты полученных попарных не прямых сравнений ГИБП по критериям эффективности в целом согласуются с ранее опубликованными сетевыми метаанализами в АС [13, 15, 16]. Однако их нельзя сравнивать напрямую ввиду существенных различий в составе оцениваемых препаратов и режимов их применения: в сетевые метаанализы [15, 16] включены все таргетные препараты,

<sup>11</sup> Исследование [31] было исключено из анализа в соответствии с рекомендациями NICE TSD 2 [22], т. к. в обеих группах частота события составила 0.

зарегистрированные на мировом рынке по показанию АС на момент проведения исследования; в работе Chen С. и соавт. [15] дополнительно рассматриваются препараты, находящиеся в разработке; в исследование R. Wang и соавт. [13] вошли только ингибиторы ФНО- $\alpha$  и их биоаналоги, а результаты представлялись в целом по препаратам, без разделения на включенные дозировки. В данный метаанализ включали исследования ГИБП с дозировками, зарегистрированными в РФ, и в режимах применения в соответствии с российской ИМП. Кроме того, в сетевой метаанализ был включен отечественный препарат НТК, зарегистрированный только в РФ по показанию АС в начале 2020 г.

В опубликованных ранее сетевых метаанализах не сравниваются исходы безопасности, т.к. в РКИ часто не хватает периода последующего наблюдения и размера выборки, чтобы выявить различия между препаратами в этих исходах. Данный метаанализ также показал сопоставимый профиль безопасности между анализируемыми ГИБП за период 12–16 недель терапии.

Стоит отметить, что критерии поиска не ограничивали наличие у пациентов предшествующего опыта терапии ГИБП. Однако половина из включенных РКИ оценивала эффективность и безопасность применения ГИБП только у наивных пациентов с АС. Популяция в нескольких отобранных РКИ была смешанной [6, 26, 31, 33, 34], при этом в MEASURE 2 [34] и MEASURE 4 [33] были представлены результаты для подгрупп бионаивных и бионенаивных в отношении предшествующего опыта применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  пациентов. Только в одном исследовании – COAST-W [12] – популяция на 100% состояла из пациентов, имеющих непереносимость/неадекватный ответ на предшествующую терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$ . На примере ингибиторов ФНО- $\alpha$  доказано, что эффективность каждого последующего ГИБП снижается [40], поэтому такие различия в анализируемой популяции могут оказывать влияние на результаты анализа и приводить к неверным выводам. В связи с невозможностью проведения синтеза отдельно для субпопуляции с неэффективностью предыдущей биологической терапии (ограничен объем РКИ) было принято решение ограничить популяцию для проведения сетевого метаанализа только РКИ с бионаивной и смешанной популяцией. Вместе с тем, дополнительно был проведен анализ чувствительности с включением в сеть доказательств исследования COAST-W [12], который продемонстрировал ухудшение показателей для ИКСЕ при применении у пациентов, ранее леченных ингибиторами ФНО- $\alpha$ , подтвердив таким образом тезис о влиянии линии терапии на эффективность. Результаты анализа чувствительности представлены в приложении 12.

### Ограничения

Популяция пациентов в отобранных РКИ отличалась некоторой клинической гетерогенностью. В сеть метаанализа включались РКИ, оценивающие эффективность и безопасность терапии как у бионаивных, так и бионенаивных пациентов. Кроме того, наблюдалась вариабельность средних значений длительности заболевания между исследованиями: в РКИ НТК [26, 31] длительность заболевания у участников была значительно меньше по сравнению с исследованиями других препаратов, что может быть обусловлено разными подходами к ее определению:

время с момента появления первых симптомов заболевания [41, 42], время с момента постановки врачом диагноза или оба варианта [43]. Как правило, АС редко диагностируется на ранней стадии, и интервал между появлением первых симптомов и постановкой диагноза может составлять в среднем 4–9 лет [41]. Тем не менее, определить первые симптомы АС непросто, т.к. боль в спине не всегда может быть первым симптомом: это заболевание может проявляться энтезитом, поражением периферических суставов или даже внескелетными симптомами, такими как острый передний увеит [44].

Доказательная база эффективности и безопасности для большинства ГИБП в сети метаанализа представлена в основном одним плацебо-контролируемым РКИ. Недостаток опубликованных данных также ограничивал выбор конечных точек по эффективности ГИБП, рассмотренных в данном анализе. В большинстве исследований не сообщалось о динамике отдельных клинических и/или лабораторных маркеров активности заболевания (например, проявления энтезита и дактилита, среднее изменение С-реактивного белка (СРБ)).

Показатели ASAS и BASDAI представляют собой субъективную оценку пациентом своего состояния и не всегда могут полностью отразить статус пациента. Такие исходы, как индекс активности АС (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS), позволяют более объективно оценить состояние пациента и эффективность терапии, поскольку включают объективные признаки воспаления (С-реактивный белок, СРБ; скорость оседания эритроцитов, СОЭ). Однако основной конечной точкой в РКИ остается индекс ASAS 20/40, а оценка индекса ASDAS не всегда присутствует в ранних публикациях (например, по ингибиторам ФНО- $\alpha$ ) и очень редко представлена даже в более поздних статьях по результатам РКИ и ИЛ-17, что не позволяет провести моделирование по данному исходу.

Стоит отметить и отсутствие единого подхода к анализу и репортированию непрерывных показателей эффективности (например, изменение BASDAI и BASFI от исходного уровня), что приводит к частому представлению описательных статистик медианой изменения и квартилями, которое не может служить полноценной альтернативой среднему значению и стандартной ошибке, необходимых для выполнения моделирования по данным показателям. В связи с этим построить адекватные модели по указанным конечным точкам в данном исследовании не удалось.

Несмотря на то, что ИНФ характеризуется высокой эффективностью после 12 недель терапии, многие исследователи отмечают снижение ответа на терапию у некоторых пациентов, в ряде случаев обусловленное выработкой антител к препарату, что в свою очередь может приводить к снижению уровня препарата в крови, а также большому риску инфузионных реакций [45–47]. Так, частота обнаружения антител к препарату на фоне терапии ИНФ составляет 12–44% при ревматоидном артрите [45] и до 29% при АС [47], поэтому интерпретировать результаты попарных не прямых сравнений и достаточно высокую позицию ИНФ при ранжировании во всех анализируемых исходах следует с учетом потенциального ускользания эффекта в долгосрочной перспективе. Аналогичная ситуация наблюдалась у пациентов с активным АС, получающих терапию АДА [48].

Для получения более достоверных сравнений препаратов по эффективности и безопасности существует необходимость оценки более долгосрочных данных, однако в настоящее время это невозможно в связи с очень маленьким количеством РКИ, сравнивающих ГИБП напрямую, а плацебо-контролируемый период в исследованиях ограничен 12–16 неделями по этическим соображениям. Кроме того, в последнее время появилась тенденция к проведению РКИ на смешанной популяции: не только в отношении наличия опыта применения ГИБП, но и в отношении диагноза — нр-аксСпА и р-аксСпА, что также затрудняет сопоставление результатов РКИ.

### Заключение

Данное исследование представляет собой первый систематический обзор литературы и сетевой метаанализ сравнительной клинической эффективности и безопасности применения ГИБП для лечения активного АС в условиях системы здравоохранения РФ.

По результатам сетевого метаанализа ингибитор ИЛ-17 НТК и ИКСЕ, а также ингибитор ФНО- $\alpha$  ИНФ продемонстрировали наиболее высокую эффективность по сравнению с другими ГИБП для лечения активного АС по показателям достижения ответа ASAS 20/40, BASDAI

50. Все включенные в анализ ЛП обладали сопоставимым профилем безопасности по частоте развития НЯ.

В обзоре проанализированы краткосрочные данные РКИ (12–16 недель терапии). В реальной клинической практике решение о выборе терапии основывается на согласованном решении врача и пациента в соответствии с конкретной клинической ситуацией.

Приведенные результаты могут быть полезны для специалистов сферы здравоохранения при принятии решений по выбору оптимальной терапии взрослых пациентов с активным АС.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Автор Т. В. Дубинина оказывает консультативные услуги, получает гонорары за лекторскую деятельность и гранты от компаний AbbVie, BIOCAD, Eli Lilly and Company, MSD (Merck & Co.), Novartis, Pfizer, UCB Pharma. Автор И. З. Гайдукова оказывает консультативные услуги и/или получает гонорар за чтение лекций от компаний AbbVie, BIOCAD, Eli Lilly and Company, MSD (Merck & Co.), Novartis, Pfizer, Sandoz. Авторы В. Д. Соколова, В. В. Младов, Д. Г. Толкачева являются сотрудниками ЗАО «БИОКАД». Статья опубликована при финансовой поддержке ЗАО «БИОКАД».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ. и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–660. [Erdes SF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):657–660 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Ли́ла АМ, Древалёв РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. Современная ревматология. 2018;12(3):112–119. [Lila AM, Dreval RO, Shipitsin VV. Assessment of the organization of medical care and drug provision for rheumatic diseases and the socio-economic burden of these diseases in the Russian Federation. Modern Rheumatology Journal. 2018;12(3):112–119 (In Russ.)].
3. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978–991. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
4. Bao C, Huang F, Khan MA, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Rheumatology (Oxford). 2014;53(9):1654–1663. DOI: 10.1093/rheumatology/keu132
5. Inman RD, Davis Jr JC, Heijde DVD, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis Rheum. 2008;58(11):3402–3412. DOI: 10.1002/art.23969
6. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):39–47.
7. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2010;30:1437–1440. DOI: 10.1007/s00296-009-1157-3
8. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017;390(10089):73–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4
9. Gravallese EM, Schett G. Effects of the IL-23–IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2018;14:631–640. DOI: 10.1038/s41584-018-0091-8
10. Dougados M, Wei JCC, Landewe R, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). Ann Rheum Dis. 2020;79(2):176–185. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216118
11. van der Heijde D, Wei JCC, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10163):2441–2451. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9
12. Deodhar A, Poddubny D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: Sixteen-week results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response to or intolerance of tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheum. 2019;71(4):599–611. DOI: 10.1002/art.40753
13. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in ankylosing spondylitis: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. J Rheumatol. 2018;45(4):481–490. DOI: 10.3899/jrheum.170224
14. Yin Y, Wang M, Liu M. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2020;22:1–11. DOI: 10.1186/s13075-020-02208-w
15. Chen C, Zhang X, Xiao L, et al. Comparative effectiveness of biologic therapy regimens for ankylosing spondylitis: A systematic review and a network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(11):e3060. DOI: 10.1097/MD.0000000000003060
16. Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2020;39:2307–2315. DOI: 10.1007/s10067-020-04970-3

17. Tolkacheva D, Sokolova V, Mladov V. A systematic review and network meta-analysis of comparative efficacy and safety of biologics for radiographic axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis) in the Russian Federation. PROSPERO 2020 CRD42020192389. URL: [https://www.crd.york.ac.uk/prospere/display\\_record.php?ID=CRD42020192389](https://www.crd.york.ac.uk/prospere/display_record.php?ID=CRD42020192389) (Date accessed: 2020).
18. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. Revision 1. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf) (Date accessed: 2020).
19. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898. DOI: 10.1136/bmj.14898
20. Омельяновский ВВ, Авксентьева МВ, Сура МВ, и др. Методические рекомендации по оценке сравнительной эффективности и безопасности лекарственного препарата. 2016. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV, et al. Guidelines for assessing the comparative efficacy and safety of a medicinal product. 2016. (In Russ.)]. URL: <https://rosmedex.ru/hta/recom/> (Date accessed: 2020)
21. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. URL: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org) (Date accessed: 2020)
22. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, et al. NICE DSU Technical support document 2: A generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. URL: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/A-general-linear-modelling-framework-for-pairwise-and-network-meta-analysis-of-randomised-controlled-trials..pdf> (Date accessed: 2020)
23. Turner RM, Jackson B, Wei Y, et al. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2014;34:984–998.
24. Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades AE. NICE DSU Technical support document 5: Evidence synthesis in the baseline natural history model. URL: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD5-Baseline.final-report.08.05.12.pdf> (Date accessed: 2020)
25. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Systematic reviews*. 2017;6(1):1–5. DOI: 10.1186/s13643-017-0473-z
26. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрдес ШФ, и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):376–386. [Mazurov VI, Gaydukova IZ, Erdes S, et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):376–386 (In Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-376-386
27. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9313):1187–1193. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08215-6
28. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1594–1600. DOI: 10.1136/ard.2004.020875
29. Davis Jr JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3230–3236. DOI: 10.1002/art.11325
30. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: Results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):799–804. DOI: 10.1136/ard.2010.139261
31. Erdes S, Nasonov E, Kunder E, et al. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):27–34.
32. Huang F, Gu J, Zhu P, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: Results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):587–594. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202533
33. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, et al. Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in ankylosing spondylitis: 104-week results from MEASURE 4 study. *Rheumatology and Therapy*. 2018;5(2):447–462. DOI: 10.1007/s40744-018-0123-5
34. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: Results from the MEASURE 2 study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):571–592. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210023
35. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2136–2146. DOI: 10.1002/art.21913
36. 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;65(12):1572–1577. DOI: 10.1136/ard.2006.056747
37. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, et al. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD open*. 2015;1(1):1–11. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000017
38. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor- $\alpha$  blocking therapy in ankylosing spondylitis: A prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R94. DOI: 10.1186/ar3369
39. Davis JC, van der Heijde DM, Dougados M, et al. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1751–1754.
40. Emperiale V, Sánchez-Piedra C, Bohórquez C, et al. FRI0389 Effectiveness of biologic therapy on disease activity in ankylosing spondylitis: A BIOBADASER III observational study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:879–880.
41. van der Linden SM, Valkenburg HA, De Jongh BM, et al. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984;27(3):241–249. DOI: 10.1002/art.1780270301
42. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, et al. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol*. 2002;29(6):1236–1243.
43. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E. A comparative study of the usefulness of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index and the Dougados Functional Index in the assessment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999;26(4):961–965.
44. Davis JC, Dougados M, Braun J, et al. Definition of disease duration in ankylosing spondylitis: reassessing the concept. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1518–1520. DOI: 10.1136/ard.2005.044834
45. Ikawa EN, de Carvalho JF, Silva CAA, et al. Immunogenicity of anti-TNF- $\alpha$  agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(2–3):82–89.

46. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1955–1960.
47. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1252–1254.
48. Kneepkens EL, Wei JC, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):396–401. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204185

## СПИСОК ПРИЛОЖЕНИЙ

- |                                                              |                                                               |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Приложение 1. Стратегии поиска                               | Приложение 7. Результаты оценки статистической гетерогенности |
| Приложение 2. Перечень исключенных исследований              | Приложение 8. Результаты анализа по классам препаратов        |
| Приложение 3. Характеристики популяции                       | Приложение 9. Парные не прямые сравнения препаратов           |
| Приложение 4. Данные по эффективности и безопасности         | Приложение 10. Совокупные частоты препаратов                  |
| Приложение 5. Результаты оценки риска систематической ошибки | Приложение 11. Функции распределения рангов по препаратам     |
| Приложение 6. Результаты оценки публикационного смещения     | Приложение 12. Результаты анализа чувствительности            |

Скачать текст Приложения: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-6-suppl>

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

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

Соколова В.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7335-4852>

Младов В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6835-5578>

Толкачева Д.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>

# IgA антитела к CD74, генетические полиморфизмы и воспалительная активность при анкилозирующем спондилите

В.И. Мазуров<sup>1</sup>, И.З. Гайдукова<sup>1</sup>, Е.А. Василенко<sup>1</sup>, С.В. Лапин<sup>2</sup>, И.В. Холопова<sup>2</sup>, М.А. Королев<sup>3</sup>, А.М. Дадалова<sup>1</sup>, А.Л. Маслянский<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

<sup>3</sup>НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» 630060, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

IgA антитела к CD74 (анти-CD74) могут быть перспективным маркером для диагностики, оценки активности и прогноза при анкилозирующем спондилите.

**Цель исследования** — оценить концентрацию IgA анти-CD74 у пациентов с анкилозирующим спондилитом, а также ее связь с активностью заболевания и носительством ряда генетических однонуклеотидных полиморфизмов.

**Материалы и методы.** У 48 пациентов с достоверным диагнозом анкилозирующий спондилит в возрасте от 18 до 69 лет, получавших лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), оценивалась активность заболевания (по индексам ASDAS-CPB, BASDAI и уровню С-реактивного белка), определялась концентрация IgA анти-CD74 в сыворотке крови; изучались полиморфизмы генов IL-17A197 а/г, IL-17F7 гистидин (His)/аргинин (Arg), IL-17F11139 с/г, ФНОα-863, ФНОα-308, ФНОα-238, IL-1B-31, IL-4-590, IL-6-174, IL-10-1082, IL-10-592, VEGF-2578, VEGF-936, MMP2-1306, MMP3-5A6A, MMP9-1562, HLA-B27.

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил 45,1±14,2 года (мужчины составили 72,9%, псориаз выявлен у 10,4%, воспалительные заболевания кишечника — у 2,1% больных). BASDAI составлял в среднем 2,99±0,28, ASDAS-CPB — 2,29±0,16, CPB — 6,5±1,65 мг/л, анти-CD74 — 18,6±1,73 Ед/мл (у 72,9% пациентов >12 Ед/мл). При выполнении факторного анализа обнаружена связь повышения уровня IgA анти-CD74 сыворотки крови с индексами активности ASDAS-CPB и BASDAI, повышения уровня CPB с наличием генотипа IL-17A гетерозиготного по аллелю AA (r=0,965), не выявлена взаимосвязь CPB с индексом активности BASDAI. Носительство аллеля IL-17F-11139 CC ассоциировалось с наличием псориаза (r=0,870). Большинство (93,8%) пациентов с анкилозирующим спондилитом были носителями гомозиготного аллеля гистидина IL-17F7 (his/his) и аллеля ФНО238 (GG).

**Заключение.** Повышение уровня IgA анти-CD74, выявленное у 72,9% пациентов с анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы ФНО-α и НПВП, связано с показателями активности анкилозирующего спондилита и с носительством гомозиготного аллеля гистидина IL-17F7 (his/his), выявленного в 93,8% случаев. Носительство аллелей ФНО-238 GG; ФНО-863 CC; HLA-B27; ФНО-308 GG; IL-4-590 CC; IL-6-174 CG; MMP9-1562 CC; MMP9-1562 CC; VEGF-936 CC не было связано с повышением концентрации IgA анти-CD74. Повышение уровня CPB ассоциировалось с носительством IL-17A-197 AA (r=0,965), выявленным у 29,2% пациентов, но не было связано с показателями клинической активности анкилозирующего спондилита у пациентов, получающих ингибиторы ФНО-α и НПВП.

**Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, анти-CD74, интерлейкин-17  
**Для цитирования:** Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Василенко Е.А., Лапин С.В., Холопова И.В., Королев М.А., Дадалова А.М., Маслянский А.Л. IgA антитела к CD74, генетические полиморфизмы и воспалительная активность при анкилозирующем спондилите. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):658–662.

## ANTI-CD74 IGA ANTIBODIES, GENETIC POLYMORPHISMS AND INFLAMMATORY ACTIVITY IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Vadim I. Mazurov<sup>1</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>1</sup>, Elizaveta A. Vasilenko<sup>1</sup>, Sergey V. Lapin<sup>2</sup>, Irina V. Kholopova<sup>2</sup>, Maxim A. Korolev<sup>3</sup>, Anna M. Dadalova<sup>1</sup>, Alexey L. Maslyansky<sup>4</sup>

IgA anti-CD74 can be a promising marker for diagnosis, assessment of activity and prognosis for ankylosing spondylitis.

**The aim of the study** was to determine the level of IgA anti-CD74 in patients with ankylosing spondylitis and to evaluate its relationships with ankylosing spondylitis activity and carriership of genetic alleles.

**Materials and methods.** In 48 patients with a reliable diagnosis of ankylosing spondylitis, aged 18 to 69 years were measured the ASDASCrp, BASDAI, level of highly sensitive C-reactive protein, concentration of IgA anti-CD74. The polymorphisms of the genes interleukin (IL)-17A197 а/г, IL-17F7 histidine (His) / arginine (Arg), IL-17F11139 с/г, TNF-α-863, TNFα-308, TNFα-238, IL-1B-31, IL- 4-590, IL-6-174, IL-10-1082, IL-10-592, vascular endothelial growth factor (VEGF)-2578, VEGF-936, matrix metalloproteinase (MMP)2-1306, MMP3-5A6A, MMP9-1562, HLA-B27 were evaluated in their relationships with AS activity and IgA anti-CD74 levels.

**Results.** The mean age of patients was 45.1±14.2 years, male — 72.9%, psoriasis — 10.4%, IBD — 2.1%, BASDAI — 2.99±0.28, ASDAS — 2.29±0.16, CRP — 6.5±1.65 mg/L, IgA anti-CD74 — 18.6±1.73 U/mL (72.9% of the patients with >12 U/mL). The relationship between an increase in concentration of IgA anti-CD74 and ASDASCrp, BASDAI activity indices, between an increase in the level of CRP and the presence of the IL-17A genotype heterozygous for the AA allele (r=0.965) was determined. CRP did not demonstrate the relationship with the BASDAI. An association of IL-17F-11139 CC and the presence of psoriasis (r=0.870) was established. 93.8% of patients

with ankylosing spondylitis were carriers of the homozygous histidine allele IL-17F7 (his/his) and the TNF238 allele (GG).

**Conclusions.** The increase in anti-CD74 IgA level was found in 72.9% of patients with ankylosing spondylitis receiving inhibitors of TNF- $\alpha$  and NSAIDs and associated with clinical and laboratory indicators of ankylosing spondylitis activity and with carriage of the homozygous histidine allele IL-17F7 (his/his) detected in 93.8% of patients. Carriage of TNF-238 GG; TNF-863 CC; HLA-B27; TNF-308 GG; IL-4-590 CC; IL-6-174 CG; MMP9-1562 CC; MMP9-1562 CC; VEGF-936 CC alleles was not associated with an increase in concentration of IgA anti-CD74. CRP demonstrated an association with IL-17A-197 AA ( $r=0.965$ ) detected in 29.2% of patients with no correlation with the clinical ankylosing spondylitis activity in patients receiving treatment with iTNF- $\alpha$  and NSAIDs.

**Keywords:** axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, anti-CD74, IL-17

**For reference:** Mazurov VI, Gaydukova IZ, Vasilenko EA, Lapin SV, Kholopova IV, Korolev MA, Dadalova AM, Maslyansky AL. Anti-CD74 IgA antibodies, genetic polymorphisms and inflammatory activity in ankylosing spondylitis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):658–662 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-658-662

Согласно определению экспертной группы по изучению спондилоартритов (СПА) при ООО Ассоциация ревматологов России, СПА — это группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [1]. Можно предположить, что клинические, рентгенологические и лабораторные особенности СПА являются проявлениями единых процессов, отражающих воспаление у лиц с генетической предрасположенностью к этой патологии. Клиническое многообразие СПА затрудняет раннюю диагностику заболеваний этой группы и объективную оценку их активности, определяя субъективность применяемых в настоящее время подходов [2, 3]. Это обуславливает необходимость поиска новых специфичных и чувствительных объективных маркеров для диагностики и мониторинга активности СПА, включая анкилозирующий спондилит (АС). В настоящее время HLA-B27 является единственным валидированным генетическим маркером, доступным к применению с диагностической целью при АС в широкой клинической практике [4]. В то же время предполагается, что при СПА имеет место нарушение нормальной сборки и функционирования ряда белков, в том числе зависимых от активности CD74 (HLA class II histocompatibility antigen gamma chain), которая участвует в предотвращении преждевременного связывания «артритогенных» пептидов [4]. Внеклеточная часть CD74 имеет два разных домена — тироглобулин типа I и пептид инвариантной цепи, ассоциированный с классом II (CLIP) [5]. По данным экспериментальных исследований, связывание антител с CD74 может привести к активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells), участвующего в регуляции клеток иммунной системы [6]. Кроме того, CD74 является рецептором для фактора ингибции макрофагов, концентрация которого в сыворотках пациентов с АС выше, чем в контроле [7]. Таким образом, концентрация антител к CD74 (анти-CD74) может быть независимым диагностическим маркером АС [8].

**Цель исследования** — оценить концентрацию IgA анти-CD74 у пациентов с АС, а также ее связь с активностью заболевания и носительством ряда генетических однонуклеотидных полиморфизмов.

### Материалы и методы

В исследование включены 48 пациентов с АС, соответствующих критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) 2009 г. (у всех был достоверный рентгенологический сакроилиит) [3]. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, получали ингибиторы ФНО- $\alpha$  и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Активность АС оценивали по индексам ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [9, 10] и концентрации С-реактивного белка сыворотки крови (СРБ). (нормальным считался уровень менее 1,0 мг/л). Функциональный статус оценивали по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

У всех пациентов определялся уровень IgA анти-CD74 (согласно инструкции фирмы изготовителя), нормальными считались значения  $<12$  Ед/мл).

**Генетическое типирование.** У всех пациентов было проведено исследование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism) генов, отвечающих за синтез ИЛ, цитокинов и хемокинов, активно участвующих в патогенезе СПА: ИЛ-17A-197, ИЛ-17F7 His/Arg, ИЛ-17F-11139 c/g, ФНО-863, ФНО-308, ФНО-238, ИЛ-1B-31, ИЛ-4-590, ИЛ-6-174, ИЛ-10-1082, ИЛ-10-592, VEGF-2578, VEGF-936, MMP2-1306, MMP3-5A6A, MMP9-1562, HLA-B27.

**Этические аспекты исследования.** Пациенты, включенные в исследование, подписывали форму информированного согласия на участие в нем. Все данные собирали и анализировали после присвоения пациенту рандомизационного номера, не позволяющего идентифицировать пациента как личность. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya street, 41

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8

<sup>3</sup>Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630060, Russian Federation, Novosibirsk, Timakova str., 2  
<sup>4</sup>Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2

**Контакты:** Гайдукова Инна Зурабиевна, [ubp1976@list.ru](mailto:ubp1976@list.ru)

**Contacts:** Inna Gaydukova, [ubp1976@list.ru](mailto:ubp1976@list.ru)

**Поступила** 26.10.2020,  
**Принята** 13.11.2020

**Статистическая обработка** данных проводилась при помощи пакета прикладных статистических программ R версии 3.4.1 (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for statistical Computing, Вена, Австрия) с графическим интерфейсом пользователя jamovi и пакетов jmv (Ravi Selker, Jonathon Love and Damian Dropmann (2018). Jmv: The 'jamovi' Analyses. Версия 0.9.5.0). Применяли традиционные методы описательной статистики. Для сравнения качественных переменных использовали точный тест Фишера. Для количественных — t-тест или тест Уилкоксона — Манна — Уитни, в зависимости от нормальности распределения (проверка проводилась при помощи теста Шапиро — Уилка). Для выявления корреляции между параметрами использовался многофакторный анализ с ротацией 'varimax' и вычислением факторной нагрузки®.

## Результаты

Клиническая и лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Установлено, что у пациентов с АС увеличение концентрации IgA анти-CD74 не связано с возрастом и полом пациентов ( $p \geq 0,05$ ). Длительность заболевания (17,12±8,9 года) была выше у пациентов с IgA анти-CD74, чем без антител (7,16±5,13 года) ( $p < 0,01$ ).

У всех 48 пациентов было проведено генетическое типирование по 17 аллелям генов, которые могли участвовать в патогенезе АС (табл. 2).

Уровень IgA анти-CD74 коррелировал с индексами ASDAS-CPB и BASDAI. При условии наличия различных генотипов ИЛ-17F факторные нагрузки имели большую чувствительность (табл. 3).

Данные факторного анализа были подтверждены при помощи корреляционного анализа. Уровень IgA анти-CD74 в группе пациентов с положительными результатами определения этих антител коррелировал с индексами активности заболевания BASDAI и ASDAS-CPB, корреляция со значением индекса BASFI отсутствовала (табл. 4).

Связь между концентрацией IgA анти-CD74 и индексами активности АС (ASDAS-CPB и BASDAI) без учета данных генетических полиморфизмов представлена на рисунке.

**Таблица 1.** Характеристика больных с АС ( $n=48$ )

| Показатель                                    | Значение  |
|-----------------------------------------------|-----------|
| Возраст, лет, $M \pm SD$                      | 45,1±14,2 |
| Мужчины, $n$ (%)                              | 35 (72,9) |
| Рентгенологический сакроилиит, %              | 100       |
| Длительность симптомов АС, лет, $M \pm SD$    | 12,5±1,36 |
| Псориаз, $n$ (%)                              | 5 (10,4)  |
| Воспалительное заболевание кишечника, $n$ (%) | 1 (2,1)   |
| Увеит, $n$ (%)                                | 9 (18,8)  |
| HLA-B27, $n$ (%)                              | 36 (75,0) |
| С-реактивный белок (мг/л), $M \pm SD$         | 6,5±1,65  |
| Повышение уровня С-реактивного белка (%)      | 89,4      |
| ASDAS-CPB, $M \pm SD$                         | 2,29±0,16 |
| BASDAI, $M \pm SD$                            | 2,99±0,28 |
| BASFI, $M \pm SD$                             | 2,02±0,28 |
| IgA анти-CD74, Ед/мл, $M \pm SD$              | 18,6±1,73 |
| IgA анти-CD74 >12 Ед/мл, $n$ (%)              | 35 (72,9) |

Согласно многофакторному анализу с ротацией 'varimax' факторная нагрузка (R) для концентрации CPB составила 0,760 и была взаимосвязана только с индексом активности ASDAS-CPB ( $r=0,530$ ), что закономерно (CPB используется при вычислении индекса), но не с клиническим индексом активности BASDAI. В то же время концентрация IgA анти-CD74 была связана и с BASDAI, и с ASDAS-CPB, и с индексом функционального статуса BASFI, независимо от уровня CPB и других факторов.

Концентрация CPB существенно не различалась у пациентов без IgA анти-CD74 (4,38±5,56 мг/л) и с IgA анти-CD74 (9,45±23,84 мг/л) ( $p \geq 0,05$ ). CPB был повышен у 2 из 13 (15%) пациентов без анти-CD74 и у 11 из 35 (31%) пациентов с IgA анти-CD74.

При проведении факторного анализа были выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем CPB и носительством различных аллелей ИЛ-17A. Наибольшая мощность отмечалась при наличии гетерозиготности гена ИЛ-17 по аллелю AA. Полученные данные свидетельствуют о наличии прямой связи между носительством его гомозиготного аллеля AA и уровнем CPB ( $r=0,965$ ) и обратной

**Таблица 2.** Результаты генетического типирования пациентов с АС ( $n=48$ )

| Показатель         | $n$ (%)          | Показатель          | $n$ (%)          | Показатель          | $n$ (%)          |
|--------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|
| ИЛ-17A-197 AA      | 14 (29,2)        | ИЛ-17F7 His/His     | 45 (93,8)        | ИЛ-17F-11139 CC     | 22 (45,8)        |
| ИЛ-17A-197 AG      | 18 (37,5)        | ИЛ-17F7 His/Arg     | 2 (4,2)          | ИЛ-17F-11139 CG     | 26 (54,2)        |
| ИЛ-17A-197 GG      | 16 (33,3)        | ИЛ-17F7 Arg/Arg     | 1 (2,1)          | <b>HLA-B27</b>      | <b>36 (75,0)</b> |
| ФНО-863 CA         | 6 (12,5)         | ФНО-308 GA          | 8 (16,7)         | ФНО-238 GA          | 3 (6,3)          |
| <b>ФНО-863 CC</b>  | <b>42 (87,5)</b> | <b>ФНО-308 GG</b>   | <b>40 (83,3)</b> | <b>ФНО-238 GG</b>   | <b>45 (93,8)</b> |
| ИЛ-1B-31 CC        | 8 (16,7)         | ИЛ-4-590 CC         | 34 (70,8)        | ИЛ-6-174 CC         | 9 (18,8)         |
| ИЛ-1B-31 TC        | 20 (41,7)        | ИЛ-4-590 CT         | 9 (18,8)         | <b>ИЛ-6-174 CG</b>  | <b>32 (66,7)</b> |
| ИЛ-1B-31 TT        | 20 (41,7)        | ИЛ-4-590 TT         | 5 (10,4)         | ИЛ-6-174 GG         | 7 (14,6)         |
| ИЛ-10-1082 AA      | 13 (27,1)        | ИЛ-10-592 AA        | 13 (27,1)        | <b>MMP2-1306 CC</b> | <b>27 (56,3)</b> |
| ИЛ-10-1082 GA      | 20 (41,7)        | ИЛ-10-592 GA        | 20 (41,7)        | MMP2-1306 CT        | 17 (37,5)        |
| ИЛ-10-1082 GG      | 15 (31,3)        | ИЛ-10-592 GG        | 15 (31,3)        | MMP2-1306 TT        | 4 (8,3)          |
| VEGF-2578 AA       | 8 (16,7)         | <b>MMP9-1562 CC</b> | <b>39 (81,3)</b> | MMP3-5A6A 55        | 9 (18,8)         |
| VEGF-2578 AC       | 27 (56,3)        | MMP9-1562 CT        | 8 (16,7)         | MMP3-5A6A 56        | 20 (41,7)        |
| VEGF-2578 CC       | 13 (27,1)        | MMP9-1562 TT        | 1 (2,1)          | MMP3-5A6A 66        | 19 (39,6)        |
| <b>VEGF-936 CC</b> | <b>34 (70,8)</b> | <b>MMP9-1562 CC</b> | <b>39 (81,3)</b> |                     |                  |
| VEGF-936 CT        | 14 (29,2)        | MMP9-1562 CT        | 8 (16,7)         |                     |                  |

**Таблица 3.** Характеристика мощности для выявленных взаимосвязей между концентрацией IgA анти-CD74 и индексами активности АС

| Показатель       | Факторная нагрузка ® |          |          |
|------------------|----------------------|----------|----------|
| Фактор           | Фактор 1             | Фактор 2 | Фактор 3 |
| IgA анти-CD74    | 0,525                | 0,925    | 0,667    |
| BASDAI           | 0,734                | 0,816    | 0,842    |
| ASDAS-CPБ        | 0,657                | 0,576    | 0,857    |
| BASFI            | 0,545                |          | 0,820    |
| ИЛ-17 F7 His/His | -0,421               |          |          |
| ИЛ-17F7 His/Arg  | 0,631                | 0,544    |          |

Примечание: при выполнении факторного анализа использовалась ротация по varimax.

**Таблица 4.** Корреляционные взаимосвязи показателей активности и функционального статуса с уровнем IgA анти-CD74

| Параметр                                      | CPБ            | BASDAI         | ASDAS-CPБ      | BASFI          |
|-----------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Число пар XY                                  | 32             | 33             | 33             | 33             |
| Коэффициент корреляции Спирмена               | 0,1099         | <b>0,3757</b>  | <b>0,3742</b>  | 0,2109         |
| 95% доверительный интервал                    | -0,2584÷0,4504 | 0,02654–0,6432 | 0,02480–0,6422 | -0,1532÷0,5245 |
| p (двусторонний)                              | 0,5492         | <b>0,0312</b>  | <b>0,0319</b>  | 0,2388         |
| Наличие значимой корреляции ( $\alpha=0.05$ ) | нет            | да             | да             | нет            |

взаимосвязи при наличии гетерозиготы AG ( $r=-0,478$ ) или гомозиготы GG ( $r=-0,493$ ).

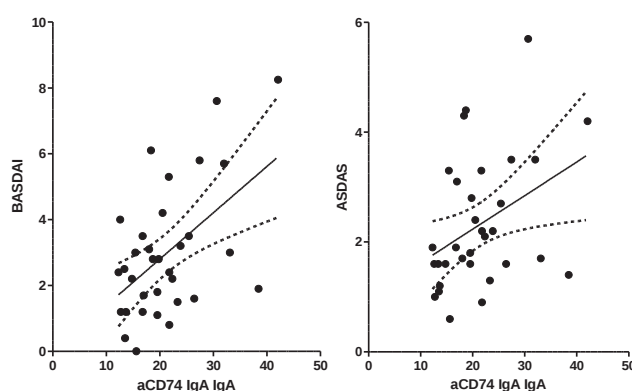
Носительство определенных аллелей ИЛ-17F было связано с развитием псориаза. Гомозиготы ИЛ-17F по аллелю CC продемонстрировали положительную связь с наличием псориагических высыпаний ( $r=0,87$ ), в отличие от гетерозигот CG, которые не встречались у пациентов с псориазом ( $r=-0,87$ ).

### Обсуждение

В наших предыдущих исследованиях было показано, что у больных СПА выявляется повышение уровня IgA анти-CD74 [11], причем при нерентгенологическом аксиальном СПА (нр-аксСПА) в большей степени, чем при АС. Эти данные позволяют предположить, что определение IgA анти-CD74 может использоваться в диагностике нр-аксСПА, что согласуется с данными ряда авторов [12–16]. В то же время по данным других авторов увеличения концентрации анти-CD74 у пациентов АС с небольшой продолжительностью хронической воспалительной боли в спине не наблюдалось [17]. Противоречивость результатов может быть связана с различиями анализируемых групп пациентов. Полученные в рамках настоящей работы данные о наличии взаимосвязи носительства некоторых аллелей ИЛ-17A с повышением уровня анти-CD74 и CPБ с учетом малого размера изучаемой выборки следует считать предварительными и следует учесть в будущих контролируемых исследованиях. Представляют интерес исследования, направленные на изучение связи между гиперпродукцией IgA анти-CD74 и выраженностью локального воспаления в аксиальном скелете (по данным магнитно-резонансной томографии), а также оценка эффективности ингибиторов ИЛ-17A.

### Выводы:

1. Повышение уровня IgA анти-CD74 наблюдалось у 73,9% пациентов с АС, получающих ингибиторы ФНО- $\alpha$  и НПВП.
2. Уровень IgA анти-CD74 связан с клиническими показателями активности АС и с носительством

**Рис.** Корреляция уровня IgA анти-CD74 с индексами активности заболевания BASDAI и ASDAS-CPБ

гомозиготного аллеля гистидина ИЛ-17F7 (his/his), выявленного у 93,8% пациентов. Носительство других часто встречающихся аллелей (ФНО-238 GG, ФНО-863 CC, HLA-B27, ФНО-308 GG, ИЛ-4-590 CC, ИЛ-6-174 CC; MMP9-1562 CC; MMP9-1562 CC; VEGF-936 CC) с повышением концентрации IgA анти-CD74 не ассоциируется.

3. Уровень CPБ не связан с концентрацией IgA анти-CD74.

4. Повышение уровня CPБ ассоциируется с носительством полиморфизма ИЛ-17A-197 AA, выявленного у 93,8% пациентов, но не связано с показателями клинической активности АС у пациентов, получающих ингибиторы ФНО- $\alpha$  и НПВП.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Эрдес Ш, Бадокин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–660. [Erdes S, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, et al. On the terminology of spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):657–660 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Эрдес Ш, Ребров АП, Дубинина ТВ, и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84–88. [Erdes S, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: Modern terminology and definitions. Terapevticheskii arkhiv. 2019;91(5):84–88 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000208
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé 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;68(6):777–783. DOI: 10.1136/ard.2009.108233
4. Maksymowych WP. Biomarkers for diagnosis of axial spondyloarthritis, disease activity, prognosis, and prediction of response to therapy. Front Immunol. 2019;10:305. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00305
5. Baraliakos X, Baerlecken N, Witte T, Heldmann F, Braun J. High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1079–1082. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202177
6. Starlets D, Gore Y, Binsky I, et al. Cell-surface CD74 initiates a signaling cascade leading to cell proliferation and survival. Blood. 2006;107(12):4807–4816. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4334
7. Ranganathan V, Ciccio F, Zeng F, et al. Macrophage migration inhibitory factor induces inflammation and predicts spinal progression in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheumatol. 2017;69(9):1796–1806. DOI: 10.1002/art.40175
8. Liu Y, Liao X, Shi G. Autoantibodies in spondyloarthritis, focusing on anti-CD74 antibodies. Front Immunol. 2019;10:5. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00005
9. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol. 1994;21(12):2286–2291.
10. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009;68(1):18–24. DOI: 10.1136/ard.2008.094870
11. Кузнецова ДА, Лапин СВ, Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Маслянский АЛ. Клинико-диагностическая значимость аутоантител к CD74 при аксиальных спондилоартритах. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(5):297–301. [Kuznecova DA, Lapin SV, Gaydukova IZ, Rebrov AP, Maslynskiy AL. Clinical and diagnostic significance of autoantibodies to CD74 with axial spondylitis. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostic. 2018;63(5):297–301 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-297-301
12. Baerlecken NT, Nothdorff S, Stummvoll GH, et al. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1211–1214. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202208
13. Riechers E, Baerlecken N, Baraliakos X, et al. Sensitivity and specificity of autoantibodies against CD74 in nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(5):729–735. DOI: 10.1002/art.40777
14. Abdelaziz MM, Gamal RM, Ismail NM, Lafy RA, Hetta HF. Diagnostic value of anti-CD74 antibodies in early and late axial spondyloarthritis and its relationship to disease activity. Rheumatology. Published online July 24, 2020. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa292
15. De Craemer AS, Witte T, Deroo L, et al. FRI0312 anti-CD74 IgA antibodies are most sensitive and specific to identify young male axial spondyloarthritis patients. Ann Rheum Dis. 2020;79:746–747.
16. Ziade NR, Mallak I, Merheb G, Ghorra P, Baerlecken N, Witte T, et al. Added Value of anti-CD74 autoantibodies in axial spondyloarthritis in a population with low HLA-B27 prevalence. Front Immunol. 2019;10:574. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00574
17. de Winter JJ, van de Sande MG, Baerlecken N, et al. Anti-CD74 antibodies have no diagnostic value in early axial spondyloarthritis: data from the spondyloarthritis caught early (SPACE) cohort. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):38. DOI: 10.1186/s13075-018-1535-x

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

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

Василенко Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2153-5429>

Лапин С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Холопова И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9520-453X>

Королев М.А. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Дадалова А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-2916>

Маслянский А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

# Результаты исследования эффективности и безопасности немедицинского переключения с оригинального препарата ритуксимаб на биоаналог у пациентов с ревматоидным артритом (исследование АМБИРА)

М.А. Королев, Ю.Б. Убшаева, Н.Е. Банщикова, Е.А. Летягина, А.А. Муллагалиев

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» 630060, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630060, Russian Federation, Novosibirsk, Timakova str., 2

**Контакты:** Банщикова Надежда Евгеньевна, nadib1990@mail.ru

**Contacts:** Nadezhda Banshchikova, nadib1990@mail.ru

**Поступила** 03.09.2020,  
**Принята** 13.11.2020

Широкое внедрение в клиническую практику биоаналогов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно увеличило доступность данного вида терапии ревматических заболеваний. В то же время, наряду с экономической целесообразностью, определяющими принципами при назначении любого ГИБП должны быть эффективность и безопасность терапии.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®, производство ЗАО «БИОКАД», Россия) у пациентов с ревматоидным артритом при немедицинском переключении с оригинального препарата (Мабтера®, производство «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария).

**Материалы и методы.** В исследование включено 40 больных с подтвержденным диагнозом ревматоидный артрит, получивших не менее одного курса оригинального препарата ритуксимаба Мабтера® в дозе 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели 6 месяцев назад и более и нуждающихся в продолжении лечения ритуксимабом. По немедицинским причинам пациенты переключены на биоаналог Ацеллбия®, терапия которым продолжена в аналогичной дозе в течение года на фоне терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. На 12-й, 24-й неделях и через год после переключения проведена оценка выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, уровня острофазовых маркеров воспаления, иммунологических маркеров, индекса DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, функционального индекса HAQ, а также безопасности терапии.

**Результаты.** Все данные представлены в виде медианы соответствующего показателя. Через 12 недель от введения биоаналога ритуксимаба отмечено значимое снижение ЧБС и ЧПС. Их медианы уменьшились с 9,5 до 6,0 ( $p < 0,01$ ) и с 2,0 до 1,0 ( $p < 0,01$ ) соответственно. Достигнутый эффект сохранялся на 24-й неделе и через год. Отмечалась также аналогичная динамика интенсивности боли по ВАШ. Статистически значимо по сравнению с исходными показателями снижались индекс DAS28-СОЭ – с 4,38 до 3,55 через 24 недели и до 3,49 через год ( $p < 0,01$ ) и DAS28-СРБ – с 3,91 до 3,15 и 3,03 соответственно ( $p < 0,01$ ). Уровень иммунологических маркеров нарастал или оставался неизменным в течение первых месяцев наблюдения после переключения, но в дальнейшем значимо снижался по сравнению с исходными значениями. Так, через год уровень ревматоидного фактора уменьшался с 45,0 до 23,0 Ед/мл ( $p < 0,01$ ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду – с 88,0 до 50,5 Ед/мл ( $p < 0,01$ ), индекс HAQ – с 1,00 до 0,75 ( $p < 0,01$ ). После переключения на препарат Ацеллбия® профиль безопасности был сопоставим с оригинальным препаратом, тяжелые инфузионные реакции не наблюдались.

**Заключение.** Исследование показало, что немедицинское переключение с оригинального препарата Мабтера® на биоаналог Ацеллбия® не оказало существенного влияния на эффективность и безопасность терапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, биоаналог, ритуксимаб

**Для цитирования:** Королев МА, Убшаева ЮБ, Банщикова НЕ, Летягина ЕА, Муллагалиев АА. Результаты исследования эффективности и безопасности немедицинского переключения с оригинального препарата ритуксимаб на биоаналог у пациентов с ревматоидным артритом (исследование АМБИРА). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):663–672.

## THE RESULTS OF INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF NON-MEDICAL SWITCHING FROM THE ORIGINAL RITUXIMAB TO ITS BIOSIMILAR IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS (AMBIRA STUDY)

Maxim A. Korolev, Yuliya B. Ubshaeva, Nadezhda Y. Banshchikova, Elena.A. Letyagina, Arsen A. Mullagaliev

Wide usage of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) biosimilars in clinical practice has greatly increased the availability of biologic therapy for rheumatic patients. Nevertheless, not only economic expediency but efficacy and safety are the key principals of any treatment including biologic DMARDs.

**Objective.** To investigate the efficacy and safety of switching from the original rituximab (MabThera®, “F. Hoffmann-La Roche Ltd.”, Switzerland) to its biosimilar (Acellbia®, “BIOCAD”, Russia) by non-medical reasons in rheumatoid arthritis patients.

**Subjects and methods.** 40 rheumatoid arthritis patients on basic therapy who had taken at least one course of original rituximab (MabThera®) 1000 mg twice in 2 weeks more than 6 months ago were included. They were switched to equal-dose biosimilar (Acellbia®) by non-medical reasons and were observed throughout the year. At 12, 24 weeks and one year after switching dynamics of the next parameters were evaluated: pain level according to visual analogue

scale (VAS), tender joint count (TJC), swollen joint count (SJC), acute inflammatory and immunological markers, disease activity score (DAS28) calculated using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) or C-reactive protein (DAS28-CRP), health assessment questionnaire (HAQ) index and safety profile.

**Results.** All the data are presented as median of indicator in the moment of measurement after switching therapy (*Me*period). In 12-week period TJC [*Me*<sub>0</sub>=9.50, *Me*<sub>12</sub>=6.0,  $p<0.01$ ) and SJC (*Me*<sub>0</sub>=2.0, *Me*<sub>12</sub>=1.0,  $p<0.01$ ) were decreased with positive dynamics on the 24 and 48 weeks. Also, similar results were observed in the VAS pain level. DAS28 showed significant decreasing during observation: *Me*<sub>0</sub>=4.38, *Me*<sub>24</sub>=3.55, *Me*<sub>year</sub>=3.49,  $p<0.01$  for DAS28-ESR; and *Me*<sub>0</sub>=3.91, *Me*<sub>24</sub>=3.15, *Me*<sub>year</sub>=3.03,  $p<0.01$  for DAS28-CRP. Immunological markers were increased or stable during the first months after switching, but then they were significantly decreased: *Me*<sub>0</sub>=45.0 U/ml, *Me*<sub>year</sub>=23.0 U/ml,  $p<0.01$  for rheumatoid factor; and *Me*<sub>0</sub>=88.0 U/ml, *Me*<sub>year</sub>=50.5 U/ml,  $p<0.01$  for anti-cyclic citrullinated peptide. HAQ index was stabilized during 1 year: *Me*<sub>0</sub>=1.00, *Me*<sub>year</sub>=0.75,  $p<0.01$ . Severe infusion reactions on Acellbia® were not observed, safety profile was similar to MabThera®.

**Conclusion.** Our investigation revealed that non-medical switching from original rituximab (MabThera®, “F. Hoffmann-La Roche Ltd.”, Switzerland) to its biosimilar (Acellbia®, “BIOCAD”, Russia) has no significant influence on the therapy efficacy and safety.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, biosimilar, rituximab

**For citation:** Korolev MA, Ubshaeva YB, Bانشchikova NY, Letyagina EA, Mullagaliev AA. . The results of investigating the efficacy and safety of non-medical switching from the original rituximab to its biosimilar in rheumatoid arthritis patients (AMBIRA study). *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):663–672 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-663-672

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание [1]. Патогенез РА характеризуется процессом синтеза иммунокомпетентными клетками широкого спектра аутоантител (включая ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и др.), обладающих способностью индуцировать поражение суставов и других органов-мишеней. Одновременно с этими процессами В-клетки вызывают активацию Т-клеток и разбалансировку цитокиновой и прочих регуляторных систем, что приводит к гиперпродукции провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов [2]. Основными провоспалительными цитокинами, участвующими в развитии РА являются фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и др. [3]. В конце 1990-х годов начался процесс внедрения в практику таргетных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а в 2006 г. для терапии РА был одобрен ритуксимаб (РТМ) — оригинальный ГИБП (ОБП) Мабтера® («Ф. Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария). РТМ относится к группе химерных моноклональных антител и представляет собой генно-инженерный иммуноглобулин, содержащий как человеческий, так и мышинный белок [2]. Препарат специфически соединяется с молекулой CD20 — трансмембранным белком, находящимся на поверхности В-лимфоцитов, тем самым оказывает на В-лимфоциты ряд эффектов, вызывающих их гибель. Среди этих эффектов выделяют антителозависимую клеточную цитотоксичность, связанную с активацией комплемента, и стимуляцию апоптоза В-клеток. В результате происходит деплеция В-лимфоцитов. Поскольку CD20 отсутствует на стволовых клетках и других предшественниках В-лимфоцитов, а также на плазматических клетках, выраженного угнетения костного мозга и нарушения продукции нормальных антител не происходит [4].

В ревматологии РТМ зарегистрирован для лечения активного РА взрослых в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а также для терапии тяжелых форм активного гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита в комбинации с глюкокортикоидами. РТМ представлен во всех международных и национальных клинических рекомендациях по терапии РА [5–7]. РТМ имеет преимущество при лечении РА у пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе, при сочетании РА с синдромом Шегрена или синдромом Фелти. По некоторым данным, из зарегистрированных для лечения РА ГИБП РТМ имеет самый низкий риск активации латентного туберкулеза [8, 9].

Биоаналог — это ГИБП, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с ОБП, выпускаемый в аналогичной лекарственной форме [6].

Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR), при разработке рекомендаций по лечению ревматических заболеваний не делает различий между утвержденными биоаналогами (БА) и ОБП. Активно внедряя в клиническую практику БА, системы здравоохранения могут существенно сэкономить, в первую очередь на прямых медицинских затратах, и перенаправить ресурсы на другие важные задачи [10].

Особое внимание экспертов обращено на проблему немедицинского переключения с ОБП на БА, которое можно в широком смысле определить как изменение проводимой пациенту терапии на альтернативную по причинам, не связанным с неэффективностью или плохой переносимостью терапии пациентом, без участия лечащего врача [11].

Наиболее часто немедицинские переключения терапии связаны с переводом на более удобную для приема пациента лекарственную форму или попыткой снизить затраты на лекарственные средства. В большинстве европейских стран выбор ГИБП определяется врачом, который учитывает возможные последствия замены препаратов, исходя из индивидуальных особенностей пациента, течения заболевания, характеристик ГИБП и медицинской истории предшествующей лекарственной терапии. Позиция большинства европейских ревматологических ассоциаций, в том числе Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», в отношении применения БА сходна и направлена на исключение возможности необоснованных переключений и автоматических замен, в первую очередь у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии заболевания или с устойчивым клиническим эффектом. В то же время в Российской Федерации, согласно действующему законодательству, закупка лекарственных препаратов для государственных нужд осуществляется в ходе процедуры электронных торгов по международному непатентованному наименованию, при этом роль врача в процессе принятия решения минимизирована. Признание воспроизведенного препарата взаимозаменяемым по отношению к ОБП в ходе регистрационных процедур фактически приводит к автоматической замене препарата по результатам электронного аукциона, поэтому в России подход к экстраполяции показаний и взаимозаменяемости препаратов должен быть, как минимум, не менее обоснованным и ответственным, чем в других странах мира.

Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся БА препарата Мабтера® (производство «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). В 2016 г. было завершено международное сравнительное клиническое исследование препаратов Ацеллбия® и Мабтера® у пациентов с активным РА (BIOIRA), которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность [12, 13], что послужило основой для регистрации препарата для терапии РА [14].

Увеличение доступности инновационной терапии ревматических заболеваний является одной из приоритетных задач здравоохранения во всех странах мира, вместе с тем применение БА ГИБП должно базироваться на доказанной эквивалентности в отношении эффективности и безопасности, а риск переключения с ОБП на его БА продолжает оставаться предметом интенсивных исследований и накопления информации с использованием опыта реальной клинической практики и данных национальных регистров.

Нами было инициировано открытое наблюдательное исследование – АМБИРА (акроним от Ацеллбия Мабтера БИоаналоги у больных Ревматоидным Артритом).

## Цель

Исследование эффективности и безопасности БА РТМ (Ацеллбия®, производство ЗАО «БИОКАД», Россия) у пациентов с РА при немедицинском переключении с ОБП (Мабтера®, производство «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария).

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе ревматологического отделения клиники Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом 24.12.2017 г. В исследование включены подписавшие информированное согласие больные в возрасте от 18 лет с диагнозом РА (соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов – ACR, 1987 г. или ACR/EULAR, 2010 г.) [15]. Данное исследование носило неинтервенционный наблюдательный характер.

Основной критерий включения – получение пациентом не менее 6 месяцев назад как минимум одного курса оригинального препарата РТМ (Мабтера®) в дозе 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели. Переключение с препарата Мабтера® на Ацеллбия® проводилось в связи с замещением в закупках оригинального РТМ на одобренный БА и не было обусловлено непереносимостью или неэффективностью предыдущей терапии.

Критерии исключения: IV функциональный класс заболевания; наличие других воспалительных заболеваний суставов, отличных от РА; сопутствующие тяжелые состояния основных систем организма; терапия другими находящимися на этапе изучения лекарственными препаратами; вакцинация живыми вирусными или бактериальными вакцинами; инфекция протезированного сустава в анамнезе; наличие серьезной инфекции; положительный результат серологических исследований на ВИЧ, гепатит В или активный гепатит С; наличие злокачественного

новообразования; аллергические реакции на РТМ или его компоненты; беременность или кормление грудью, которые не позволяли продолжать терапию ГИБП, могли сказаться на безопасности участия.

Пациенты получали медицинскую помощь, включая препарат РТМ в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению РА. Смена оригинального РТМ на БА не влияла на использование синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Пациенты продолжали получать метотрексат в дозе 10–25 мг/нед или лефлуномид 20 мг/сут. По потребности принимали нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды внутрь в стабильной дозе <10 мг/сут.

Общая продолжительность исследования составила 1 год, включая непосредственно визиты для введения БА РТМ (Ацеллбия®) и визиты наблюдения. До включения в исследование всем пациентам выполнялся скрининг на латентный туберкулез и вирусные гепатиты. При отсутствии противопоказаний пациенты включались в исследование, проводилась инфузия препарата Ацеллбия® в дозе 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели; повторный курс, согласно инструкции к препарату, выполнялся через 24 недели.

В исследование было включено 40 больных РА в возрасте от 25 до 77 лет, медиана возраста – 53 года, продолжительности заболевания – 7 лет. Исходная медиана DAS28-СОЭ – 4,38; DAS28-СРБ – 3,9. В ряде случаев сохранение активности РА было обусловлено малой продолжительностью терапии оригинальным РТМ, в других случаях – удлинением сроков после последнего введения препарата Мабтера® более 6 месяцев. Медиана количества курсов терапии ОБП Мабтера® до назначения БА Ацеллбия® составила 3 (табл. 1).

На 12-й, 24-й неделе и через 1 год от начала терапии препаратом Ацеллбия® определялось число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, индекс HAQ, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ),

**Таблица 1.** Характеристика больных (n=40), Ме [Q1; Q3]

| Показатель                                                                      | Значение            |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Возраст, лет                                                                    | 53,0 [40,0; 61,25]  |
| Возраст начала болезни, лет                                                     | 41,5 [28,0; 52,75]  |
| Длительность РА, лет                                                            | 7,0 [5,0; 11,25]    |
| Число болезненных суставов (из 68)                                              | 9,5 [5,75; 15,0]    |
| Число припухших суставов (из 66)                                                | 2,0 [0,0; 4,0]      |
| Оценка боли пациентом по ВАШ, см                                                | 4,0 [3,0; 5,0]      |
| Оценка активности болезни пациентом по ВАШ, см                                  | 4,0 [3,0; 5,0]      |
| Оценка активности болезни врачом по ВАШ, см                                     | 3,0 [2,0; 4,0]      |
| DAS28-СОЭ                                                                       | 4,38 [3,62; 5,05]   |
| DAS28-СРБ                                                                       | 3,9 [3,23; 4,57]    |
| СОЭ по Вестергрену (мм/ч)                                                       | 15,0 [8,0; 28,5]    |
| С-реактивный белок (мг/л)                                                       | 4,06 [1,88; 12,63]  |
| HAQ                                                                             | 1,0 [0,81; 1,41]    |
| Ревматоидный фактор (Ед/мл)                                                     | 45,0 [16,0; 85,68]  |
| АЦЦП (Ед/мл)                                                                    | 88,0 [35,3; 218,05] |
| Количество курсов оригинального РТМ (Мабтера®) до назначения БА РТМ (Ацеллбия®) | 3,0 [2,0; 5,0]      |

**Примечание:** РА – ревматоидный артрит, ВАШ – визуально-аналоговая шкала, DAS28 – индекс активности заболевания при ревматоидном артрите (Disease Activity Score), СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, HAQ – опросник состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire), АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РТМ – ритуксимаб, БА – биоаналог.

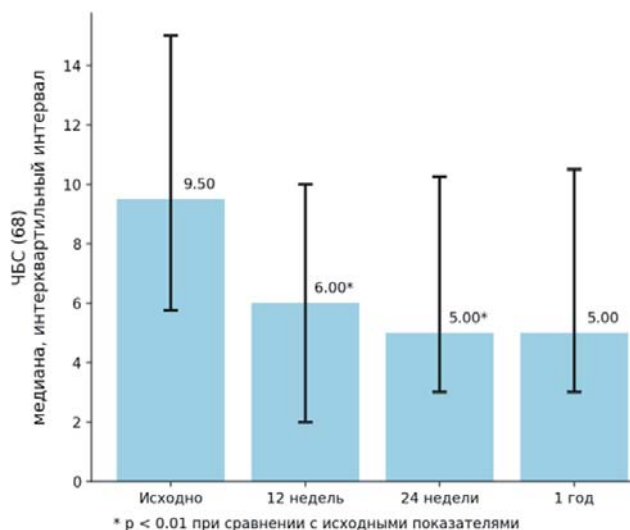


Рис. 1. Динамика суставного счета

Примечание: ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов.

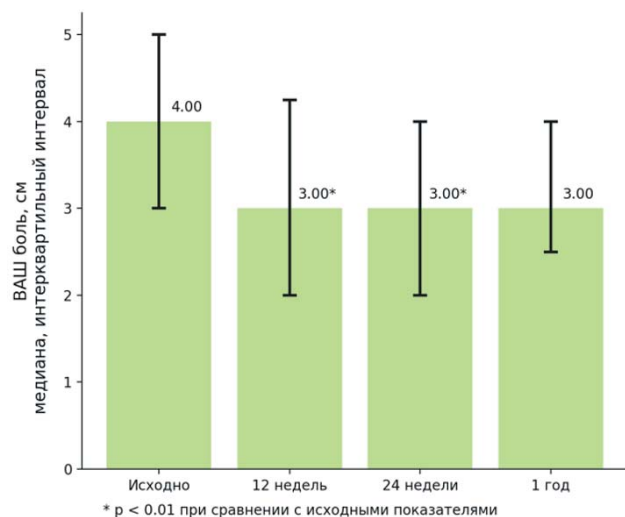
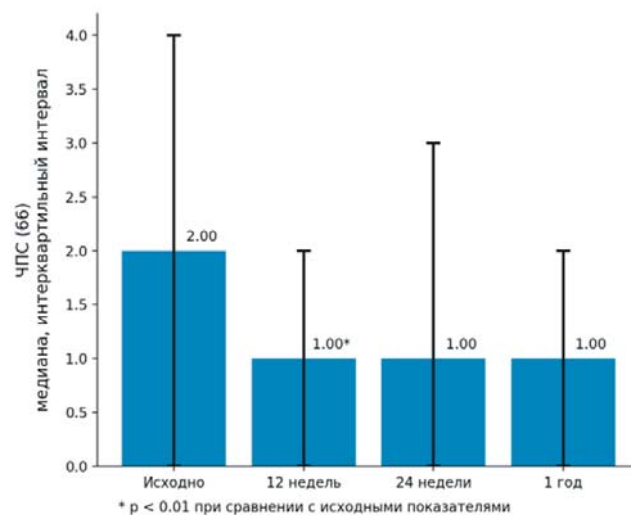


Рис. 2. Динамика боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)

СОЭ по Вестергрену, уровень СРБ, ревматоидный фактор и АЦПП. Для оценки эффективности терапии использовались индексы DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ. Регистрировалась частота и тяжесть неблагоприятных реакций.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью библиотек NumPy, Pandas, SciPy, Matplotlib и Seaborn для языка Python. Описание данных представлено в виде медианы, первого и третьего квартилей. Сравнение парных измерений производилось при помощи непараметрического критерия Уилкоксона [15].

## Результаты

### Эффективность

Через 12 недель после введения БА РТМ (Ацеллбия®) наблюдалось значимое снижение суставного счета. Медиана ЧБС уменьшилась с 9,50 до 6,0 ( $p < 0,01$ ), ЧПС – с 2,0 до 1,0 ( $p < 0,01$ ). Достигнутое улучшение сохранялось на 24-й неделе и через год (рис. 1).

Медиана интенсивности боли по ВАШ снизилась к 12-й неделе с 4,0 до 3,0 см ( $p < 0,01$ ), после чего она не

менялась, но отмечалось снижение верхней границы интерквартильного интервала (рис. 2).

Следует отметить отсутствие припухлости суставов (ЧПС 0) у ряда пациентов как изначально, так и в динамике при сохранении боли и болезненности. Данный факт можно объяснить значительной длительностью заболевания и формированием необратимых изменений суставов, способствующих сохранению болевого синдрома даже у пациентов, длительно получающих ГИБП и достигших ремиссии заболевания.

Анализ динамики лабораторных показателей активности воспаления не показал значимого их изменения в течение года наблюдения по отношению к исходному уровню. Однако, несмотря на малую величину изменения медианы СОЭ по Вестергрену (с 15,0 до 10,0 мм/ч) и уровня СРБ (с 4,06 до 2,64 мг/л), отмечалось выраженное снижение верхних границ интерквартильного интервала (рис. 3).

После введения препарата Ацеллбия® отмечалось статистически значимое снижение индекса DAS28 по сравнению с исходными показателями. Через год медиана DAS28-СОЭ снизилась с 4,38 до 3,49 ( $p < 0,01$ ), DAS28-СРБ – с 3,91 до 3,03 ( $p < 0,01$ ) (рис. 4).

В клинической практике наблюдается динамичное снижение активности РА и развитие ремиссии при последовательных курсах лечения оригинальным препаратом РТМ. Данная тенденция прослеживалась и в нашем исследовании при использовании БА РТМ. Тепловая карта динамики DAS28-СРБ визуализирует изменения распределения значений индекса во времени среди пациентов (рис. 5). Границы верхней части распределения, соответствующие пациентам с наибольшей активностью заболевания, плавно снижались до значений, соответствующих умеренной активности, что позволяет говорить об эффективности терапии. Средняя часть распределения, исходно соответствовавшая пациентам с умеренной активностью заболевания, показала менее выраженное, но стабильное снижение индекса от начальной до конечной точки наблюдения в сторону минимальной активности. Нижняя часть распределения, характеризующая группы пациентов с минимальным уровнем активности РА или ремиссией, несмотря на первоначальное снижение индекса, демонстрирует возврат в сторону исходных показателей индекса

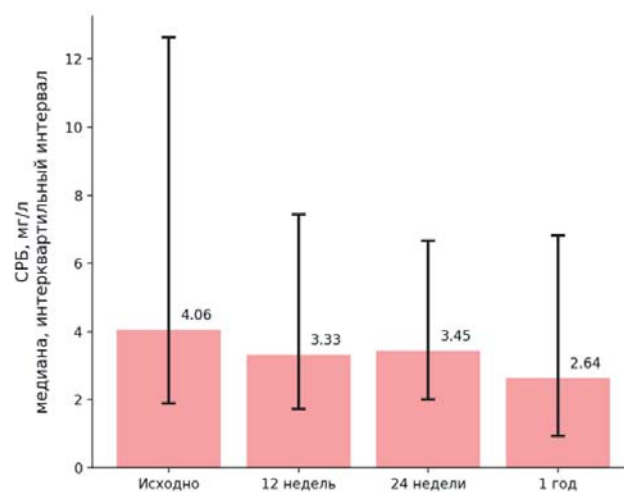
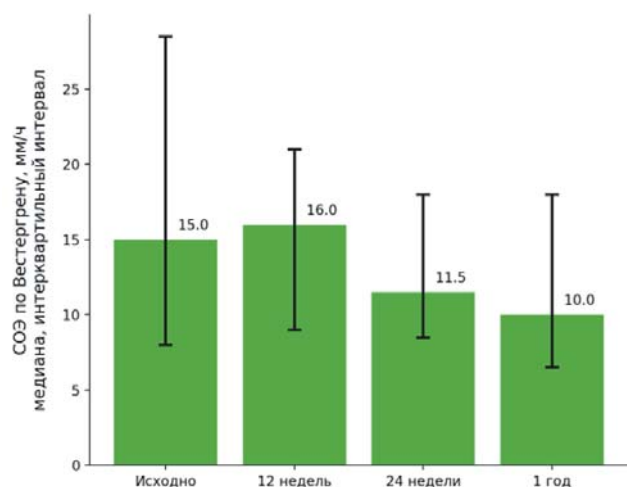


Рис. 3. Динамика лабораторных маркеров воспаления

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.

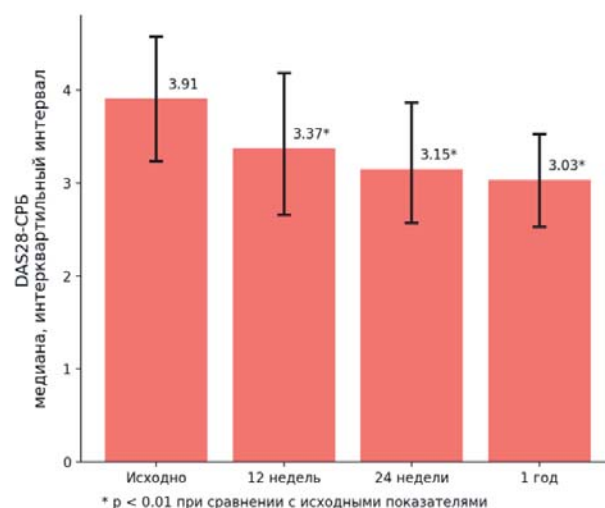
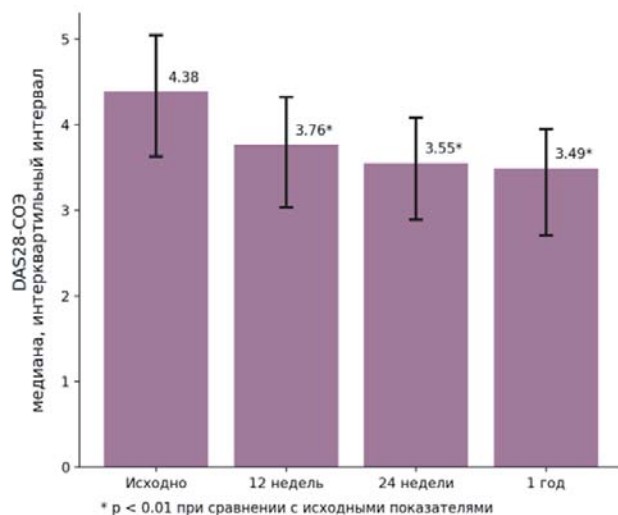


Рис. 4. Динамика индексов активности DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ

DAS28-СРБ к окончанию 1-го года наблюдения, т. е. закономерное сохранение эффекта терапии.

Иммунологическое исследование показало нарастание к 12-й неделе наблюдения медианы уровня АЦЦП с 88 до 172 Ед/мл, за которым последовало ее снижение к окончанию исследования до 50,5 Ед/мл ( $p < 0,01$ ). Медиана концентрации РФ составляла исходно 45,0 Ед/мл и к 12-й неделе наблюдения существенно не изменилась (44,5 Ед/мл), но к окончанию исследования снизилась до 23,0 Ед/мл ( $p < 0,01$ ) (рис. 6).

Наблюдалась положительная динамика функционального статуса пациентов со снижением медианы НАQ с 1,00 до 0,75 ( $p < 0,01$ ) (рис. 7).

Таким образом, после немедицинского переключения с ОБП РТМ (Мабтера®) на БА РТМ (Ацеллбия®) в ходе динамического наблюдения в исследуемой группе ни по одному показателю не отмечено нарастания активности воспаления.

Наши результаты сопоставимы с данными, полученными в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) BIORA [11], в котором оценивалась эффективность применения БА Ацеллбия®. В обеих работах отмечалось снижение индекса DAS28-СОЭ и лабораторных маркеров воспаления (рис. 8, 9).

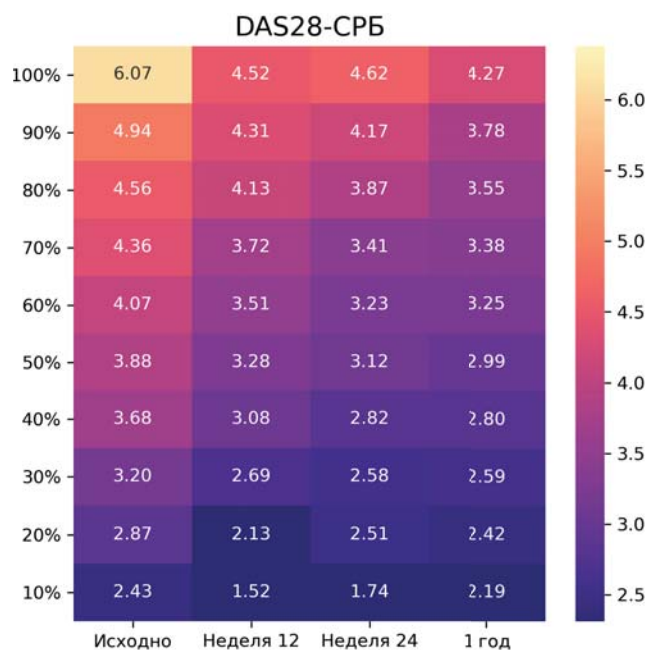


Рис. 5. Динамика индекса DAS28-СРБ при различной исходной активности ревматоидного артрита

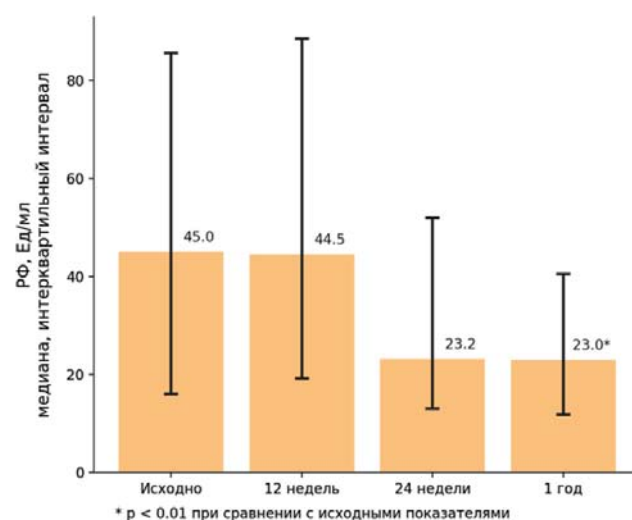
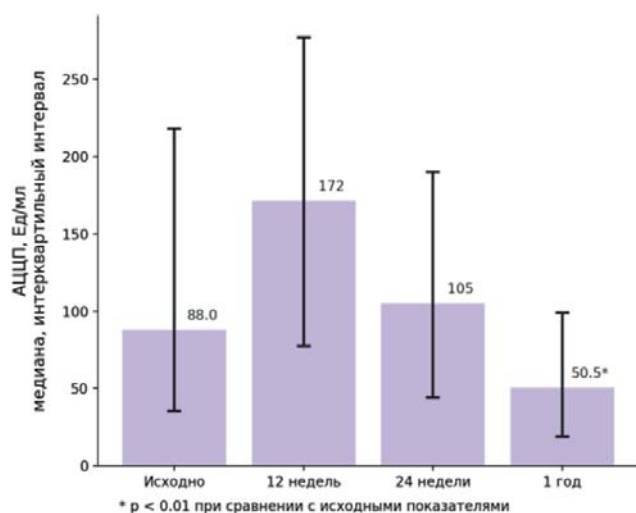


Рис. 6. Динамика иммунологических маркеров

Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор.

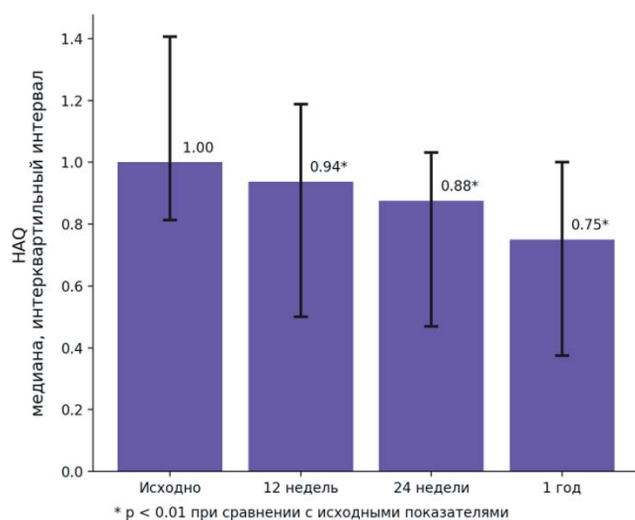


Рис. 7. Динамика индекса HAQ

Таблица 2. Частота неблагоприятных реакций до и после немедицинского переключения с оригинального ритуксимаба на биоаналог

| Неблагоприятные реакции                    | До переключения на БАа БА | После переключения на БА |
|--------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Лейкопения                                 | 6 (15%)                   | 7 (17,5%)                |
| Латентная туберкулезная инфекция           | 3 (7,5 %)                 | 1 (2,5%)                 |
| Инфекционные процессы                      | 2 (5%)                    | 1 (2,5%)                 |
| Инфузионные реакции легкой степени тяжести | 2 (5%)                    | 1 (2,5%)                 |
| Другие                                     | 1 (2,5%)                  | 3 (7,5%)                 |
| Серьезные неблагоприятные реакции          | 0                         | 0                        |

Более выраженное снижение воспалительной активности в РКИ BIORA может быть связано с включением пациентов, не получавших ранее ГИБП, тогда как в исследовании АМБИРА включались пациенты, ранее получавшие РТМ. В обоих исследованиях зафиксирована положительная динамика функционального статуса пациентов по индексу HAQ (рис. 10).

Улучшение по указанным показателям сохраняется после переключения с ОБП на БА. Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что результаты, полученные в реальной клинической практике при немедицинском переключении с ОБП РТМ на БА у пациентов с РА, сопоставимы с данными РКИ.

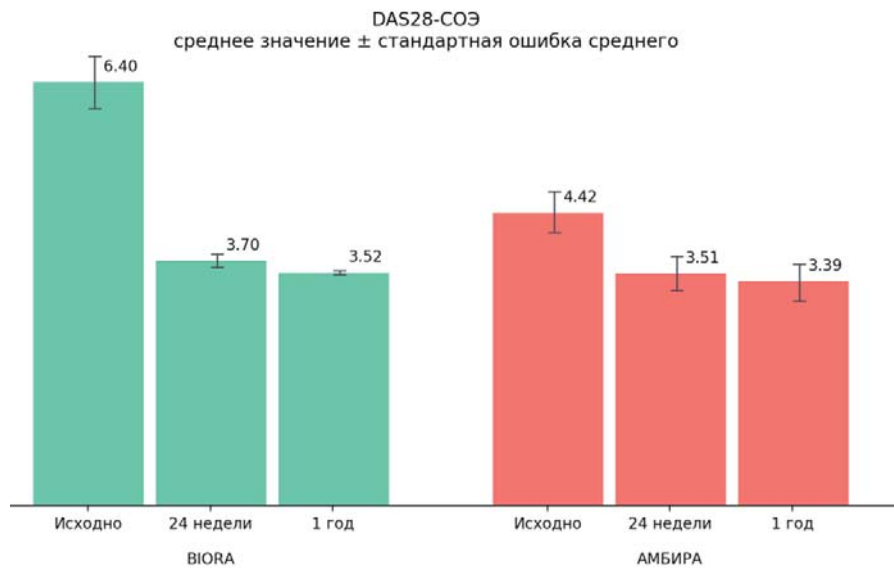
#### Безопасность

Мабтера® и Ацеллбия® практически не различались по частоте неблагоприятных реакций (НР). В целом НР наблюдались в 35% случаев при использовании и ОБП РТМ, и БА. Спектр НР соответствовал данным литературы и инструкции по медицинскому применению ОБП РТМ и его БА. Наиболее частые НР представлены в таблице 2.

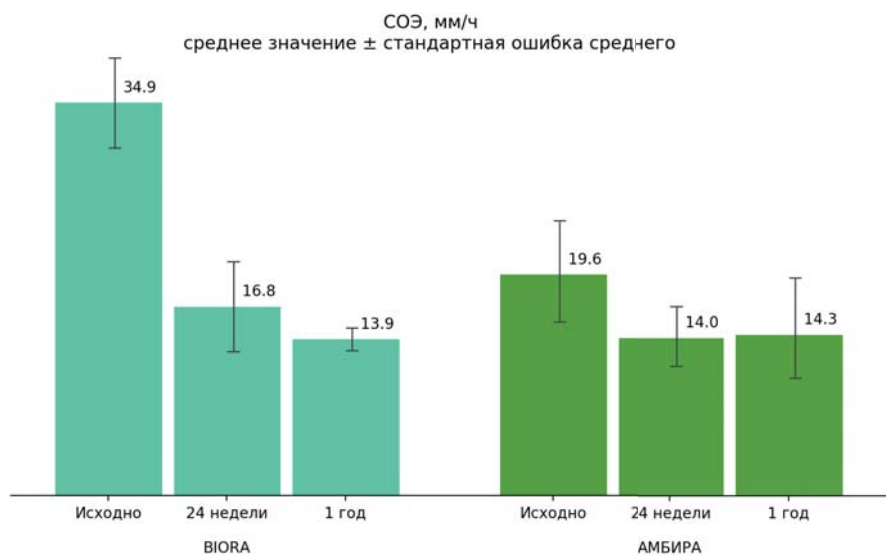
У 3 пациентов после немедицинского переключения на 12-й неделе выявлена лейкопения до  $2,8-3 \times 10^9/\text{л}$ , не наблюдавшаяся ранее при использовании ОБП РТМ, что скорее было обусловлено продолжением анти-В-клеточной терапии. В дальнейшем у данных пациентов отмечена нормализация показателя или увеличение числа лейкоцитов до приемлемых значений без дополнительных терапевтических вмешательств. В то же время у 2 пациентов с ранее выявлявшейся после введения препарата Мабтера® лейкопенией уровень лейкоцитов при назначении БА Ацеллбия® нормализовался.

У 1 пациента после переключения с ОБП РТМ на БА Ацеллбия® впервые выявлен положительный диаскинтест при отсутствии изменений легочной ткани по данным рентгенографии, что расценено как латентная туберкулезная инфекция; пациент консультирован фтизиатром, назначено превентивное лечение, терапия РТМ продолжена. По нашему мнению, проявление латентной туберкулезной инфекции скорее обусловлено длительностью терапии ГИБП, чем переключением с ОБП на БА.

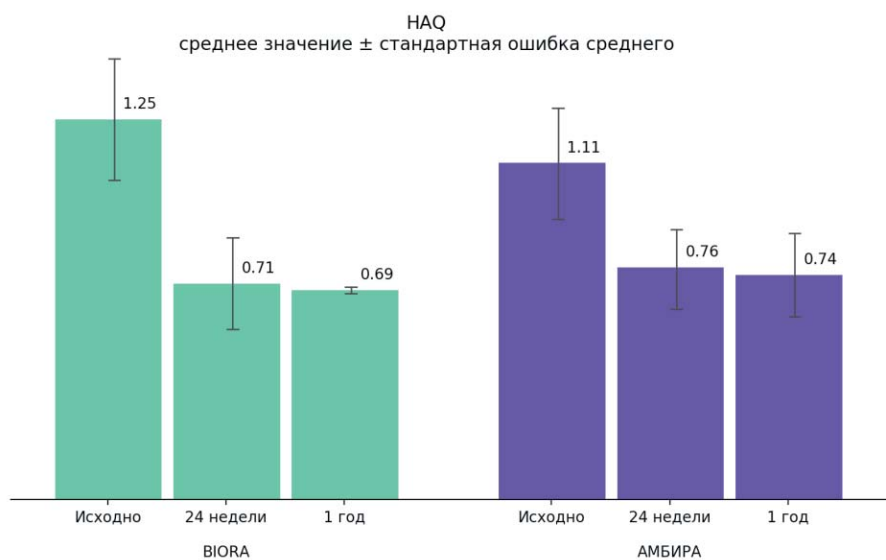
Среди других НР до переключения отмечался дерматит ( $n=1$ ), после переключения – сыпь ( $n=1$ ), похудание ( $n=1$ ) и очаговая алопеция ( $n=1$ ). Связь похудения с препаратом Ацеллбия® не установлена, терапия продолжена. Пациентка с очаговой алопецией, несмотря на полное купирование данной НР в течение 3 месяцев, от последующих введений препарата Ацеллбия® отказалась, у остальных пациентов приверженность терапии не изменилась.



**Рис. 8.** Динамика значений индекса DAS28-COЭ в исследованиях АМБИРА и БИОРА



**Рис. 9.** Динамика СОЭ в исследованиях АМБИРА и БИОРА



**Рис. 10.** Динамика индекса HAQ в исследованиях АМБИРА и БИОРА

Серьезных и непредвиденных НР в нашем исследовании не зарегистрировано.

### Обсуждение

Увеличение доступности инновационной терапии является одной из приоритетных задач здравоохранения во всех странах мира, что находит подтверждение в поддержке разработок и внедрения в клиническую практику БА ГИБП, стоимость которых значимо ниже, чем ОБП. В то же время применение БА должно базироваться на доказанной биоэквивалентности параметров эффективности и безопасности, а риск переключения с ОБП на его БА продолжает оставаться предметом клинических исследований.

Официально зарегистрированные БА ГИБП показали аналогичную эффективность и безопасность при сравнении с ОБП, в первую очередь у пациентов, не получавших ранее ГИБП. Однако отдаленные последствия замены терапии оригинальным ГИБП на его БА изучены недостаточно.

В настоящий момент доступны результаты ряда двойных слепых РКИ, в которых изучались результаты переключения с оригинального РТМ Мабтера® на БА.

В исследовании REFLECTIONS B328-04 (2012–2016 гг.) приняли участие 185 пациентов с активным РА [17]. Было выполнено однократное переключение на 24-й неделе с ОБП (в Европе – Мабтера®, в США – Ритуксан®) на PF-05280586, у части пациентов продолжена терапия ОБП. Каждый курс включал 2 внутривенных инфузии (1000 мг в дни 1 и 15). Это исследование продемонстрировало приемлемую безопасность, переносимость и иммуногенность БА. В группе ОБП терапия была прекращена в 10% случаев, в группе переключения – в 2%.

В другом многонациональном двойном слепом РКИ ASSIST-RT (2015–2016 гг.) участвовало 107 пациентов с РА, которые ранее получали лечение любой продолжительности оригинальным РТМ и которым требовалось продолжение терапии. Больные были рандомизированы в две группы для получения либо БА GR2013, либо ОБП РТМ. Все пациенты получали стабильную дозу метотрексата и фолиевой кислоты во время исследования. Частота реакций гиперчувствительности и инфузионных реакций сопоставима в обеих группах. Оценка безопасности терапии не выявила значимых различий по частоте НР и серьезных НР. В группе ОБП терапия отменялась в 4% случаев, в группе БА GR2013 – в 6% [18].

Эффективность и безопасность переключения с ОБП РТМ на БА СТ-P10 у пациентов с РА оценивались на протяжении 72 недель наблюдения в ходе многоцентрового исследования [19]. 88,7% из 372 рандомизированных пациентов, получивших исследуемые препараты, прошли второй курс лечения. СТ-P10 и ОБП РТМ показали сходные фармакокинетические, фармакодинамические профили и уровень безопасности.

В международном исследовании BIORA участвовало 160 пациентов с серопозитивным РА на базе 21 аккредитованного лечебного центра в России, Беларуси, Украины и Индии [12]. 83 пациента получали БА Ацеллбия®, 77 – ОБП Мабтера®. Пациенты двух групп были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, продолжительности (в среднем около 7 лет) и активности заболевания. Исследование проводилось в два этапа: первый – оценка биоподобия (24 недели), второй – оценка взаимозаменяемости (24 недели). Через 24 недели после начала лечения частота 20% улучшения по критериям ACR в группе пациентов, получавших БА РТМ, составила 84,1%

(95% доверительный интервал (ДИ): 74,8–90,5%), а в группе сравнения – 87,0% (95% ДИ: 77,7–92,8%). Разница между группами была статистически незначимой ( $p=0,773$ ). На втором этапе исследования изучались результаты переключения пациентов, ранее получавших ОБП, на БА и наоборот. В частности, в группу МА (включающую переход с Мабтеры® на Ацеллбию®) вошло 27 человек. Изменений эффективности, безопасности и иммуногенности терапии после переключения отмечено не было.

Аналогичные исследования по переключению с ОБП на БА проводятся и по другим ГИБП: инфликсимабу [20–22], адалимумабу [23–25], этанерцепту [26, 27]. Они демонстрируют сопоставимый профиль эффективности, безопасности и иммуногенности при прямом сравнении с ОБП.

При наличии небольшого количества РКИ с прямым сравнением оригинального ГИБП и БА крайне важен мировой опыт переключения по данным национальных регистров, согласно которому при переключении с ОБП на БА подавляющее большинство пациентов (до 80%) продолжают назначенную терапию. Около 7% пациентов возвращаются на ОБП, что в основном обусловлено субъективными причинами. Неэффективность БА часто объяснима эффектом ноцебо, который может быть устранен корректным информированием пациента [28, 29].

В ходе нашего наблюдательного исследования суммированы результаты годичного наблюдения за больными РА, которым по немедицинским причинам произведена смена ОБП РТМ Мабтера® на БА Ацеллбия®. Полученные данные существенно не отличались от результатов РКИ BIORA [12]. Эффективность и безопасность терапии сохранялась при переводе с ОБП на БА. Результаты нашего наблюдения позволяют предположить, что БА Ацеллбия® обладает высокой биоаналогичностью и взаимозаменяемостью по отношению к ОБП РТМ. Применение БА в реальной клинической практике требует проведения дальнейших постмаркетинговых исследований, сбора и накопления клинической информации, в том числе на базе национальных регистров.

### Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что переключение с ОБП Мабтера® на БА Ацеллбия® не оказало значимого влияния на параметры эффективности терапии. Анализ безопасности зафиксировал сопоставимую переносимость при замене одного препарата на другой. В целом полученные нами результаты свидетельствуют о благоприятном опыте применения препарата Ацеллбия® после препарата Мабтера® при немедицинском переключении.

В рамках рутинной практики переключение с оригинального РТМ на БА Ацеллбия® не сопровождается ухудшением профиля эффективности и безопасности терапии, не приводит к отмене РТМ или переводу на другие ГИБП, демонстрирует результаты, сопоставимые с регистрационным клиническим исследованием.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия

рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме № 0324-2019-0046-С-02.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dörner T, Burmester GR. The role of B-cells in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(3):246–252. DOI: 10.1097/00002281-200305000-00011
- Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012:119–152. [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab. Edited by Nasonov EL. Moscow: IMA-PRESS; 2012: 119–152 (In Russ.).]
- Цитокины. Под ред. СА Кетлинского, АС Симбирцева. СПб.: Фолиант; 2008. [Cytokines. Edited by Ketlinsky SA, Simbirtsev AS. Saint Petersburg: Foliant; 2008. (in Russ.).]
- Boross P, Leusen JHW. Mechanisms of action of CD20 antibodies. *Am J Cancer Res*. 2012;2(6):676–690.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628–640. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628–640 (In Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
- Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» (утв. Минздравом России), 2018 (Электронный ресурс). [Association of Rheumatologists of Russia. Clinical guidelines “Rheumatoid arthritis” (approved by the Ministry of Health of Russia), 2018 (Electronic resource) (In Russ.).] <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-revmatoidnyi-artrit-utv-minzdravom-rossii/>
- Tarp S, Furst D, Boers M, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology* (Oxford). 2017;56(3):417–425. DOI: 10.1093/rheumatology/kew442
- Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1101–1136. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210708
- Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, et al. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD open*. 2019;5(1):e000900. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-000900
- Johansen ME, Richardson C. Estimation of potential savings through therapeutic substitution. *JAMA Intern Med*. 2016;176(6):769–775. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1704
- Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов Ритуксимаба (Ацеллбия®) и Мабтера® при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510–519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of Rituximab (Acellbia®) and Mabthera® in rheumatoid arthritis (The BIORA study). *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510–519 (In Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
- Алексеев СМ, Капланов КД, Иванов РА, Черняева ЕВ. Современный подход к разработке и исследованию биоаналогов на примере первого российского препарата моноклональных антител — Ацеллбия® (Ритуксимаб). Исследования и практика в медицине. 2015;2(1):8–12. [Alekseev SM, Kaplanov KD, Ivanov RA, Chernyaeva EV. Current approach to development of biosimilar products containing monoclonal antibodies as an active substance — non-clinical and clinical studies of the first Russian Rituximab biosimilar, Acellbia®. *Research and Practical Medicine Journal*. 2015;2(1):8–12 (in Russ.).] DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-1-8-12
- Авдеева АС, Черкасова МВ, Кусевич ДА и др. Сравнение клинико-иммунологических эффектов оригинального Ритуксимаба (Мабтера) и его биоаналога (Ацеллбия) у больных ревматоидным артритом. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(4):30–36. [Avdeeva AS, Cherkasova MV, Kusevich DA, et al. Clinical and immunological effects of the original and biosimilar rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther*. 2019;28(4):30–36 (In Russ.).] DOI: 10.32756/0869-5490-2019-4-30-36
- Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(4):745–757. DOI: 10.1016/j.rdc.2009.10.001
- Glantz Stanton A, Glantz Stanton S. *Primer of Biostatistics*. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2002:320.
- Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, et al. Extension study of PF-05280586, a potential rituximab biosimilar, versus rituximab in subjects with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(11):1598–1606. DOI: 10.1002/acr.23586
- Tony H-P, Krüger K, Cohen SB, et al. Brief report: Safety and immunogenicity of rituximab biosimilar GP 2013 after switch from reference rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):88–94. DOI: 10.1002/acr.23771
- Shim SC, Božić-Majstorović L, Berrocal Kasay A, et al. Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized Phase 3 trial. *Rheumatology*. 2019;58(12):2193–2202. DOI: 10.1093/rheumatology/kez152
- Smolen JS, Choe J-Y, Prodanovic N, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):234–240. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211741
- Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): A 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304–2316. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5
- Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med*. 2019;285(6):653–669. DOI: 10.1111/joim.12880
- Cohen SB, Alonso-Ruiz A, Klimiuk PA, et al. Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):914–921. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212245
- Weinblatt ME, Baranaukaite A, Dokoupilova E, et al. Switching from reference adalimumab to SB5 (adalimumab biosimilar) in patients with rheumatoid arthritis: Fifty-two-week phase III randomized study results. *Arthritis Rheumatol (Hoboken)*. 2018;70(6):832–840. DOI: 10.1002/art.40444
- Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, et al. Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: Considerations for the clinician. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(6):37. DOI: 10.1007/s11926-017-0658-4

26. Girolomoni G, Feldman SR, Emery P, et al. Comparison of injection-site reactions between the etanercept biosimilar SB4 and the reference etanercept in patients with rheumatoid arthritis from a phase III study. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):e215–e216. DOI: 10.1111/bjd.16032
27. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2017;56(12):2093–2101. DOI: 10.1093/rheumatology/kex269
28. Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):192–200. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213474
29. Davies R, Kearsley-Fleet L, Lunt M, et al. O22 Frequency and reasons for switching back to etanercept originator following initial switch to etanercept biosimilar. *Rheumatology.* 2019;58(3):0. DOI: 10.1093/rheumatology/kez105.021

**Королев М.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>  
**Убшаева Ю.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6330-1044>  
**Банщикова Н.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-1600>  
**Летягина Е.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6275-2924>  
**Муллагалиев А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5213-5658>

# Экспрессия интерферон-стимулированных генов (интерфероновый «автограф») у пациентов с ревматоидным артритом: предварительные результаты

А.С. Авдеева<sup>1</sup>, Е.В. Четина<sup>1</sup>, М.В. Черкасова<sup>1</sup>, Г.А. Маркова<sup>1</sup>, А.С. Артюхов<sup>2</sup>,  
Э.Б. Дашинамаев<sup>2,3</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А  
<sup>2</sup>НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1  
<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН 119334, Российская Федерация, Москва, ул. Вавилова, д. 26  
<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Цель исследования.** Оценить экспрессию интерферон-стимулированных генов у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** Обследовано 20 больных с РА. Все пациенты получали терапию метотрексатом в стабильной дозе (Me 15 [10–17,5] мг) не менее 4 недель. Для оценки интерфероновый «автограф» (Type I IFN Gene Signature – IFNGS) были отобраны пять генов (*IFI44L*, *MX1*, *IFIT1*, *RSAD2*, *EPSTI1*). Экспрессию *IFI44L* и *IFIT1* определить не удалось, и в дальнейшем анализе учитывались три гена – *MX1*, *EPSTI1*, *RSAD2*. **Результаты.** Исходный уровень экспрессии *MX1* – 11,48 [5,45–19,38], *EPSTI1* – 12,83 [5,62–19,64], *RSAD2* – 5,16 [2,73–10,4] и *IFNGS* – 10,3 [5,18–17,12] у пациентов с РА был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами – 1,26 [0,73–1,6], 1,06 [0,81–1,48], 0,93 [0,72–1,19] и 1,09 [0,92–1,42] соответственно ( $p < 0,05$ ). IFNGS был обнаружен у 15 (75%) пациентов, отсутствовал – у 5 (15%) больных. Выявлена позитивная корреляционная взаимосвязь IFNGS и уровня экспрессии *EPSTI1* с длительностью терапии метотрексатом ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,03$ ). Среди пациентов, получавших метотрексат более одного года, отмечалась тенденция к более высокому уровню экспрессии *EPSTI1* (10,74 [12,6–32,8]) и ИФН score (16,2 [8,9–38,3]) по сравнению с больными, принимавшими метотрексат менее года (9,67 [5,4–14,2] и 7,9 [4,5–13,4]); ( $p = 0,06$ ).

**Заключение.** Предварительные результаты по оценке IFNGS свидетельствуют о повышенной экспрессии интерферон-стимулированных генов у пациентов с РА, что может иметь значение для прогнозирования течения заболевания и персонализации терапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, интерфероновый «автограф», интерферон-стимулированные гены  
**Для цитирования:** Авдеева АС, Четина ЕВ, Черкасова МВ, Маркова ГА, Артюхов АС, Дашинамаев ЭБ, Насонов ЕЛ. Оценка экспрессии интерферон-стимулированных генов (интерфероновый «автограф») у пациентов с ревматоидным артритом (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):673–677.

## THE EXPRESSION OF INTERFERON-STIMULATED GENES (INTERFERON “SIGNATURE”) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (PRELIMINARY RESULTS)

Anastasiya S. Avdeeva<sup>1,\*</sup>, Elena V. Tchetingina<sup>1</sup>, Mariya V. Cherkasova<sup>1</sup>, Galina A. Markova<sup>1</sup>, Alexander S. Artyukhov<sup>2</sup>,  
Erdem B. Dashinimaev<sup>2,3</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,4</sup>

**Objective.** To assess the expression of interferon-stimulated genes in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Material and methods.** Twenty patients with RA were examined. All patients received methotrexate therapy at a stable dose (Me 15 [10–17.5] mg) for at least 4 weeks. To assess the Type I IFN gene signature (IFNGS) we selected five genes (*IFI44L*, *MX1*, *IFIT1*, *RSAD2*, *EPSTI1*). The expression of *IFI44L* and *IFIT1* could not be determined, and further analysis took into account three genes – *MX1*, *EPSTI1*, *RSAD2*.

**Results.** Baseline level of *MX1* expression – 11.48 [5.45–19.38], *EPSTI1* – 12.83 [5.62–19.64], *RSAD2* – 5.16 [2.73–10.4] and IFN score – 10.3 [5.18–17.12] in patients with rheumatoid arthritis was significantly higher compared with healthy donors – 1.26 [0.73–1.6], 1.06 [0.81–1.48], 0.93 [0.72–1.19], and 1.09 [0.92–1.42] respectively,  $p < 0.05$ . IFN signature was found in 15 (75%) patients, was absent – in 5 (15%) patients. A positive correlation was found between the IFNGS and the level of *EPSTI1* expression with the duration of methotrexate therapy ( $r = 0.46$ ,  $p = 0.03$ ). Among patients who received methotrexate therapy for more than one year, there was a tendency to a higher level of *EPSTI1* expression (10.74 [12.6–32.8]) and IFNGS (16.2 [8.9–38.3]) compared with patients taking methotrexate for less than a year (9.67 [5.4–14.2] and 7.9 [4.5–13.4]), ( $p = 0.06$ ).

**Conclusion.** Preliminary results on the assessment of IFNGS indicate an increased expression of IFN-stimulated genes in patients with RA, which may be important for predicting the course of the disease and personalizing therapy.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, interferon signature, interferon-stimulated genes

**For citation:** Avdeeva AS, Tchetingina EV, Cherkasova MV, Markova GA, Artyukhov AS, Dashinimaev EB, Nasonov EL. The expression of interferon-stimulated genes (interferon signature) in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6): 673–677 (in Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-673-677

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным

воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [1]. Патогенез РА определяется сложным взаимодействием

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>Research Institute of Translational Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

<sup>3</sup>Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences 119334, Russian Federation, Moscow, Vavilova str., 26

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Авдеева Анастасия Сергеевна, 9056249400@mail.ru  
**Contacts:** Avdeeva Anastasia, 9056249400@mail.ru

**Поступила** 26.10.2020  
**Принята** 13.11.2020

факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета [2], отличается выраженной гетерогенностью [3], что позволяет рассматривать это заболевание как клинко-иммунологический синдром [4]. Среди широкого спектра иммунологических механизмов РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) особое внимание привлекает нарушение регуляции синтеза интерферонов (ИФН) типа I [5–7], которые включают большую группу цитокинов, с одной стороны, подавляющих репликацию вирусов и координирующих врожденный и приобретенный антиинфекционный иммунный ответы, а с другой, участвующих в развитии аутоиммунитета и аутовоспаления [8]. В контексте молекулярной характеристики гиперпродукции ИФН типа I при заболеваниях человека этот параметр получил название «ИФН типа I генный автограф» (Type I IFN gene signature – IFNGS), наиболее часто тестируемыми генами в рамках которого являются *IFIT3*, *IFI44L*, *IFI35*, *IFI44*, *MX1*, *MX2*, *OAS1*, *OAS2*, *OAS3* и *SIGLEC1* [9]. Однако данные, касающиеся частоты обнаружения IFNGS, связи с клинко-лабораторными характеристиками РА и эффективностью терапии, немногочисленны и противоречивы [10–14], что и послужило основанием для проведения данного пилотного исследования.

### Материал и методы

Обследовано 20 больных с достоверным диагнозом РА [15], наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» (табл. 1).

Как видно из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (медиана – 39,5 мес.), серопозитивные по IgM

ревматоидному фактору (IgM РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию. Все пациенты получали метотрексат (МТ) в стабильной дозе не менее 4 недель, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сутки в пересчете на преднизолон.

Определение СОЭ осуществляли стандартным методом по Вестергрену (норма – ≤30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка СРБ, IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Для определения уровня СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность – 0,175 мг/л); нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ≤5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания), верхняя граница нормы – 5,0 ЕД/мл. Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-1b, ИЛ-1Pa, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, Eotaxin, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, IFN-γ, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, PDGFbb, RANTES, ФНО-α, VEGF) определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (Bio-Rad, США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила (пг/мл): для ИЛ-1b – 10,2; для ИЛ-1Pa – 1287,4; ИЛ-2 – 153,6; ИЛ-4 – 10,9; ИЛ-5 – 10,6; ИЛ-6 – 39,6; ИЛ-7 – 287,7; ИЛ-8 – 50,2; ИЛ-9 – 307,5; ИЛ-10 – 554,6; ИЛ-12 – 53,6; ИЛ-13 – 110,4; ИЛ-15 – 66,8; ИЛ-17 – 471,3; Eotaxin – 1616;

**Таблица 1.** Клинко-иммунологическая характеристика больных ревматоидным артритом (n=20)

| Показатель                                                 | Значение           |
|------------------------------------------------------------|--------------------|
| Пол: мужчины/женщины, n                                    | 2/18               |
| Возраст, лет, Me [25–75-й перцентили]                      | 61,5 [54,0–66,5]   |
| Длительность заболевания, месяцев, Me [25–75-й перцентили] | 39,5 [20,0–84,0]   |
| Рентгенологическая стадия: I/II/III/IV, n                  | 2/13/4/1           |
| DAS28, Me [25–75-й перцентили]                             | 5,6 [4,9–6,8]      |
| HAQ, Me [25–75-й перцентили]                               | 1,7 [1,2–2,3]      |
| СОЭ, мм/ч, Me [25–75-й перцентили]                         | 45,0 [19,5–80,0]   |
| СРБ, мг/мл, Me [25–75-й перцентили]                        | 12,3 [8,9–42,5]    |
| IgM РФ, МЕ/мл, Me [25–75-й перцентили]                     | 197,0 [83,2–492,5] |
| Позитивный, n                                              | 18                 |
| Негативный, n                                              | 2                  |
| АЦЦП, Ед./мл, Me [25–75-й перцентили]                      | 161,8 [98,3–300,0] |
| Позитивный, n (%)                                          | 20                 |

**Примечание.** DAS-28 – disease activity score, HAQ – Health Activity Questionnaire, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, IgM РФ – ревматоидный фактор IgM, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

FGF-basic – 71,8; G-CSF – 52,5; GM-CSF – 261,1; IFN- $\gamma$  – 4298,7; IP-10 – 20219,7; MCP-1 – 280,1; MIP-1 $\alpha$  – 42,7; MIP-1 $\beta$  – 165,9; ФНО- $\alpha$  – 145,9; VEGF – 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Для оценки IFNGS были отобраны пять генов (*IFI44L*, *MX1*, *IFIT1*, *RSAD2*, *EPSTI1*). Общую РНК выделяли из цельной крови, используя коммерческий набор «РИБО-золь-А» (ИнтерЛабСервис, Москва). Реакцию обратной транскрипции проводили с помощью коммерческого набора «Реверта» (ИнтерЛабСервис, Москва). Для полимеразной цепной реакции в режиме реального времени применяли прибор модели Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США) и наборы для экспрессии генов (Applied Biosystems, США): *IFI44L* (Hs00915292\_m1), *MX1* (Hs00895608\_m1), *IFIT1* (Hs01675197\_m1), *RSAD2* (Hs00369813\_m1), *EPSTI1* (Hs01566789\_m1) [15];  $\beta$ -актин использовали в качестве эндогенного контроля. Экспрессию *IFI44L* и *IFIT1* определить не удалось, и в дальнейшем анализе учитывались три гена – *MX1*, *EPSTI1* и *RSAD2*. IFNGS был рассчитан как среднее значение экспрессии трех выбранных генов. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0

(StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела – Уоллиса; результаты представлены в виде медианы (*Me*) с интерквартильным размахом [25–75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исходный уровень экспрессии *MX1* – 11,48 [5,45–19,38], *EPSTI1* – 12,83 [5,62–19,64], *RSAD2* – 5,16 [2,73–10,4] у пациентов с РА был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами – 1,26 [0,73–1,6], 1,06 [0,81–1,48] и 0,93 [0,72–1,19] соответственно ( $p < 0,05$  во всех случаях). IFNGS у пациентов с РА был также достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами – 10,3 [5,18–17,12] и 1,09 [0,92–1,42] ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Абсолютные значения экспрессии генов у пациентов с РА представлены в табл. 2.

IFNGS был обнаружен у 15 (75%) пациентов, отсутствовал – у 5 (15%) больных. Отмечена тенденция

**Таблица 2.** Уровни экспрессии ИФН-стимулированных генов у пациентов с РА и здоровых доноров

| Пациент       | EPST1 | RSAD2 | MX1   | IFNGS | СРБ, мг/л | DAS28 | ИЛ-6, пг/мл | IFN- $\gamma$ , пг/мл | IP-10, пг/мл |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-----------|-------|-------------|-----------------------|--------------|
| Пациенты с РА |       |       |       |       |           |       |             |                       |              |
| 1             | 9,76  | 0     | 3,62  | 4,46  | 61,1      | 6,79  | 108,5       | 314,8                 | 2135,14      |
| 2             | 5,4   | 6,66  | 5,62  | 5,89  | 14,4      | 5,44  | 80,2        | 832,5                 | 2635,23      |
| 3             | 39,65 | 0     | 75,39 | 38,3  | 9,2       | 6,14  | 38,7        | 162,9                 | 3515,48      |
| 4             | 12,63 | 8,34  | 5,83  | 8,93  | 8,6       | 5,17  | 99,6        | 892,1                 | 3552,2       |
| 5             | 1,17  | 3,69  | 19,93 | 8,26  | 37,1      | 6,57  | 590,7       | 1010,9                | 1934,8       |
| 6             | 28,03 | 16,61 | 18,83 | 21,15 | 10        | 3,96  | 15,9        | 169,1                 | 1764,34      |
| 7             | 11,34 | 2,28  | 10,52 | 8,05  | 1,9       | 4,46  | 1017,4      | 3151,2                | 1806,92      |
| 8             | 17,59 | 9,72  | 13,36 | 13,56 | 55,1      | 5,7   | 179,5       | 172,2                 | 3546,08      |
| 9             | 4,02  | 0,74  | 1,35  | 2,04  | 102       | 6,8   | 111,6       | 450,9                 | 2809,54      |
| 10            | 9,57  | 5,12  | 8,56  | 7,75  | 39,5      | 5,35  | 518,1       | 2939,2                | 3289,94      |
| 11            | 3,83  | 3,17  | 5,25  | 4,08  | 46        | 8,4   | 286,3       | 53579                 | 2555,15      |
| 12            | 3,22  | 3,72  | 5,27  | 4,07  | 44,4      | 6,99  | 3337,0      | 11953,2               | 12188,61     |
| 13            | 13,03 | 5,97  | 37,77 | 18,9  | 8,3       | 5,3   | 19,9        | 181,3                 | 1990,31      |
| 14            | 14,24 | 18,22 | 13,54 | 15,33 | 10,2      | 4,15  | 95,1        | 1578,1                | 2576,96      |
| 15            | 47,39 | 46,59 | 69,07 | 54,35 | 9,7       | 5,64  | 104,1       | 714,6                 | 2850,77      |
| 16            | 19,39 | 5,19  | 15,89 | 13,49 | 0,9       | 4,29  | 18,6        | 181,3                 | 1530,23      |
| 17            | 19,89 | 4,54  | 10,62 | 11,68 | 9,8       | 4,68  | 31,5        | 317,52                | 1468,42      |
| 18            | 32,82 | 129,8 | 78,08 | 80,2  | 1,4       | 5,63  | 38,4        | 285,0                 | 1447,09      |
| 19            | 16,77 | 11,04 | 12,34 | 13,38 | 48,7      | 6,9   | 480,0       | 6532,0                | 2471,01      |
| 20            | 5,84  | 2,28  | 5,08  | 4,4   | 21        | 7,19  | 106,78      | 175,2                 | 2535,54      |
| Контроль      |       |       |       |       |           |       |             |                       |              |
| 1             | 0,52  | 0,97  | 1,26  | 0,92  | –         | –     | 19,8        | 217,1                 | 881,78       |
| 2             | 0,53  | 1,25  | 0,73  | 0,17  | –         | –     | 67,5        | 234,5                 | 590,2        |
| 3             | 0,71  | 1,04  | 1,04  | 0,93  | –         | –     | 23,9        | 178,3                 | 695,45       |
| 4             | 1,08  | 0,89  | 0,43  | 0,8   | –         | –     | 18,0        | 1691,1                | 681,24       |
| 5             | 2,11  | 0,72  | 1,82  | 1,55  | –         | –     | 198,0       | 187,4                 | 400,8        |
| 6             | 1,03  | 0,88  | 1,49  | 1,13  | –         | –     | 19,3        | 228,7                 | 405,45       |
| 7             | 1,88  | 2,09  | 1,69  | 1,88  | –         | –     | 15,0        | 172,2                 | 649,39       |
| 8             | 0,92  | 0,46  | 1,91  | 1,09  | –         | –     | 14,3        | 150,3                 | 507,08       |
| 9             | 0,91  | 2,26  | 1,32  | 1,48  | –         | –     | 17,39       | 199,4                 | 572,87       |
| 10            | 1,52  | 1,13  | 1,6   | 1,42  | –         | –     | 27,1        | 228,7                 | 660,58       |
| 11            | 1,38  | 0,59  | 0,67  | 0,88  | –         | –     | 20,9        | 228,7                 | 1158,59      |
| 12            | 1,44  | 1,37  | 0,71  | 1,17  | –         | –     | 25,77       | 245,9                 | 835,81       |

к повышению экспрессии ИФН-стимулированных генов у пациентов с большей длительностью заболевания. В группе больных с длительностью заболевания менее года ( $n=3$ ) экспрессия *MXI* (5,1 [1,35–13,5]), *EPSTII* (5,84 [4,02–14,2]), *RSAD2* (2,28 [0,74–18,2]) и ИФН индекс (4,4 [2,1–15,3]) были ниже, по сравнению с больными с длительностью заболевания более года: *MXI* – 12,34 [5,8–19,9], *EPSTII* – 13,0 [9,6–19,9], *RSAD2* – 5,2 [3,7–9,7], ИФН индекс – 11,7 [7,8–18,9]. Однако в связи с малой численностью групп статистической достоверности получено не было. Была выявлена позитивная корреляционная взаимосвязь IFNGS и уровня экспрессии *EPSTII* с длительностью терапии МТ ( $r=0,46$ ,  $p=0,03$ ). Среди пациентов, получавших МТ более одного года, отмечалась тенденция к более высокому уровню экспрессии *EPSTII* (10,74 [12,6–32,8]) и IFNGS (16,2 [8,9–38,3]) по сравнению с больными, принимавшими МТ менее года (9,67 [5,4–14,2] и 7,9 [4,5–13,4]), ( $p=0,06$ ). В связи с малой численностью группы обследованных больных оценка взаимосвязи IFNGS с активностью заболевания и уровнем цитокинов не проводилась и будет являться задачей дальнейших исследований.

### Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о повышенной экспрессии ИФН-стимулированных генов у пациентов с РА (75%), что соответствует данным других авторов [10–14, 16–22]. Примечательно, что IFNGS обнаруживается в «доклинической» стадии и ассоциируется с развитием в дальнейшем достоверного РА [10], в первую очередь у АЦЦП-позитивных индивидуумов, имеющих риск развития РА [22]. Не выявлено ассоциации между наличием (и динамикой) экспрессии IFNGS, активностью РА (индекс DAS28 и его компоненты) и эффективностью терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [12, 13]. Другие авторы [14, 16], хотя и отметили определенную связь между IFNGS и активностью РА, обращают внимание на выраженную гетерогенность этого параметра у пациентов с ранним и развернутым РА. Например, FAN Cooles и соавт. [19] обнаружили достоверную корреляцию между IFNGS и активностью заболевания только при раннем РА, но не при развернутом РА. Клиническое значение определения ИФН типа I-стимулированных генов подчеркивается данными о том, что при РА базальная гиперэкспрессия IFNGS в определенной степени ассоциируется с резистентностью к анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб) [17, 18], БПВП (МТ и гидроксихлорохин) [19], эффективностью блокатора костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) [23], а данные, касающиеся эффективности ингибиторов фактора некроза

опухоли (ФНО)- $\alpha$ , противоречивы [21, 24]. Следует иметь в виду, что терапия ГК подавляет экспрессию IFNGS, что может затруднить интерпретацию результатов, касающихся изучения взаимосвязи между базальной экспрессией IFNGS и эффективностью терапии [20]. Поскольку у всех пациентов, вошедших в наше исследование, имел место развернутый РА, и они получали терапию ГК, это позволяет объяснить отсутствие связи между IFNGS и активностью заболевания.

Таким образом, нами успешно адаптирован метод определения IFNGS, который может быть использован для характеристики субтипа РА, характеризующегося гиперэкспрессией генов ИФН типа I, что создает предпосылки для совершенствования персонализированной терапии этого заболевания. Известно, что внутриклеточная сигнализация ИФН типа I опосредуется янус-киназой (JAK) и тирозинкиназой 2 (TYK2). Имеются данные о том, что ингибиторы JAK могут быть эффективны при моногенных и полигенных (системная красная волчанка и др.) ИВРЗ, классифицирующихся как «интерферонопатии типа I» [25, 26]. Мы предполагаем, что IFNGS может быть биомаркером (эпигенетическим?) зависимого от ИФН типа I субтипа РА, при котором ингибиторы JAK могут обладать более высокой эффективностью, чем при других субтипах РА, особенно при ранней инициации терапии этими препаратами. Ранее было показано, что выявление IFNGS хорошо коррелирует с эффективностью моноклональных антител к ИФН- $\alpha$  (анифролумаб) при системной красной волчанке [27]. Исследования базальной экспрессии IFNGS, особенно в сочетании с протеомным анализом ИФН-зависимых белков [28], для выделения субтипов РА, прогнозирования исходов и эффективности терапии, представляет большой интерес и будет являться предметом наших дальнейших исследований.

### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 397 «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых» – АААА-А19-119021190149-0.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. DOI: 10.1038/nrdp.2018.1
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328–2337. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K, Goldmann K, Rana S, Hackney JA, et al. Molecular portraits of early rheumatoid arthritis identify clinical and treatment response phenotypes. *Cell Rep*. 2019;28(9):2455–2470.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.091
- McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1115–1123. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452–461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunovospalitel'nye revmaticheskie zabolevaniya, svyazannye s interferonom tipa I: novye dannye [Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452–461. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
- Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662–1675. DOI: 10.1093/rheumatology/kew431

7. Muskardin TLW, Niewold TB. Type I interferon in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(4):214–228. DOI: 10.1038/nrrheum.2018.31
8. Banchereau R, Cepika AM, Banchereau J, Pascual V. Understanding human autoimmunity and autoinflammation through transcriptomics. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:337–370. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052225
9. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:513–545. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231
10. Lübbbers J, Brink M, van de Stadt LA, Vosslander S, Wasseling JG, van Schaardenburg D, et al. The type I IFN signature as a biomarker of preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):776–80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202753
11. van der Pouw Kraan TC, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, Voskuyl AE, Rustenburg F, Baggen JM, et al. Rheumatoid arthritis subtypes identified by genomic profiling of peripheral blood cells: assignment of a type I interferon signature in a subpopulation of patients. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1008–14. DOI: 10.1136/ard.2006.063412
12. De Jong TD, Blits M, de Ridder S, Vosslander S, Wolbink G, Nurmohamed MT, et al. Type I interferon response gene expression in established rheumatoid arthritis is not associated with clinical parameters. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):290. DOI: 10.1186/s13075-016-1191-y
13. De Jong TD, Snoek T, Mantel E, van der Laken CJ, van Vollenhoven RF, Lems WF. Dynamics of the type I interferon response during immunosuppressive therapy in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2019;10:902. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00902
14. Rodríguez-Carrio J, Alperi-López M, López P, Ballina-García FJ, Suárez A. Heterogeneity of the type I interferon signature in rheumatoid arthritis: A potential limitation for its use as a clinical biomarker. *Front Immunol*. 2018;8:2007. DOI: 10.3389/fimmu.2017.02007
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–2581. DOI: 10.1002/art.27584
16. Rodríguez-Carrio J, López P, Alperi-López M, Caminal-Montero L, Ballina-García FJ, Suárez A. IRF4 and IRGs delineate clinically relevant gene expression signatures in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2019;9:3085. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03085
17. Raterman HG, Vosslander S, de Ridder S, Nurmohamed MT, Lems WF, Boers M. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R95. DOI: 10.1186/ar3819
18. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, van Roon JA, Vos K, van Westing DM, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2010;62 (12):3607–14. doi: 10.1002/art.27702.
19. Cooles FAH, Anderson AE, Lendrem DW, Norris J, Pratt AG, Hilken CMU, et al. The interferon gene signature is increased in patients with early treatment-naïve rheumatoid arthritis and predicts a poorer response to initial therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):445–448.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.026
20. de Jong TD, Vosslander S, Blits M, Wolbink G, Nurmohamed MT, van der Laken CJ. Effect of prednisone on type I interferon signature in rheumatoid arthritis: Consequences for response prediction to rituximab. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):78. DOI: 10.1186/s13075-015-0564-y
21. van Baarsen LG, Wijbrandts CA, Rustenburg F, Cantaert T, van der Pouw Kraan TCTM, Baeten DL, et al. Regulation of IFN response gene activity during infliximab treatment in rheumatoid arthritis is associated with clinical response to treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R11. doi: 10.1186/ar2912.
22. Garcia-Montoya L, Wigston Z, Burska A, Mankia K, Vital E, Emery P. THU0015 Type I interferon signature predicts progression to inflammatory arthritis in ACPA+ at-risk individuals without clinical synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:220–221.
23. Yokoyama-Kokuryo W, Yamazaki H, Takeuchi T, Amano K, Kikuchi J, Kondo T, et al. Identification of molecules associated with response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):46. doi: 10.1186/s13075-020-2137-y
24. Wright HL, Thomas HB, Moots RJ, Edwards SW. Interferon gene expression signature in rheumatoid arthritis neutrophils correlates with a good response to TNFi therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):188–193. DOI: 10.1093/rheumatology/keu299
25. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8–16. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibitory janus-kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
26. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211–221. DOI: 10.1056/NEJMoa1912196
27. Smith MA, Chiang CC, Zerrouki K, Rahman S, White WI, Streicher K, et al. Using the circulating proteome to assess type I interferon activity in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2020;10(1):4462. doi: 10.1038/s41598-020-60563-9.

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

Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

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

Артюхов А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7180-1778>

Даширмаев З.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5640-7139>

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

# Диагностическая значимость опросника SARC-F и тестов оценки мышечной силы для выявления саркопении у больных ревматоидным артритом

Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская, А.О. Ефремова, О.А. Никитинская

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Торопцова Наталья Владимировна, [torop@iramn.ru](mailto:torop@iramn.ru)

**Contacts:** Natalia Toroptsova, [torop@iramn.ru](mailto:torop@iramn.ru)

Поступила 29.06.20,  
Принята 13.11.2020

**Цель** — определить диагностическую значимость опросника для скрининга саркопении SARC-F (A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia) и тестов оценки мышечной силы у больных ревматоидным артритом.

**Материалы и методы.** В исследование включены 87 женщин в возрасте 40–75 лет, которые заполняли скрининговый опросник SARC-F. Всем пациенткам проведены тесты оценки мышечной силы — кистевая динамометрия и «Встать со стула», а также двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual X-ray absorptiometry, DXA) для количественного определения мышечной массы. Были определены чувствительность, специфичность, диагностическая точность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата для опросника SARC-F и тестов оценки мышечной силы.

**Результаты.** Достоверная саркопения диагностирована у 20 (23%) женщин. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность опросника SARC-F составила 30, 42 и 39% соответственно, кистевой динамометрии — 95, 34 и 48%, теста «Встать со стула» — 50, 21 и 28% соответственно. Парное использование различных сочетаний тестов не привело к улучшению диагностической значимости. При применении всех трех тестов чувствительность, специфичность и диагностическая точность составили 71, 20 и 33% соответственно.

**Заключение.** Опросник SARC-F, используемый для скрининга саркопении, обладает достаточно низкой диагностической значимостью для выявления пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в дальнейшем обследовании. Среди тестов на мышечную силу кистевая динамометрия оказалась высоко чувствительным, но недостаточно специфичным методом, что может приводить к гипердиагностике вероятной саркопении. Все это указывает на необходимость разработки специфического для ревматоидного артрита скринингового метода и совершенствования методов I этапа диагностики саркопении.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, саркопения, скрининг, опросник SARC-F, чувствительность, специфичность, сила мышц, сила кистей

**Для цитирования:** Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Ефремова АО, Никитинская ОА. Диагностическая значимость опросника SARC-F и тестов оценки мышечной силы для выявления саркопении у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):678–682.

## DIAGNOSTIC VALUE OF THE SARC-F QUESTIONNAIRE AND MUSCLE STRENGTH TESTS FOR THE DETECTION OF SARCOPENIA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Natalia V. Toroptsova, Olga V. Dobrovolskaya, Arina O. Efremova, Oksana A. Nikitinskaya

**The aim** of the study was to determine the diagnostic significance of the SARC-F (A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia) questionnaire for sarcopenia screening and tests for assessing muscle strength in patients with rheumatoid arthritis.

**Material and methods.** The study included 87 women aged 40–75 years who completed the SARC-F screening questionnaire. All patients underwent muscle strength assessment tests — wrist dynamometry and “Rising from a chair”, as well as dual X-ray absorptiometry (DXA) to quantify muscle mass. Sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, positive predictive value and negative predictive value were determined for the SARC-F questionnaire and muscle strength tests.

**Results.** Significant sarcopenia was diagnosed in 20 (23%) women. The sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of the SARC-F questionnaire was 30, 42 and 39%, respectively, of the wrist dynamometry — 95, 34 and 48%, of the “Rising from a chair” test — 50, 21 and 28%, respectively. Paired use of different combinations of tests did not lead to an improvement in diagnostic value. With all three tests, the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy were 71, 20, and 33%, respectively.

**Conclusion.** The SARC-F questionnaire used to screen for sarcopenia has a rather low diagnostic value for identifying patients with rheumatoid arthritis in need of further evaluation. Among muscle strength tests, hand dynamometry was found to be a highly sensitive, but insufficiently specific method, which can lead to overdiagnosis of probable sarcopenia. All this indicates the need to develop a screening method specific for rheumatoid arthritis and to improve the methods of stage I of sarcopenia diagnosis.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, sarcopenia, screening, SARC-F questionnaire, sensitivity, specificity, muscle strength, handgrip strength

**For citation:** Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Efremova AO, Nikitinskaya OA. Diagnostic value of the SARC-F questionnaire and muscle strength tests for the detection of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis.

*Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):678–682 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2020-678-682

В настоящее время произошло переосмысление понятия саркопении (СП), которая первоначально была определена как связанная с возрастом генерализованная потеря мышечной массы [1]. Некоторые авторы в определение СП наряду со сниженной мышечной массой стали включать низкую мышечную силу и/или уменьшение функциональных способностей мышц. Этот подход нашел отражение в ряде рекомендаций по диагностике СП, в том числе в предложенных Европейской рабочей группой по изучению СП у пожилых людей EWGSOP (Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People) [2]. В 2018 г. предложена вторая редакция этих рекомендаций (EWGSOP2), в которых СП определяется как синдром, характеризующийся генерализованным и прогрессирующим снижением силы мышц и массы мышечной ткани, приводящий к повышению риска падений, переломов и смерти, ограничению повседневной жизнедеятельности и ухудшению качества жизни [3].

По аналогии с инструментом FRAX®, разработанным для оценки риска остеопоротических переломов, который стал использоваться для массового скрининга кандидатов для проведения остеоденситометрии и назначения противоостеопоротического лечения, EWGSOP2 рекомендовала применять простой опросник SARC-F (A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia), включающий пять вопросов, касающихся степени затруднений при выполнении повседневных действий (сила, ходьба, подъем со стула, подъем по лестнице, падения в течение предшествующего года). Цель опроса по данной анкете — определить лиц, нуждающихся в дальнейшем более углубленном обследовании с целью диагностики СП [4]. В соответствии с рекомендациями EWGSOP2, диагностический алгоритм на первом этапе представлен определением силы мышц, на втором — мышечной массы, на третьем — оценкой функциональных возможностей скелетной мускулатуры. Силу мышц верхних и нижних конечностей предложено оценивать по силе сжатия кистей с помощью кистевого динамометра и по оценке времени 5-кратного вставания со стула без помощи рук (тест «Встать со стула»). При выявлении низких показателей любого из этих тестов диагностируется вероятная СП и пациента необходимо направить на определение мышечной массы с помощью одного из инструментальных методов (компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual X-ray absorptiometry, DXA) или биоимпедансометрии). В случае низкой мышечной массы диагноз СП считается подтвержденным. При последующем выявлении сниженных функциональных возможностей скелетной мускулатуры говорят о тяжелой СП.

Следует подчеркнуть, что в настоящее время проблема СП не рассматривается только как гериатрическая, так как она может развиваться при некоторых заболеваниях и состояниях и быть вторичной по отношению к ним [14]. Одной из причин вторичной СП является хроническое воспаление, что определяет ее значимость для больных, например, с ревматическими заболеваниями, в том числе с ревматоидным артритом (РА) [15, 16]. Ограничение подвижности больных с РА из-за боли и суставных деформаций, применение глюкокортикоидов (ГК) также могут способствовать развитию СП. Параллельно с разработкой и совершенствованием методов выявления первичной СП в различных популяциях стали проводиться исследования

по изучению диагностической значимости опросника SARC-F и скрининговых тестов. Также делаются попытки увеличить их прогностические возможности за счет включения дополнительных тестов.

Однако исследования по изучению возможности использования тестов, предложенных для выявления первичной СП у пожилых лиц, у пациентов с РА в настоящее время не проводились.

**Цель исследования** — определить диагностическую значимость опросника для скрининга саркопении SARC-F и тестов оценки мышечной силы у больных РА.

## Материал и методы

В исследование включены 87 женщин с РА (табл. 1), диагностированным на основании критериев ACR/EULAR 2010 [5].

Критериями включения были возраст 40–75 лет, 1–2-й функциональный класс заболевания, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. В обследуемую группу не включались лица с психическими заболеваниями и когнитивными нарушениями, злокачественными опухолями и тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые могли повлиять на способность выполнения тестов оценки мышечной силы. Работа проводилась в рамках научной темы № НИОКТР АААА-А20-120040190015-5 «Ревматоидный артрит и коморбидная патология: диагностика и персонифицированная терапия» (раздел «Комплексный метод оценки локомоторных нарушений

**Таблица 1.** Общая характеристика группы больных РА

| Параметр                                                                             | n=87                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Возраст, лет; Me [25-й; 75-й перцентиль]                                             | 58,5 [53; 64]            |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> ; Me [25-й; 75-й перцентиль]                    | 26,5 [24,0; 31,2]        |
| Количество женщин в постменопаузе, n (%)                                             | 78 (87,5)                |
| Длительность постменопаузы, лет; Me [25-й; 75-й перцентиль]                          | 11 [6; 18]               |
| Длительность РА, лет; Me [25-й; 75-й перцентиль]                                     | 8 [4; 13]                |
| DAS28, Me [25-й; 75-й перцентиль]                                                    | 5,2 [4,6; 5,6]           |
| Прием ГК на момент исследования или в анамнезе, n (%)                                | 48 (55,2)                |
| Кумулятивная доза ГК, мг (в преднизолоновом эквиваленте); Me [25-й; 75-й перцентиль] | 6387,5 [2737,5; 16425,0] |
| Терапия базисными противовоспалительными препаратами, n (%):                         |                          |
| – метотрексат                                                                        | 75 (86,2)                |
| – ледфлуномид                                                                        | 45 (51,7)                |
| – гидроксихлорохин                                                                   | 14 (16,1)                |
| – сульфасалазин                                                                      | 9 (10,3)                 |
| – азатиоприн                                                                         | 6 (6,9)                  |
| – азиатиоприн                                                                        | 1 (1,1)                  |
| Терапия генно-инженерными биологическими препаратами, n (%):                         |                          |
| – абатацепт                                                                          | 20 (23,0)                |
| – ритуксимаб                                                                         | 5 (5,7)                  |
| – адалимумаб                                                                         | 5 (5,7)                  |
| – этанерцепт                                                                         | 3 (3,4)                  |
| – тоцилизумаб                                                                        | 3 (3,4)                  |
| – инфликсимаб                                                                        | 2 (2,3)                  |
| – тофацитиниб                                                                        | 1 (1,1)                  |
| – тофацитиниб                                                                        | 1 (1,1)                  |

**Примечание:** РА – ревматоидный артрит, DAS28 – индекс активности заболевания при ревматоидном артрите (Disease Activity Score), ГК – глюкокортикоиды.

у больных РА»). Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Все пациентки самостоятельно заполняли опросник SARC-F. Общий счет SARC-F мог колебаться от 0 до 10 баллов, при этом результат 4 балла и более считался положительным, что в реальной врачебной практике является показанием для дальнейшего обследования на СП.

Мышечная сила оценивалась по силе сжатия доминантной руки с использованием механического кистевого динамометра ДК-100 и тесту «Встать со стула». Кистевая динамометрия менее 16 кг и время 5-кратного подъема со стула без помощи рук более 15 секунд считались пороговыми значениями для низкой мышечной силы.

Количественная оценка мышечной массы проводилась с использованием DXA (Hologic Discovery A, США). Рассчитывались аппендикулярная мышечная масса (АММ) — сумма мышечной массы конечностей (кг) и аппендикулярный мышечный индекс (АМИ) — частное, получаемое при делении значения АММ на квадрат роста ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). При АММ менее 15 кг и/или АМИ менее 6  $\text{кг}/\text{м}^2$  мышечная масса считалась сниженной.

Для каждого метода были определены чувствительность, специфичность, диагностическая точность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата. Также мы рассчитали все эти показатели для различных комбинаций изучаемых тестов.

Статистический анализ проводился с использованием пакета Statistica 12.0 (StatSoft, США). Все количественные признаки проанализированы на соответствие закону нормального распределения методом Шапиро — Уилка, данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — *Me* [25-й; 75-й перцентиль].

## Результаты

Средние значения балльной оценки опросника SARC-F, результатов тестов определения мышечной силы и количественных показателей мышечной массы представлены в таблице 2.

По результатам опросника SARC-F предположить наличие СП можно было у 45 (51,7%) женщин. Достоверная СП диагностирована у 20 (23,0%) пациенток, у которых были выявлены низкая мышечная сила в сочетании со сниженной АММ и/или АМИ. Лишь 6 женщин с достоверной СП имели показатель SARC-F  $\geq 4$  баллов (истинно положительный результат). Чувствительность теста SARC-F у женщин с РА составила 30%, специфичность — 42%,

**Таблица 2.** Результаты скрининга и диагностики СП

| Показатель                                                      |                   |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|
| Оценка SARC-F, баллы; <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентиль]         | 4 [2; 5]          |
| Тест «Встать со стула», с; <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентиль]    | 16,5 [12,2; 20,5] |
| Динамометрия, кг; <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентиль]             | 12 [8; 16]        |
| АММ, кг; <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентиль]                      | 17,8 [15,9; 19,4] |
| АМИ, $\text{кг}/\text{м}^2$ ; <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентиль] | 6,9 [6,2; 7,7]    |

**Примечание:** АММ — аппендикулярная мышечная масса, АМИ — аппендикулярный мышечный индекс.

диагностическая точность — 39%, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов — 13 и 67% соответственно (табл. 3).

Силу сжатия доминантной руки менее 16 кг показали 63 (72,4%) пациентки, 19 из них имели низкую АММ и/или АМИ. Метод показал очень высокую чувствительность — 95% и прогностическую ценность отрицательного результата — 96%, в то же время специфичность и прогностическая ценность положительного результата были низкими и составили 34 и 30% соответственно. Диагностическая точность метода была несколько выше, чем у опросника SARC-F — 48% (табл. 3).

Диагностические возможности теста «Встать со стула» были хуже, чем кистевой динамометрии. Только у 10 пациенток с СП результаты этого теста прогнозировали ее наличие, то есть чувствительность методики оказалась равной 50%, а специфичность — 21%. Диагностическая точность составила 28%, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата — 16 и 58% соответственно (табл. 3).

Совместное попарное использование опросника SARC-F и тестов оценки мышечной силы и всех трех методик одновременно не увеличивало специфичность до желаемого уровня (она составила от 20 до 40%) и уменьшало чувствительность по сравнению с отдельным применением кистевой динамометрии (табл. 3).

Таким образом, скрининговый тест и методы, предлагаемые к использованию на первом этапе диагностики СП у пациенток с РА, продемонстрировали низкую специфичность, а самая высокая чувствительность была у кистевой динамометрии (95%).

## Обсуждение

Низкая чувствительность опросника SARC-F обсуждается многими авторами, рассматривавшими проблемы диагностики СП. Например, в исследовании R. Krzyńska-Siemaszko и соавт. [6] этот показатель

**Таблица 3.** Оценка диагностических возможностей скрининга СП и тестов оценки мышечной силы у женщин с РА

| Показатель                                              | Чувствительность (95% ДИ) | Специфичность (95% ДИ) | Прогностическая ценность положительного результата (95% ДИ) | Прогностическая ценность отрицательного результата (95% ДИ) | Диагностическая точность |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------|
| SARC-F                                                  | 30 (13–54)                | 42 (30–55)             | 13 (6–28)                                                   | 67 (50–80)                                                  | 39                       |
| Кистевая динамометрия                                   | 95 (73–99)                | 34 (23–47)             | 30 (20–43)                                                  | 96 (77–99)                                                  | 48                       |
| Тест «Встать со стула»                                  | 50 (28–72)                | 21 (12–33)             | 16 (8–28)                                                   | 58 (37–77)                                                  | 28                       |
| SARC-F + кистевая динамометрия                          | 59 (41–75)                | 40 (31–51)             | 26 (17–37)                                                  | 74 (63–83)                                                  | 45                       |
| SARC-F + тест «Встать со стула»                         | 60 (36–80)                | 31 (21–42)             | 17 (9–28)                                                   | 77 (58–88)                                                  | 36                       |
| Кистевая динамометрия + тест «Встать со стула»          | 65 (45–80)                | 30 (21–41)             | 24 (16–35)                                                  | 71 (54–84)                                                  | 39                       |
| SARC-F + кистевая динамометрия + тест «Встать со стула» | 71 (51–86)                | 20 (12–30)             | 24 (15–34)                                                  | 67 (45–84)                                                  | 33                       |

**Примечание:** ДИ — доверительный интервал.

составил 37,5% (95% доверительный интервал (ДИ): 15,2–64,6), в то время как специфичность была 85,9% (95% ДИ: 77,4–92,1). В других работах чувствительность была еще более низкой – от 20 до 31,6%, а специфичность колебалась от 74,3 до 95,6% [7, 8]. В метаанализе, посвященном валидации скрининговых методов оценки кахексии, СП и немощности подчеркивалось, что для опросника SARC-F весьма характерна низкая чувствительность [9]. Практически все эти работы проводились у пациентов с первичной СП, то есть именно у тех, для кого и был разработан этот опросник.

Специализированных методов скрининга для пациентов со вторичной СП не существует, поэтому предпринимаются исследования, оценивающие диагностическую ценность SARC-F у больных с различными заболеваниями, способствующими развитию СП. Так, в работе N. Kurita и соавт. [10], выполненной у пациентов с различными поражениями опорно-двигательного аппарата, чувствительность и специфичность опросника SARC-F составили 41,7 и 68,5% соответственно [10].

Почти все вышеупомянутые исследования были посвящены проблемам улучшения диагностической ценности скринингового опросника. Авторы дополняли его различными антропометрическими данными, которые можно получить при первичном осмотре пациента. Однако с повышением чувствительности, как правило, снижалась специфичность метода, и, наоборот, улучшение специфичности приводило к ухудшению чувствительности, которая чаще всего изначально была низкой [6, 7, 8, 10].

В нашем исследовании опросник SARC-F у женщин с РА продемонстрировал как низкую чувствительность, так и невысокую специфичность (30 и 42% соответственно). Дополнение этого опросника тестами оценки мышечной силы привели к повышению чувствительности до 59–60% без улучшения специфичности. При этом самая высокая чувствительность и диагностическая точность оказались у кистевой динамометрии (95 и 48%), а самая низкая диагностическая точность – у теста «Встать со стула» (28%). В то же время в статье, посвященной СП у больных с хронической обструктивной болезнью легких, рекомендуется к выполнению именно тест, оценивающий силу мышц нижних конечностей, так как она снижалась в большей степени по сравнению с силой кистевого сжатия у этой категории пациентов [11].

Исследования диагностической оценки тестов мышечной силы у пациентов с РА немногочисленны. В работе L. Vlietstra и соавт. [12] в группе пациентов с РА не выявлено значимой разницы в средних показателях силы кистей и теста «Встать со стула» у больных с СП по сравнению с лицами без СП [12]. В метаанализе, основанном на данных 71 исследования с включением более 10 тыс. пациентов с РА, оказалось, что средняя сила сжатия кистей

(стандартизированная по возрасту) составила 15,1–15,2 кг для лиц 45–65 лет [13]. В то же время критерий вероятной СП по этому показателю в диагностическом алгоритме EWGSOP2 превышает это значение и составляет 16 кг, что возможно является предпосылкой для изменения порога у пациентов с РА или включения дополнительных параметров в алгоритм диагностики СП.

Следует учитывать, что деформации суставов могут приводить к искажению результатов тестов оценки силы мышц, в первую очередь кистевой динамометрии, а низкие результаты могут быть обусловлены не истинной мышечной слабостью, а невозможностью качественно выполнить тест вследствие суставного поражения, которое встречается у всех пациентов с РА.

По данным нашего исследования, сочетание опросника SARC-F с результатами кистевой динамометрии или теста «Встать со стула», так же, как и совместное использование тестов оценки мышечной силы, не привело к изменениям чувствительности и специфичности до желаемого уровня. При использовании всех трех методов чувствительность составила 71%, что было ниже, чем для отдельно проведенной кистевой денситометрии, а специфичность оказалась самой низкой из всех рассматриваемых комбинаций.

## Заключение

Таким образом, диагностика СП по критериям EWGSOP2 у женщин с РА представляется затруднительной. Кистевая динамометрия оказалась высоко чувствительным, но недостаточно специфичным методом, опросник SARC-F и тест «Встать со стула» показали как низкую чувствительность, так и специфичность, что указывает на необходимость разработки специфического для РА скринингового метода и совершенствование методов I этапа диагностики СП.

## Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Работа проводилась в рамках научной темы № НИОКТР АААА-А20-120040190015-5 «Ревматоидный артрит и коморбидная патология: диагностика и персонализированная терапия» (раздел Комплексный метод оценки локомоторных нарушений у больных РА).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rosenberg I.H. Summary comments. Am J Clin Nutr. 1989;50(5):1231–1233. DOI: 10.1093/AJCN/50.5.1231
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age and Ageing. 2010;39 (4):412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing. 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
4. Malmstrom T, Morley J. SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(8):531–532. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.018
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative.

- Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580–1588. DOI: 10.1136/ard.2010.138461
6. Krzysińska-Siemaszkó R, Deskur-Śmielecka E, Kaluźniak-Szymanowska A, et al. Comparison of diagnostic performance of SARC-F and its two modified versions (SARC-CalF and SARC-F+EBM) in community-dwelling older adults from Poland. Clin Interv Aging. 2020;15:583–594. DOI: 10.2147/cia.s250508
  7. Mienche M, Setiati S, Setyohadi B, et al. Diagnostic performance of calf circumference, thigh circumference, and SARC-F Questionnaire to identify sarcopenia in elderly compared to Asian Working Group for Sarcopenia's Diagnostic Standard. Acta Med Indones. 2019;51(2):117–127.
  8. Yang M, Hu X, Xie L, et al. Screening sarcopenia in community-dwelling older adults: SARC-F vs SARC-F combined with calf circumference (SARC-CalF). J Am Med Dir Assoc. 2018;19(3):277.e1–277.e8. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.12.016
  9. Miller J, Wells L, Nwulu U, et al. Validated screening tools for the assessment of cachexia, sarcopenia, and malnutrition: A systematic review. Am J Clin Nutr. 2018;108(6):1196–1208. DOI: 10.1093/ajcn/nqy244
  10. Kurita N, Wakita T, Kamitani T, et al. SARC-F validation and SARC-F+EBM derivation in musculoskeletal disease: The SPSS-OK Study. J Nutr Health Aging. 2019;23(8):732–738. DOI: 10.1007/s12603-019-1222-x
  11. Сулейманова АК, Сафонова ЮА, Баранова ИА. Частота саркопении у пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких: сравнение диагностических алгоритмов Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (редакции 2010 и 2018 гг.). Пульмонология. 2019;29(5):564–570. [Suleymanova AK, Safonova YuA, Baranova IA. Frequency of sarcopenia in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Comparison of diagnostic algorithms of the European Working Group on Sarcopenia in the Elderly (2010 and 2018 revisions). Pulmonologiya. 2019;29(5):564–570 (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-564-570
  12. Vlietstra L, Stebbings S, Meredith-Jones K, et al. Sarcopenia in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The association with self-reported fatigue, physical function and obesity. PLoS ONE. 2019;14(6):e0217462. DOI: 10.1371/journal.pone.0217462
  13. Beenakker K, Ling C, Meskers C, et al. Patterns of muscle strength loss with age in the general population and patients with a chronic inflammatory state. Ageing Res Rev. 2010;9(4):431–436. DOI: 10.1016/j.arr.2010.05.005

**Торопцова Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>  
**Добровольская О.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>  
**Ефремова А.О.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8155-6101>  
**Никитинская О.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

# Дистанционный мониторинг пациентов с аксиальным спондилоартритом в период пандемии COVID-19: результаты и перспективы использования информационной технологии «ASpine»

Д.Г. Румянцева<sup>1</sup>, А.М. Лиля<sup>1,2</sup>, Ш. Эрдес<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34  
<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

**Контакты:** Румянцева Дарья Гаврильевна, rumiantceva01@gmail.com

**Contacts:** Daria Rumiantceva, rumiantceva01@gmail.com

**Поступила** 26.10.2020  
**Принята** 13.11.2020

В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 по всему миру резко возросла потребность в дистанционной связи между врачами и пациентами.

**Цель** — оценить возможности дистанционного взаимодействия между врачом-ревматологом и пациентами с использованием информационной технологии «ASpine» в условиях пандемии COVID-19.

**Материал и методы.** В рамках научного проекта использовалась информационная технология «ASpine», которая состоит из двух частей. Первая — непосредственно мобильное приложение для пациента с диагнозом аксиальный спондилоартрит и вторая — программа для персонального компьютера, которой пользуется врач-ревматолог для мониторинга состояния пациентов. В мобильном приложении «ASpine» пациенты заполняют опросники BASDAI, ASDAS-CPB, BASFI, вносят данные различных исследований, контролируют выполнение ежедневных занятий лечебной физкультурой. Также в программе имеется возможность связаться с лечащим врачом посредством текстовых сообщений. В статье представлен опыт работы одного врача-ревматолога с информационной технологией «ASpine» в период пандемии COVID-19 с апреля по июнь 2020 г.

**Результаты.** С 1 января по 6 июня 2020 г. общее количество загрузок приложения «ASpine» из AppStore и GooglePlay составило 1778, больше всего скачиваний пришлось на время пандемии COVID-19. За этот период врач-ревматолог с помощью «ASpine» дистанционно наблюдал 71 пациента с аксиальным спондилоартритом. 47 (66,1%) из них были прикреплены с апреля по июнь 2020 г. На 1 июня 2020 г. среднее значение BASDAI у наблюдавшихся больных составило  $4,7 \pm 2,3$ , BASFI —  $3,5 \pm 2,7$ , ASDAS-CPB —  $3,1 \pm 1,1$ . Во время пандемии сообщения от пациентов приходили ежедневно в количестве от 1 до 16. Их рассмотрение и подготовка ответа врачом на одно обращение в среднем занимало 5 минут; обычно ежедневно на ответы требовалось не более 30 минут.

**Заключение.** Программа «ASpine» для пациентов с аксиальным спондилоартритом в период сложной обстановки в стране, обусловленной ограничительными мерами по профилактике COVID-19, оказала реальную помощь как альтернативный метод связи с лечащим врачом. В свою очередь, врачу ревматологу данная технология позволяет дистанционно мониторить состояние здоровья большого числа пациентов при небольших затратах рабочего времени (не более 30 минут в день на 71 пациента).

**Ключевые слова:** телемедицина, мобильное приложение, коронавирусная инфекция, COVID-19, пандемия, аксиальный спондилоартрит, спондилоартрит, анкилозирующий спондилит

**Для цитирования:** Румянцева ДГ, Лила АМ, Эрдес Ш. Дистанционный мониторинг пациентов с аксиальным спондилоартритом в период пандемии COVID-19: результаты и перспективы использования информационной технологии «ASpine». *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):683–690.

## REMOTE MONITORING OF PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS DURING THE COVID-19 PANDEMIC: RESULTS AND PROSPECTS OF USING THE INFORMATION TECHNOLOGY “ASPIKE”

Daria G. Rumiantceva<sup>1</sup>, Aleksander M. Lila<sup>1,2</sup>, Shandor Erdes<sup>1</sup>

During the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, the need for remote communication between doctors and patients has increased around the world.

**Objective:** remote interaction between rheumatologist and patients using “ASpine” technology in the context of the COVID-19 pandemic.

**Subjects and methods.** Within the framework of the scientific project, the information technology “ASpine” was used, which consists of two parts. The first is directly a mobile application for patients with a diagnosis of axial spondyloarthritis and the second is a program for a personal computer that is used by a rheumatologist. In the “ASpine” application, patients fill out BASDAI, ASDAS-CRP, BASFI questionnaires, enter data from various studies, and control the performance of daily exercise therapy. Also, the program has the ability to contact the attending physician via text messages.

The paper presents the experience of one rheumatologist with the information technology “ASpine” during the COVID-19 pandemic from April to June 2020.

**Results.** From January 1 to June 6, 2020, the total number of downloads of “ASpine” applications from the AppStore and GooglePlay was 1778, most of all during the COVID-19 pandemic. During this period, a rheumatologist using “ASpine” remotely observed 71 patients with axial spondyloarthritis. 47 (66.1%) of them were attached from April to June 2020. As of June 1, 2020, the average BASDAI in the observed values of patients was  $4.7 \pm 2.3$ , BASFI —  $3.5 \pm 2.7$ , ASDAS-CRP —  $3.1 \pm 1.1$ . During a pandemic, messages from patients came in daily from 1 to 16. Their review and preparation of a response by a doctor per call took an average of 5 minutes; usually it took no more than 30 minutes to answer each day.

**Conclusion.** The “ASpine” program for patients with axial spondyloarthritis during a difficult situation in the country caused by restrictive means of preventing COVID-19 provided real help as an alternative method of communication with the attending physician. In turn, the technology allows a rheumatologist to remotely monitor the health status of a large number of time expenditures (no more than 30 minutes per day for 71 patients).

**Keywords:** telemedicine, mobile application, coronavirus infection, COVID-19, pandemic, axial spondyloarthritis, spondyloarthritis, ankylosing spondylitis

**For citation:** Rumiantceva DG, Lila AM, Erdes S. Remote monitoring of patients with axial spondyloarthritis during the COVID-19 pandemic: results and prospects of using the information technology “ASpine”. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):683–690 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-683-690

«Целью Глобальной стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020–2024 гг. в области цифрового здравоохранения является пропаганда здорового образа жизни и благополучия для всех, везде, в любом возрасте» [1]. Для реализации своего потенциала национальные или региональные инициативы в области цифрового здравоохранения должны опираться на надежную стратегию, которая объединяет финансовые, организационные, людские и технологические ресурсы. ВОЗ будет уделять основное внимание предоставлению странам возможности планировать, внедрять и улучшать безопасные технологии, которые обеспечат достижение данной цели для улучшения здоровья и благополучия всех слоев населения вне зависимости от места проживания.

В Российской Федерации (РФ) с 1 января 2018 г. вступил в силу федеральный закон (ФЗ) о телемедицине (№ 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ по вопросам применения информационных технологий в сфере здравоохранения»), благодаря которому пациенты могут получать медицинскую помощь дистанционно посредством телемедицинских консультаций. В настоящее время существует несколько определений телемедицины. Согласно определению ВОЗ, телемедицина — это предоставление услуг здравоохранения в условиях, когда расстояние является критическим фактором с использованием информационно-коммуникационных технологий для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения исследований и оценок, а также для непрерывного образования медицинских работников в интересах улучшения здоровья населения и развития местных сообществ [2].

ФЗ № 242 от 29.06.17 г. дополнил Статью 2 ФЗ № 323 пунктом 22, который определяет телемедицинские технологии как информационные технологии, обеспечивающие дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой, с пациентами и/или их законными представителями, идентификацию и аутентификацию указанных лиц, документирование совершаемых ими действий при проведении консилиумов, консультаций, дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента. Таким образом, телемедицина — это не отдельный вид медицинской деятельности, а технология, которая используется при осуществлении медицинской деятельности.

Американский венчурный фонд Rock Health опубликовал отчет, в котором утверждает, что инвестиции в сфере информационных технологий в здравоохранении в первом квартале этого года удвоились по сравнению с аналогичным периодом прошлого года. По данным фонда, инвестиции в стартапы в сфере цифрового здравоохранения в США с января по март этого года составили 3,1 млрд долларов. Это почти в два раза больше, чем за аналогичный период прошлого года, и почти половина от общего годового объема в 7,4 млрд долларов [3]. Стартапы в сфере

цифрового здравоохранения в Европе с 2015 г. привлекли почти 7 млрд долларов более чем в 1300 сделках. Несмотря на то, что компании США по-прежнему представляют большую часть рынка цифрового здравоохранения, 2019 г. стал рекордным по финансированию и сделкам для стартапов в этой сфере в Европе, что составило около 2,4 млрд долларов более чем в 300 сделках. Российская компания DOC+, представляющая услуги онлайн-консультирования врачами разных специальностей, находится на 12-м месте среди европейских компаний по объему инвестиций на 2020 г. (21 млрд долларов) [4].

Наиболее активное развитие телемедицина в РФ и мире получила в 2020 г. во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, когда традиционные услуги здравоохранения стали труднодоступны для широких слоев населения из-за ограничительных мер. 22 марта 2020 г. в связи с распространением коронавирусной инфекции на официальном сайте Минздрава РФ во вкладке «новости» были опубликованы рекомендации пациентам, страдающим аутоиммунными заболеваниями и получающим иммуносупрессивную терапию. Им предложено соблюдать меры предосторожности, чтобы снизить риск заражения: «для этого рекомендовано временно ограничить контакты с другими людьми, пользование общественным транспортом, посещение общественных мест, таких как торговые центры и магазины, поликлиники и др.» [5]. В то же время по всей стране большинство ревматологических стационаров были перепрофилированы на время пандемии, а амбулаторные приемы специалистов ограничены. Вместе с тем, согласно международным и российским рекомендациям по ведению пациентов с ревматическими заболеваниями, активный мониторинг и своевременная коррекция терапии позволяют сохранить качество жизни и предупредить развитие необратимых изменений. Для некоторых пациентов промежутки времени в 2–3 месяца без помощи профильного специалиста ревматолога может привести к жизнеугрожающим состояниям. Поэтому дистанционный мониторинг хронических заболеваний в настоящее время становится все более актуальным.

В свою очередь, парламентом РФ был предложен ряд поправок к закону «Об основах охраны здоровья граждан». Данный законопроект предусматривает возможность оказания медицинской помощи, в том числе с применением телемедицинских технологий при чрезвычайных ситуациях или угрозе распространения опасного заболевания. Сейчас он находится на рассмотрении Государственной думы РФ в первом чтении [6].

Также внесены важные поправки к законопроекту «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций», принятому 12.05.2020 г. Госдумой РФ в первом чтении [7]. Предлагается ввести особый порядок определения тарифов обязательного медицинского страхования (ОМС) для телемедицинских консультаций и других цифровых решений в здравоохранении [7]. Эта поправка

позволит оплачивать из средств фонда ОМС телемедицинскую помощь и работу систем поддержки принятия врачебных решений.

По мнению аналитиков, технологии бесконтактного мониторинга пациентов тяготеют к использованию видео, звукового анализа и мобильных платформ, включающих передовые технологии, такие как машинное обучение и алгоритмы искусственного интеллекта. Поэтому рынок цифровой медицины динамично растет. По данным Global Market Insights, объем мирового рынка к 2025 г. увеличится более чем в 5 раз и достигнет 504,4 млрд долларов, тогда как в 2018 г. данный показатель составлял 86,4 млрд долларов.

В настоящее время, в связи с развитием информационно-коммуникационных технологий и мобильных систем связи, есть возможность проводить и развивать дистанционный мониторинг состояния пациентов, находящихся на длительной терапии.

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) — это хроническое воспалительное ревматическое заболевание, которое поражает преимущественно позвоночник и крестцово-подвздошные суставы, нарушая их функцию, и значительно снижая качество жизни. Пациенты с аксСпА могут быть кандидатами на использование мобильных технологий в здравоохранении. Дебют аксСпА приходится на молодой возраст (приблизительно от 20 до 35 лет) [8], когда больные обычно могут быстро освоить новые технологии и устройства [9]. Согласно исследованию E. Mollard и K. Michaud [10], 90% людей почти всегда держат свои мобильные устройства возле себя [10]. Кроме того, люди, страдающие аксСпА, очень обеспокоены влиянием заболевания на жизненный прогноз. Поскольку пациенты должны следить за состоянием своего здоровья постоянно, мобильные приложения и программы могут им помочь в вопросах самоконтроля, мотивационной поддержки, медицинского информационного образования и приверженности лечению. Портативность мобильных устройств (смартфонов) потенциально может служить благоприятным фактором, обеспечивающим возможность долгосрочного наблюдения и содействия оказанию медицинской помощи дистанционно из любой точки мира.

В 2017 г. была опубликована история создания, описание технической составляющей и предварительные результаты тестирования мобильного приложения «ASpine», совместной разработки ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Межрегиональной общественной благотворительной организации инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева» (МРОБОИ «ОВББ») [11]. В настоящее время в мире до сих пор нет доступных аналогов мобильных приложений «ASpine», которые бы позволили врачам-ревматологам дистанционно мониторить состояние здоровья больных аксСпА, а пациентам — контактировать с лечащим врачом [12]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 использование программы «ASpine» стало еще более актуальным.

**Целью работы** была оценка возможности дистанционной взаимосвязи между врачом-ревматологом и пациентами с использованием информационной технологии «ASpine» в период пандемии COVID-19.

## Материал и методы

Мобильное приложение «ASpine» имеется в свободном доступе, пациенты с аксСпА могут скачать его на свои

мобильные устройства из Play Market, AppStore и использовать как инструмент самоконтроля за состоянием здоровья.

В рамках нашего научного проекта к мобильному приложению была добавлена программа для персонального компьютера (ПК), которой пользуется врач-ревматолог для мониторинга состояния пациентов. В программе также имеется возможность дистанционной связи между врачом и пациентом. Скачав приложение «ASpine», пациент имел возможность «прикрепиться» к лечащему врачу, участвовавшему в данном научном проекте, на очном визите после установления диагноза аксСпА и подписания информированного согласия. У пациента и врача была возможность обмена информацией. Все данные о пациенте строго конфиденциальны и доступны только его лечащему врачу.

Администратор проекта регистрировал в программе для ПК врачей-ревматологов, участвовавших в апробации информационной технологии «ASpine», и их пациентов (рис. 1).

Согласно ФЗ № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ по вопросам применения информационных технологий в сфере здравоохранения», в рамках организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий существует дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой и с пациентами и/или их законными представителями. Медицинские работники могут взаимодействовать с пациентами посредством видеоконсультаций, аудиосвязи, обмена текстовыми сообщениями и файлами.

Дистанционное взаимодействие врачей между собой в программе «ASpine» происходит только при условии, что администратор «прикрепляет» пациентов к врачу-ревматологу, при этом он не имеет возможности видеть персональные данные больных. Взаимодействие врача-ревматолога с пациентом подразумевает доступ лечащего врача к информации о состоянии здоровья больного, обмен текстовыми сообщениями и файлами.

Мобильное приложение «ASpine» предназначено для пациентов с аксСпА и построено на выполнении ими определенных задач, которые позволяют максимально оптимизировать лечебный процесс (рис. 2). Это достигается посредством регулярного заполнения опросников BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS-CРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — С-реактивный белок) и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), внесения данных различных исследований, автоматических напоминаний о необходимости приема лекарственных препаратов, ежедневных занятий лечебной физкультурой (ЛФК) и возможности связаться с лечащим врачом посредством текстовых сообщений. Пользователь может самостоятельно выбирать частоту напоминаний о той или иной задаче в календаре и получать за выполненное задание «баллы здоровья» для большей мотивации.

При регистрации пользователя в приложении «ASpine» соблюдены все юридические нормы о локализации хранения и отдельных процессов обработки персональных данных, определенные в ФЗ № 242 от 21 июля 2014 г. «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ в части уточнения порядка обработки персональных данных в информационно-телекоммуникационных сетях» и необходимости добровольного информированного согласия в соответствии с требованиями законодательства РФ.

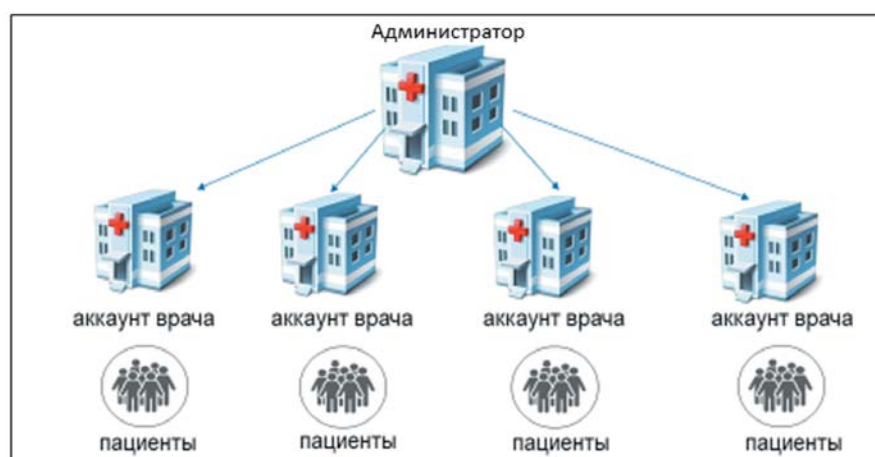


Рис. 1. Структура программы «ASpine»



Рис. 2. Примеры интерфейсов с отображением динамики индексов BASDAI, BASFI в приложении «ASpine»

Индексы BASDAI и ASDAS-CPB позволяют оценить клиническую активность аксСпА, BASFI отражает функциональный статус пациента. Соответствующие опросники заполняются пациентами согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России и ASAS [13, 14]. В начале использования приложения независимо от активности заболевания пациенту еженедельно приходят уведомления о необходимости заполнения опросников BASDAI, ASDAS-CPB, BASFI. В дальнейшем он имеет возможность самостоятельно регулировать частоту заполнения опросников. Однако при значении индекса BASDAI  $\geq 4$  и/или ASDAS-CPB  $\geq 2,1$ , система оповещает пациента о том, что у него увеличилась степень активности заболевания и требуется еженедельное заполнение опросников, а также

консультация лечащего врача. Одновременно приложение посылает оповещение об ухудшении состояния данного пациента его лечащему врачу. Помимо этого пациенты могут вносить в систему данные инструментальных и лабораторных исследований. Они также дают возможность врачу контролировать лекарственную терапию, внося данные о дозе и частоте приема препаратов и могут просматривать видео с уроками ЛФК.

При обострении заболевания или появлении новых симптомов, например, впервые возникшей боли в суставе, или неблагоприятной реакции на препарат у пациента есть возможность сообщить об этом своему врачу. Далее открывается диалоговое окно, которое позволяет врачу отправить комментарий либо пригласить пациента на очный прием.

## Результаты

Всего за период с 1 января по 6 июня 2020 г. мобильное приложение «ASpine» было установлено 1778 раз, из них 1265 — из Play Market и 513 — из AppStore. Больше всего скачиваний пришлось на период пандемии COVID-19, особенно на май 2020 г. В подавляющем большинстве случаев мобильное приложение «ASpine» скачивали пользователи, находившиеся в России, а также на Украине, в США и в Казахстане.

Всего в системе «ASpine» было зарегистрировано 10 ревматологов, в том числе 3 сотрудника ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва), 5 врачей из Республики Саха (Якутия) (Якутск) и 2 — из Санкт-Петербурга. В данной статье мы подробнее рассмотрим работу одного врача-ревматолога ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках научного проекта в условиях пандемии COVID-19 с апреля по июнь 2020 г.

В целом у данного специалиста за весь период работы с технологией «ASpine» дистанционно наблюдался 71 пациент с аксСпА. 47 (66,1%) из этих больных были прикреплены в период пандемии с апреля по июнь 2020 г. Средний возраст пациентов составил  $37,4 \pm 9,5$  года. Среди них было 42,3% мужчин и 57,7% женщин. 47 (66,1%) больных были позитивны по HLA-B27.

На 1 июня 2020 г. среднее значение BASDAI у наблюдавшихся пациентов составило  $4,7 \pm 2,3$ , BASFI —  $3,5 \pm 2,7$ , ASDAS-CPB —  $3,1 \pm 1,1$ . У 29 (40,8%) пациентов регистрировалась высокая активность аксСпА (BASDAI  $\geq 4$  и/или ASDAS-CPB  $\geq 2,1$ ).

На главном экране программы «ASpine» у лечащего врача (рис. 3) отображается список всех прикрепленных к нему пациентов с информацией об активности заболевания.

Во время пандемии сообщения от пациентов приходили ежедневно в количестве от 1 до 16, в том числе один

пользователь мог отправить несколько сообщений. В среднем ежедневно 3–4 человека присылали различные вопросы. В первую очередь, они касались организационных проблем во время пандемии COVID-19, например, необходима ли в данный момент пациенту госпитализация или очный прием ревматолога и куда можно обратиться. Рассмотрение и ответ у врача занимали в среднем 5 минут, то есть затрачивалось ежедневно не более 30 минут рабочего времени на ответы пациентам. При необходимости врач мог зайти на персональную страницу пациента и оценить динамику активности заболевания, функционального статуса, назначенную терапию, результаты клинических анализов и задания, которые пользователь установил для самоконтроля (рис. 4).

Таким образом, дистанционная работа врача-ревматолога с 71 пациентом в информационной технологии «ASpine» в период пандемии COVID-19 показала свою эффективность. Программа «ASpine» для пациентов с аксСпА в сложный период пандемии была востребована и оказала реальную помощь как альтернативный метод взаимодействия лечащего врача с пациентом. Данная технология позволяет дистанционно мониторить состояние здоровья большого количества больных при небольших затратах рабочего времени.

## Обсуждение

Проблемы, с которыми столкнулось современное здравоохранение всего мира в 2020 г. во время пандемии COVID-19, показали необходимость развития и внедрения новых альтернативных способов взаимодействия пациентов с врачами. Телемедицина может стать эффективным инструментом для выполнения поставленных задач. Резкое увеличение количества загрузок мобильного приложения

| ASpine<br>for doctors          |              |                      | Список пациентов | Мой профиль | Сообщения | Справочники | Выйти |
|--------------------------------|--------------|----------------------|------------------|-------------|-----------|-------------|-------|
| Список моих пациентов в ASpine |              |                      | Найти пациента   |             |           |             |       |
| ФИО                            | Инвалидность | Носительство HLA-B27 |                  |             |           |             |       |
| Пациент №1                     | Есть: III    | Есть                 |                  |             |           |             |       |
| ⚠ Пациент №2                   | Есть: III    | Нет                  |                  |             |           |             |       |
| Пациент №3                     | Нет          | Есть                 |                  |             |           |             |       |
| Пациент №4                     | Нет          | Нет                  |                  |             |           |             |       |
| ⚠ Пациент №5                   | Есть: II     | Есть                 |                  |             |           |             |       |
| Пациент №6                     | Нет          | Нет                  |                  |             |           |             |       |
| ⚠ Пациент №7                   | Нет          | Есть                 |                  |             |           |             |       |
| ⚠ Пациент №8                   | Нет          | Есть                 |                  |             |           |             |       |
| ⚠ Пациент №9                   | Есть: II     | Есть                 |                  |             |           |             |       |
| Пациент №10                    | Нет          | Нет                  |                  |             |           |             |       |
| ⚠ Пациент №11                  | Нет          | Нет                  |                  |             |           |             |       |

Рис. 3. Главный экран с перечнем всех пациентов лечащего врача ревматолога

## Медицинские данные

Инвалидность

**Нет**

Аллергические реакции на лекарства

**Нет**

Сопутствующие установленные заболевания

**Нет**

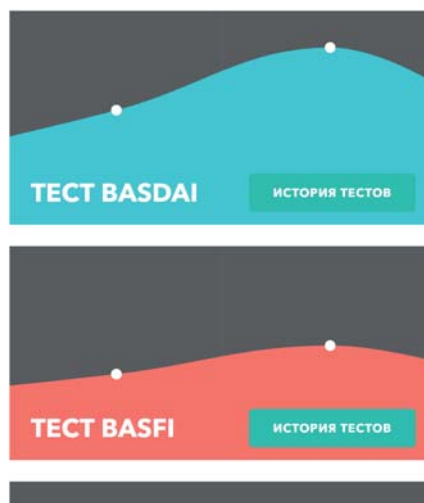
Наследственность по ревматическим болезням

**Нет**

Носительство HLA-B27

**Есть**

Последние результаты прохождения тестов



А

## Упражнения для низк. активности

Периодичность: Ежедневно

Выполнено 2020-06-08 11:59:06

[ПОДРОБНЕЕ](#)

## Диаскинтест

Периодичность: 1 раз в полгода

Выполнено 2020-05-18 12:25:44

[ПОДРОБНЕЕ](#)

## Анализ крови

Периодичность: 1 раз в 3 месяца

Выполнено 2020-05-18 12:20:52

[ПОДРОБНЕЕ](#)

## Рентген

Периодичность: 1 раз в год

Выполнено 2020-05-18 12:26:57

[ПОДРОБНЕЕ](#)

Б

## Название задания

## Дата и время

ЦЕЛЕБРЕКС Задание выполнено

26.05.2020, 16:12

Упражнения для низк. акти... Задание пропущено

24.05.2020, 23:59

Упражнения для сред. акт... Задание пропущено

24.05.2020, 23:59

ЦЕЛЕБРЕКС Задание пропущено

24.05.2020, 18:00

Температура Задание выполнено

24.05.2020, 22:36

Температура Задание выполнено

24.05.2020, 22:36

Давление Задание выполнено

24.05.2020, 22:35

Давление Задание выполнено

24.05.2020, 22:35

Оценка самочувствия Задание выполнено

24.05.2020, 22:34

ЦЕЛЕБРЕКС Задание выполнено

24.05.2020, 22:32

Карта болей суставов Задание выполнено

24.05.2020, 22:27

В

**Рис. 4.** Пример персональной страницы пациента с аксСпА в программе для ПК лечащего врача ревматолога. А – основная страница, Б – задания, которые пациент себе установил, В – история выполнения всех заданий

«ASpine» в период пандемии COVID-19 подтверждает потребность пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями в активном самоконтроле и дистанционном наблюдении профильного специалиста. Работа с приложением «ASpine» за пределами РФ также указывает на востребованность данной технологии, предположительно в связи с трудностями получения пациентами специализированной помощи. Учитывая распространенность анкилозирующего спондилита, которая составляет 0,1 на 100 тыс. населения [15], за последние несколько месяцев примерно каждый пятидесятый пациент в России установил себе приложение «ASpine».

Вовлечение пациентов в контроль за своим состоянием здоровья с помощью мобильного приложения имеет важное значение в улучшении приверженности лечению и может способствовать уменьшению активности заболевания и количества очных посещений профильных специалистов. По данным заполнения опросников BASDAI и ASDAS-CPB в приложении «ASpine», в период пандемии COVID-19 почти половина пациентов находилась в обострении, что подчеркивает важность дистанционного мониторинга. Одной из причин высокой активности болезни может быть резкое ограничение возможности проведения очных консультаций и стационарного лечения в профильных отделениях, а иногда и приостановление терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами.

Анализируя работу врача-ревматолога с сообщениями, можно сделать вывод, что данное взаимодействие значительно сокращает экономические потери как со стороны системы здравоохранения, так и со стороны пациентов. Врач может дистанционно следить за динамикой состояния больного и выполнением данных им рекомендаций, не заполняя при этом многочисленные медицинские документы. Кроме того, уменьшается нагрузка на амбулаторную сеть и расходы пациентов на транспортные услуги, потому что большинство вопросов можно быстро решить дистанционно, не приходя на очный визит к доктору.

Телемедицина по сути это технология, позволяющая оказывать медицинскую помощь на расстоянии, в которую входят дистанционный мониторинг врачом пациентов и онлайн-консультация. Есть две основные системы, где по защищенным каналам можно передавать персональные данные и осуществлять телемедицинские консультации: федеральная телемедицинская информационная система и единая государственная информационная система в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ). Оказание телемедицинских услуг осуществляется за счет средств ОМС на основе точечных тарифных соглашений, формируемых на региональном уровне территориальными фондами ОМС, органами власти регионов и страховыми организациями. Также проведение телемедицинских консультаций возможно за счет добровольного медицинского страхования и личных средств пациентов. Поэтому уже в ближайшем будущем прогнозируется увеличение количества различных телемедицинских технологий как в частном, так и в государственном секторе лечебно-профилактических учреждений.

Похожая система мониторинга пациентов с AC «Smart-phone SpondyloArthritis Management System

(SpAMS)» реализуется в Китае с помощью мобильного приложения для передачи текстовых и голосовых сообщений «Wechat» [16]. Работа в «SpAMS» основана также на дистанционном мониторинге врачами-ревматологами пациентов с анкилозирующим спондилитом и при необходимости позволяет вызывать их на очные консультации. Главное отличие системы заключается в том, что «SpAMS» работает только на основе приложения «Wechat» и только в Китае, тогда как технология «ASpine» более универсальна и может быть внедрена во многих странах.

### Заключение

Таким образом, технологическая революция в здравоохранении продолжается, и пандемия COVID-19 явилась лишь катализатором в осознании медицинским сообществом необходимости внедрения телемедицинских мобильных инноваций в реальную клиническую практику. Однако, к сожалению, пока мало специалистов, которые обладают необходимыми знаниями одновременно в области медицины и в области цифровых технологий. По-прежнему существуют проблемы с оцифровкой медицинских данных и их извлечением из носителей, трансформацией рутинной клинической деятельности в онлайн-системы и наоборот. Но с принятием поправок в законодательстве по проведению телемедицинских консультаций у нас открываются перспективы развития цифрового здравоохранения, в том числе и в области ревматологии.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

*Исследование выполнено в рамках поисковой темы «Разработка методов диагностики и дистанционного мониторинга поражения осевого скелета при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите», номер темы НИОКР АААА-А20-120041490010-4.*

*Авторы выражают благодарность за помощь в создании и поддержке мобильного приложения «ASpine» председателю некоммерческой организации «ОВББ» Алексею Ситало, сотруднику ООО «Мастер алгоритмов» Михаилу Дудареву, компании ООО «НовоТех»: Александру Демченко (исполнительному директору, руководителю проекта), Александру Гарматенко (техническому директору), Жанне Кравченко (проект-менеджеру), Антону Порошину (ведущему разработчику системы управления и API), Максиму Петренко (разработчику системы управления и API), Алексею Дячек (разработчику мобильного приложения), Людмиле Николаенко (разработчику системы управления), Валентину Дроздову (дизайнеру), Дарье Пишта (ведущему дизайнеру приложения).*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO. Digital health. URL: <https://www.brenda-enzymes.org/enzyme.php?ecno=2.3.1.54> (Date accessed: 2020).
2. WHO. A health telematics policy in support of WHO's Health-For-All strategy for global health development: report of the WHO group consultation on health telematics, 11–16 December, Geneva, 1997. Geneva, World Health Organization, 1998.
3. Инвестиции в цифровую медицину США удвоились. [US digital medicine investment doubles (In Russ.)]. URL: <https://evercare.ru/news/investicii-v-cifrovuyu-medicinu-v-ssha-udvoilis> (Date accessed: 2020).
4. Самые хорошо финансируемые цифровые стартапы в области здравоохранения в Европе. [Best funded digital healthcare start-ups in Europe (In Russ.)]. URL: <https://evercare.ru/news/samye-khorosho-finansiruemye-cifrovyie-startapy-v-oblasti-zdravookhraneniya-v-evrope> (Date accessed: 2020).
5. Министерство здравоохранения РФ. Информация для пациентов, получающих иммуносупрессивную и химиотерапию. [Ministry of Health of the Russian Federation. Information for patients receiving immunosuppressive drugs and chemotherapy (In Russ.)]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/03/22/13562-informatsiya-dlya-patsientov-poluchayuschih-immunosuppressivnyuyu-i-himioterapiyu> (Date accessed: 2020).
6. Система обеспечения законодательной деятельности. Законопроект № 930215-7 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»» (в части особенностей оказания медицинской помощи в условиях чрезвычайных ситуаций). [Legislative support system. Bill No. 930215-7 On Amendments to the Federal Law "On the fundamentals of health protection of citizens in the Russian Federation" (regarding the peculiarities of providing medical care in emergency situations) (In Russ.)]. URL: [http://sozd.duma.gov.ru/bill/930215-7#bh\\_histras](http://sozd.duma.gov.ru/bill/930215-7#bh_histras) (Date accessed: 2020).
7. Система обеспечения законодательной деятельности. Законопроект № 922869-7 «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации». [Legislative support system. Draft Law No. 922869-7 "On Experimental Legal Regimes in the Field of Digital Innovation in the Russian Federation." (In Russ.)]. URL: <https://sozd.duma.gov.ru/bill/922869-7> (Date accessed: 2020).
8. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ, и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? Терапевтический архив. 2017;89(5):33–37. [Rumiantceva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiological axial spondyloarthritis: two stages of one disease? Terapevticheskii arkhiv. 2017;89(5):33–37 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201789533-37
9. Sawyer SM, Afifi RA, Bearinger LH, et al. Adolescence: A foundation for future health. Lancet. 2012;379(9826):1630–1640. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60072-5
10. Mollard E, Michaud K. Mobile apps for rheumatoid arthritis: opportunities and challenges. Rheum Dis Clin N Am. 2019;45(2):197–209. DOI: 10.1016/j.rdc.2019.01.011
11. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Проект мобильного приложения «ASpine» для пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):621–627. [Rumiantceva DG, Dubinina TV, Erdes SF. Draft «ASpine» mobile application for patients with early axial spondyloarthritis. Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):621–627 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-621-627
12. My health apps. URL: <http://myhealthapps.net/> (Date accessed: 2020).
13. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):344–350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):344–350 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
14. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(2):ii1–ii44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018
15. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32–39. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(1):32–39 (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
16. Ji X, Wang Y, Ma Y, et al. Improvement of disease management and cost effectiveness in Chinese patients with ankylosing spondylitis using a smart-phone management system: A prospective cohort study. Biomed Res Int. 2019;2019:2171475. DOI: 10.1155/2019/2171475

Румянцева Д.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1684-1213>

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

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

# Возможности модификации терапии у пациентов с анкилозирующим спондилитом, достигших частичной ремиссии на фоне лечения адалимумабом: данные реальной практики

А.В. Петров<sup>1</sup>, Я.О. Шевнина<sup>2</sup>, А.С. Гаффарова<sup>1</sup>, Н.В. Матвеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет

им. В.И. Вернадского» 295051, Российская Федерация, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

<sup>2</sup>ГБУЗ Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» 295017, Российская Федерация, Симферополь, ул. Киевская, 69

<sup>1</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU 295051, Russian Federation, Simferopol, Lenin boulevard, 5/7

<sup>2</sup>Crimean Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko 295017, Russian Federation, Simferopol, Kievskaya str., 69

**Контакты:** Петров Андрей Владимирович, petroff14@yandex.ru

**Contacts:** Andriy Petrov, petroff14@yandex.ru

**Поступила** 20.12.2019  
**Принята** 13.11.2020

**Цель исследования** — оценить длительность сохранения ремиссии или статуса неактивного заболевания у больных анкилозирующим спондилитом с частичной ремиссией на фоне лечения адалимумабом (АДА) после его отмены.

**Материалы и методы.** Наблюдались 26 больных с анкилозирующим спондилитом, у которых в результате длительного применения (в течение 24 месяцев и более) АДА в виде подкожных инъекций по 40 мг 1 раз в две недели наблюдалась частичная клиническая ремиссия заболевания. АДА отменялся после 3–4-месячного периода применения в деэскалационном режиме в виде 1 инъекции (40 мг) 1 раз в 4 недели. После отмены АДА больные продолжали принимать нестероидные противовоспалительные препараты, сульфасалазин в дозе 1,5–2 г в сутки ( $n=11$ ) и метотрексат 10 мг в неделю ( $n=3$ ). Оценка клинических, лабораторных и ультразвуковых параметров анкилозирующего спондилита проводилась через 3, 6 и 12 месяцев после отмены АДА.

**Результаты и обсуждение.** Через 6 месяцев частичная ремиссия анкилозирующего спондилита сохранялась у 12 (46,2%), а через 12 месяцев — у 10 (38,5%) больных. Низкая активность заболевания (BASDAI <4) отмечена у 14 (53,8%) и 12 (46,2%) больных соответственно.

**Заключение.** В течение 12 месяцев после отмены АДА обострение анкилозирующего спондилита наблюдалось у 53,8% больных с частичной клинической ремиссией.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, частичная клиническая ремиссия, адалимумаб, индекс ASDAS-СРБ, индекс BASDAI

**Для цитирования:** Петров АВ, Шевнина ЯО, Гаффарова АС, Матвеева НВ. Возможности модификации терапии у пациентов с анкилозирующим спондилитом, достигших частичной ремиссии на фоне лечения адалимумабом: данные реальной практики. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):691–694.

## POSSIBILITY OF TREATMENT MODIFICATION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS ACHIEVED OF PARTIAL REMISSION ON TREATMENT WITH ADALIMUMAB: REAL PRACTICE DATA

Andrey V. Petrov<sup>1</sup>, Yana O. Shevnina<sup>2</sup>, Anife S. Gaffarova<sup>1</sup>, Natalia V. Matveeva<sup>1</sup>

**Objective.** To assess the duration of remission or inactive disease status in patients with achieved partial remission due to treatment with adalimumab (ADA) after it discontinuation.

**Materials and methods.** A dynamic observation was conducted of 26 patients with ankylosing spondylitis with partial remission achieved due to prolonged use (for 24 months or more) of subcutaneous injections of 40 mg ADA once every two weeks. The discontinuation of ADA was carried out after a 3–4 month period of its use in de-escalation mode in the form of 1 injection (40 mg) once every 4 weeks. After discontinuation of ADA, patients continued to take non-steroidal anti-inflammatory drugs, sulfasalazine at a dose of 1.5–2 g per day (11 patients) and methotrexate 10 mg per week (3 patients). Assessment of the clinical, laboratory and ultrasonographic parameters of ankylosing spondylitis was carried out in 3, 6 and 12 months after the abolition of the ADA.

**Results and discussion.** Among the observed patients, partial clinical remission of ankylosing spondylitis maintained after 6 months in 12 (46.2%) patients, and after 12 months — in 10 (38.5%). A low degree of ankylosing spondylitis activity (BASDAI <4) was maintained for 6 months after the abolition of ADA in 14 (53.8%) patients, and after 12 months — in 12 (46.2%).

**Conclusion.** Within 12 months after cancellation of ADA, ankylosing spondylitis exacerbation was observed in 53.8% of patients with initially achieved partial clinical remission.

**Keywords:** ankylosing spondylitis, partial clinical remission, adalimumab, ASDAS-CRP index, BASDAI index

**For citation:** Petrov AV, Shevnina YO, Gaffarova AS, Matveeva NV. Possibility of treatment modification in patients with ankylosing spondylitis achieved of partial remission on treatment with adalimumab: real practice data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):691–694 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-691-694

Анкилозирующий спондилит (АС) представляет собой хроническое аутовоспалительное заболевание с прогрессирующим течением, приводящее к значительному снижению качества жизни больных из-за боли, скованности, нарушения функции позвоночника

и суставов [1, 2]. Возможности лечения АС ограничены длительным применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сульфасалазина (при вовлечении в процесс периферических суставов), лечебной физкультуры и генно-инженерных

биологических препаратов (ГИБП) — ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-17 (ИЛ-17) [3, 4]. В результате применения ГИБП у многих больных АС развивается ремиссия заболевания или стойкое снижение активности воспалительного процесса [5–8]. В связи с этим возникает вопрос о целесообразности постепенной деэскалации противовоспалительной терапии с отменой ГИБП [9, 10]. В то же время данные исследований, в которых больные аксиальным спондилоартритом, включая АС, наблюдались после отмены ингибиторов ФНО- $\alpha$ , свидетельствуют о том, что в течение последующих 6 месяцев у многих из них возникает обострение АС, которое часто требует возобновления терапии ГИБП [11, 12].

**Целью исследования** была оценка длительности сохранения ремиссии или статуса неактивного заболевания у больных с частичной ремиссией на фоне лечения АДА после его отмены.

### Материалы и методы

В исследование были включены 26 больных АС, соответствовавших Нью-Йоркским модифицированным критериям 1984 г. [14], у которых в результате длительного применения (в течение 24 месяцев и более) АДА в виде подкожных инъекций по 40 мг 1 раз в две недели наблюдалась частичная клиническая ремиссия АС. Медиана продолжительности лечения АДА до включения в исследование составила 2,9 [2,1; 3,8] года. Критериями частичной клинической ремиссии АС были значения не выше 2 пунктов (по шкале от 1 до 10) каждого из 4 доменов: общая оценка активности заболевания пациентом, боль (вопрос 2 индекса BASDAI), функциональный статус (индекс BASFI) и воспаление (среднее значение вопросов 5 и 6 индекса BASDAI) [15]. Для всех включенных в исследование больных значения индекса ASDAS-CPB были менее 1,3 [15], а индекса BASDAI — 2 и менее.

Среди наблюдаемых больных было 2 женщины и 24 мужчин, медиана возраста составила 37,2 [25,2; 50,5] года, длительность заболевания варьировала от 14 месяцев до 24 лет (медиана — 10,8 [2,3; 21,0] года). Всем больным АДА назначался в качестве первого ГИБП. У 18 (69,2%) больных была развернутая стадия АС, у 8 (30,8%) — поздняя. Антиген HLA-B27 выявлен у 21 больного (80,7%). Перед назначением АДА вовлечение в процесс тазобедренных суставов наблюдалось у 11 (42,3%), периферических суставов — у 14 (53,8), энтезисы — у 10 (38,5%), а дактилиты — у 4 больных (15,4%). Внескелетные проявления заболевания обнаружены у 4 больных: у 2 — рецидивирующий

увеит и у 2 — аортит с формированием аортального порока сердца. При рентгенологическом исследовании позвоночника у 8 (30,8%) больных выявлены синдесмофиты.

Пациенты, у которых в течение 6 месяцев сохранялась частичная клиническая ремиссия, переводились на деэскалационный режим применения АДА с подкожным введением 40 мг препарата 1 раз в 4 недели. Через 3–4 месяца при сохранении частичной ремиссии АДА отменялся. После отмены АДА все больные продолжали постоянно принимать НПВП, 11 получали сульфасалазин в дозе 1,5–2 г в сутки, 3 — метотрексат подкожно в дозе 10 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю. После отмены АДА пациенты наблюдались в клинике через 3, 6 и 12 месяцев. Определялись индексы BASDAI, BASFI, ASDAS-CPB. Состояние суставов и энтезисов оценивалось с помощью ультразвукового исследования в серой шкале (аппарат ESAOTE MyLab 50 с линейным датчиком частотой от 12 до 18 МГц) и энергетического доплера.

Статистическая обработка проводилась с применением программы Microsoft Office Excel и MedStat. Соответствие показателей нормальному закону распределения оценивалось по величине асимметрии и эксцесса и с помощью критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении рассчитывали среднее ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). При распределении, отличном от нормального, определяли медиану ( $Me$ ) [25-й; 75-й перцентили]. При нормальном распределении для сравнения показателей применяли  $t$ -критерий Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, — критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В течение 12 месяцев после отмены АДА отмечалось постепенное увеличение интенсивности боли в спине, клинических и ультрасонографических признаков воспаления суставов и энтезисов с повышением индекса BASDAI и MASES к 6-му и 12-му месяцу наблюдения, индексов BASFI, ASDAS-CPB, количества припухших суставов и уровня CPB к 12-му месяцу наблюдения (табл. 1).

Через 12 месяцев после отмены АДА критериям частичной клинической ремиссии соответствовали только 30,8% больных, неактивное заболевание наблюдалось у 53,8% больных, а низкая активность по индексу BASDAI — у 46,2% (табл. 2). Таким образом, обострение АС (повышение значения индекса BASDAI более 4) отмечалось у 53,8% больных. Через 12 месяцев у 14 больных значительно увеличилась интенсивность боли в спине, которая

**Таблица 1.** Динамика основных клинических и лабораторных показателей в течение 12 месяцев после отмены АДА,  $Me$  [25-й; 75-й перцентили]

| Показатель (индекс)                              | Месяц 0        | Месяц 3        | Месяц 6         | Месяц 12         |
|--------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| Индекс BASDAI                                    | 1,4 [0,7; 2,0] | 2,5 [1,7; 3,2] | 4,4 [3,4; 5,8]* | 5,7 [3,5; 7,2]*  |
| Индекс ASDAS-CPB                                 | 0,7 [0,5; 1,2] | 1,0 [0,6; 2,1] | 1,4 [0,7; 2,4]  | 1,9 [1,0; 2,7]*  |
| Индекс BASFI                                     | 1,2 [0,5; 2,0] | 2,7 [1,0; 4,3] | 3,8 [1,5; 5,2]  | 4,4 [1,8; 6,0]*  |
| Количество болезненных суставов (из 44)          | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,2 [0,0; 0,7] | 1,5 [0,8; 2,2]  | 2,2 [0,5; 4,2]*  |
| Выраженность боли, по числовой рейтинговой шкале | 0,8 [0,0; 1,8] | 1,5 [1,0; 3,4] | 3,1 [2,7; 4,6]* | 5,4 [3,6; 6,4]*  |
| Количество припухших суставов (из 44)            | 0,2 [0,0; 1,0] | 1,1 [0,4; 1,8] | 2,5 [0,4; 4,2]  | 2,5 [0,8; 4,8]   |
| Индекс MASES                                     | 0,0 [0,0; 0,0] | 0,2 [0,0; 1,2] | 1,2 [0,2; 2,0]* | 1,6 [0,0; 2,0]*  |
| CPB, мг/л                                        | 2,1 [0,2; 4,8] | 3,8 [1,2; 8,5] | 5,5 [2,4; 7,8]  | 7,1 [4,7; 11,9]* |

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением; CPB — С-реактивный белок.

**Таблица 2.** Число больных с частичной клинической ремиссией, неактивным заболеванием и низкой активностью в течение 12 месяцев после отмены АДА

| Активность анкилозирующего спондилита  |          | Исходно | Через 3 месяца | Через 6 месяцев | Через 12 месяцев |
|----------------------------------------|----------|---------|----------------|-----------------|------------------|
| Частичная клиническая ремиссия         | <i>n</i> | 26      | 22             | 12              | 8                |
|                                        | %        | 100,0   | 84,6           | 46,2            | 30,8             |
| Неактивное заболевание, ASDAS-СРБ <1,3 | <i>n</i> | 26      | 25             | 15              | 14               |
|                                        | %        | 100,0   | 96,2           | 57,7            | 53,8             |
| Низкая активность, BASDAI <4           | <i>n</i> | 26      | 22             | 14              | 12               |
|                                        | %        | 100,0   | 84,6           | 53,8            | 46,2             |

не контролировалось приемом НПВП, у 15 пациентов появились клинические и ультрасонографические признаки синовита (у 5 — коленных, у 6 — тазобедренных суставов, у 7 — суставов стоп), у 2 больных отмечалось развитие дактилитов. Клинические и ультрасонографические признаки рецидива энтезита наблюдались у 8 больных в тех же локациях, что и до начала лечения АДА: в области больших вертелов бедренных костей ( $n=3$ ), в зонах прикрепления связок коленного сустава ( $n=4$ ) и ахилловых сухожилий ( $n=2$ ). Наличие пальпаторной болезненности энтезисов у всех больных сопровождалось ультрасонографическими признаками воспаления в виде утолщения и снижения эхогенности сухожилия или связки в области энтезиса. Следует отметить, что наиболее ранними симптомами обострения АС, которые появлялись уже на 3-м месяце наблюдения, были повышение интенсивности боли в спине ( $n=5$ ), энтезит собственной связки надколенника ( $n=3$ ) и области больших вертелов бедренных костей ( $n=2$ ).

Через 9–12 месяцев после отмены ГИБП 7 больных возобновили лечение АДА по 40 мг 1 раз в две недели и 4 был назначен секукинумаб в дозе 150 мг. Через 3 месяца у всех этих больных значения индекса ASDAS<sub>СРБ</sub> были менее 1,3.

### Обсуждение

В последние годы было проведено несколько исследований по оценке возможности отмены ингибиторов ФНО- $\alpha$  при достижении ремиссии или низкой активности у больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА). При раннем (не рентгенологическом) аксСпА с длительностью заболевания до 3 лет частота сохранения низкой активности в течение 6–12 месяцев после отмены инфликсимаба, адалимумаба и этанерцепта варьировала от 23 до 94% [12, 16–19]. Результаты исследований, оценивающих возможность сохранения низкой активности

аксСпА без применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  у больных с длительным анамнезом заболевания и соответствующих Нью-Йоркским критериям диагноза АС, менее оптимистичны. У большинства (от 73 до 97,6%) пациентов с развернутой стадией АС в ранние сроки после отмены ингибиторов ФНО- $\alpha$  развивалось обострение заболевания, требовавшее их повторного назначения [11, 20–22], хотя следует отметить, что во всех этих исследованиях длительность терапии ингибиторов ФНО- $\alpha$  перед их отменой была относительно небольшой, в основном до 6 месяцев.

В настоящем исследовании продолжительность применения АДА перед отменой была гораздо больше — более 2 лет. Пациенты перед отменой АДА в течение 3–4 месяцев проходили период с удлинением интервала между подкожными инъекциями АДА. Также следует отметить продолжение терапии сульфасалазином и метотрексатом у пациентов с исходным поражением периферических суставов и длительное применение НПВП. По-видимому, эта терапия могла способствовать сохранению частичной ремиссии и низкой активности АС у наших пациентов, несмотря на то, что они имели достаточно большую длительность заболевания (в среднем — 10,8 года), соответствовали Нью-Йоркским критериям диагноза АС, и у 30,8% из них уже сформировались синдесмофиты.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Ревматология: Российские клинические рекомендации. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 464. [Rheumatology: Russian Clinical Guidelines. Edited by Nasonov EL. Moscow: GEOTAR-Media; 2017: 464. (In Russ.)].
2. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. N Engl J Med. 2016;374(26):2563–2574. DOI: 10.1056/NEJMr1406182
3. Эрдеc ШФ. Обновленные рекомендации ASAS-EULAR для аксиального спондилоартрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):508–509. [Erdes SF. Updated ASAS-EULAR guidelines for axial spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):508–509 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-508-509
4. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978–991. DOI: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-210770
5. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). Arthritis Rheum. 2005;52(2):582–591. DOI: 10.1002/art.20852
6. Yates M, Hamilton LE, Elender F, et al. Is etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial. J Rheumatol. 2015;42(7):1177–1185. DOI: 10.3899/jrheum.141335
7. Navarro-Compan V, Moreira V, Ariza-Ariza R, et al. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients

- who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol*. 2011;30(7):993–996. DOI: 10.1007/s10067-011-1722-5
8. De Stefano R, Frati E, De Quattro D, et al. Low doses of etanercept can be effective to maintain remission in ankylosing spondylitis patients. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):707–711. DOI: 10.1007/s10067-013-2372-6
  9. Sebastian A, Wojtala P, Lubiński L, et al. Disease activity in axial spondyloarthritis after discontinuation of TNF inhibitors therapy. *Reumatologia*. 2017;55(4):157–162. DOI: 10.5114/reum.2017.69775
  10. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1200–1209. DOI: 10.1093/rheumatology/keu461
  11. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R439–R444. DOI: 10.1186/ar1693
  12. Landewé R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab (ADA) in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (NR-AXSPA). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:213. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201766
  13. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1876–1886. DOI: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1876::AID-ART326>3.0.CO;2-F
  14. 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;27(4):361–368. DOI: 10.1002/art.1780270401
  15. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1811–1818. DOI: 10.1136/ARD.2008.100826
  16. Lee H, Jung Y, Song S, et al. Dosage and duration of etanercept therapy for ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017;33(1):69–75. DOI: 10.1017/S0266462317000150
  17. Song IH, Althoff CE, Haibel H, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1212–1215. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201010
  18. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):815–822. DOI: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2012-201766
  19. Haibel H, Heldmann F, Listing J, et al. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment of flare patients in active non-radiographic, axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2211–2213. DOI: 10.1002/art.38014
  20. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9313):1187–1193. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)08215-6
  21. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: Results of a six-month open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(11):1280–1285. DOI: 10.1093/rheumatology/41.11.1280
  22. 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;48(6):1667–1675. DOI: 10.1002/art.11017

**Петров А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>

**Шевнина Я.О.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0497-4630>

**Гаффарова А.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5610-4760>

**Матвеева Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0119-8106>

# Влияние длительности псориатического артрита на достижение ремиссии и минимальной активности болезни на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом

Е.Ю. Логинова<sup>1</sup>, Т.В. Коротаева<sup>1</sup>, Е.Е. Губарь<sup>1</sup>, Ю.Л. Корсакова<sup>1</sup>, М.В. Седунова<sup>2</sup>, И.Н. Приставский<sup>2</sup>, И.Н. Кушнир<sup>3</sup>, И.Ф. Умнова<sup>4</sup>, С.С. Кудишина<sup>5</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А  
<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30  
<sup>3</sup>ГБУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» 650000, Российская Федерация, Кемерово, Октябрьский просп., 22  
<sup>4</sup>БУЗОО «Областная клиническая больница» 644111, Российская Федерация, Омск, ул. Березовая, 3  
<sup>5</sup>КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2» 690105, Российская Федерация, Владивосток, ул. Русская, 57  
<sup>6</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Цель.** Изучить частоту и сроки наступления ремиссии и минимальной активности болезни после назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных ранним и длительно текущим псориатическим артритом, наблюдавшихся в рамках Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. **Материал и методы.** В исследование включено 140 больных псориатическим артритом (77 мужчин, 63 женщины), соответствующих критериям CASPAR, принимавших участие в Общероссийском регистре, наблюдавшихся каждые 6 месяцев. Ранее пациенты не получали ГИБП. Медиана возраста больных составила 42 [19–73] года. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности псориатического артрита до назначения ГИБП: ранний псориатический артрит –  $\leq 2$ -х лет (67 больных) и длительно текущий псориатический артрит – более 2-х лет (73 больных). Всем больным назначались ГИБП (37 – адалимумаб, 26 – инфликсимаб, 20 – этанерцепт, 19 – голимумаб, 1 – цертолизумаб пэгол, 33 – устекинумаб, 4 – секукинумаб) в комбинации с метотрексатом или без него. Всем пациентам оценивали активность и эффективность терапии псориатического артрита по DAPSA и критериям минимальной активности болезни (число болезненных суставов –  $\leq 1$ , число припухших суставов –  $\leq 1$ , PASI –  $\leq 1$  или BSA –  $\leq 3$ , оценка боли –  $\leq 15$ , общая оценка активности болезни пациентом –  $\leq 20$  мм по визуальной аналоговой шкале, HAQ –  $\leq 0,5$ , энтезиты –  $\leq 1$ ) в начале исследования и каждые 6 месяцев. Определяли количество больных, достигших ремиссии (DAPSA  $\leq 4$ ) или минимальной активности болезни (5 критериев из 7) хотя бы 1 раз на фоне терапии ГИБП. Рассчитывали кумулятивную частоту и сроки достижения ремиссии после назначения ГИБП.

**Результаты.** После начала лечения ГИБП ремиссия по DAPSA была достигнута хотя бы 1 раз у 24 из 67 (36%) больных ранним псориатическим артритом и у 19 из 73 (26%) пациентов с длительно текущим псориатическим артритом. Минимальная активность болезни была достигнута соответственно у 33 из 67 (49%) и у 23 из 73 (32%) больных. Промежуток времени до достижения ремиссии при раннем псориатическом артрите был значимо меньше, чем при длительно текущем. Его медиана составила соответственно 48 (95% доверительный интервал: 11,75–84,25) месяцев и 139 (95% доверительный интервал не определен) месяцев ( $p < 0,05$ ). Время до достижения минимальной активности болезни у больных ранним псориатическим артритом было значимо меньше, чем у длительно болеющих пациентов. Его медиана составила 21 (95% доверительный интервал: 13,1–28,9) месяц и 58 (95% доверительный интервал: 0–118,1) месяцев соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** В реальной клинической практике после назначения ГИБП пациенты с ранней стадией псориатического артрита (не более 2-х лет болезни) значимо чаще и быстрее достигают ремиссию и минимальную активность болезни по сравнению с длительно болеющими пациентами.

**Ключевые слова:** ранний псориатический артрит; генно-инженерные биологические препараты; ремиссия; минимальная активность болезни

**Для цитирования:** Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Седунова МВ, Приставский ИН, Кушнир ИН, Умнова ИФ, Кудишина СС, Насонов ЕЛ. Влияние длительности псориатического артрита на достижение ремиссии и минимальной активности болезни на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом.

*Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6):695–700.

**INFLUENCE OF THE DURATION OF PSORIATIC ARTHRITIS ON THE ACHIEVEMENT OF REMISSION AND MINIMAL DISEASE ACTIVITY DURING THERAPY WITH GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGIC DRUGS. DATA FROM THE ALL-RUSSIAN REGISTER OF PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS**

Elena Yu. Loginova<sup>1</sup>, Tatiana V. Korotaeva<sup>1</sup>, Elena E. Gubar<sup>1</sup>, Yuliya L. Korsakova<sup>1</sup>, Maria V. Sedunova<sup>2</sup>, Igor N. Pristavskiy<sup>2</sup>, Irina N. Kushnir<sup>3</sup>, Irina F. Umnova<sup>4</sup>, Snezhana S. Kudishina<sup>5</sup>, Evgenii L. Nasonov<sup>1,6</sup>

**Aim.** To study the frequency and timing of the onset of remission and minimal disease activity after the administration of genetically engineered biologic drugs (GEBD) in patients with early and long-term psoriatic arthritis observed within the framework of the All-Russian register of patients with psoriatic arthritis.

**Material and methods.** The study included 140 patients with psoriatic arthritis (77 men, 63 women) who met

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25

190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

<sup>3</sup>Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev

650000, Russian Federation, Kemerovo, Oktyabrskiy avenue, 22

<sup>4</sup>Omsk Regional Clinical Hospital

644111, Russian Federation, Omsk, Berezovaya str., 3

<sup>5</sup>Vladivostok Clinical Hospital N 2

690105, Russian Federation, Vladivostok, Russkaya str., 57

<sup>6</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenovskiy University)

119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Логинова Елена Юрьевна, [eyloginova@mail.ru](mailto:eyloginova@mail.ru)

**Contacts:** Elena Loginova, [eyloginova@mail.ru](mailto:eyloginova@mail.ru)

**Поступила** 29.06.2020,  
**Принята** 13.11.2020

the CASPAR criteria, who took part in the All-Russian register and were followed up every 6 months. Previously, patients did not receive GEED. The median age of the patients was 42 [19–73] years. All patients were divided into two groups depending on the duration of psoriatic arthritis before the appointment of GEED: early psoriatic arthritis –  $\leq 2$  years (67 patients) and long-standing psoriatic arthritis – more than 2 years (73 patients). All patients were prescribed GEED (37 – adalimumab, 26 – infliximab, 20 – etanercept, 19 – golimumab, 1 – certolizumab pegol, 33 – ustekinumab, 4 – secukinumab) in combination with or without methotrexate. All patients were assessed for the activity and efficacy of psoriatic arthritis therapy according to DAPSA and the criteria for minimal disease activity (number of painful joints –  $\leq 1$ , number of swollen joints –  $\leq 1$ , PASI –  $\leq 1$  or BSA –  $\leq 3$ , pain score –  $\leq 15$ , overall assessment of activity disease by the patient –  $\leq 20$  mm on a visual analogue scale, HAQ –  $\leq 0.5$ , enthesitis –  $\leq 1$ ) at the beginning of the study and every 6 months. The number of patients who achieved remission (DAPSA  $\leq 4$ ) or minimal disease activity (5 criteria out of 7) at least 1 time during therapy with GEED was determined. The cumulative frequency and timing of achieving remission after the appointment of GEED were calculated.

**Results.** After the initiation of treatment with GEED, DAPSA remission was achieved at least once in 24 out of 67 (36%) patients with early psoriatic arthritis and in 19 out of 73 (26%) patients with long-standing psoriatic arthritis. The minimum disease activity was achieved, respectively, in 33 of 67 (49%) and 23 of 73 (32%) patients. The time interval to achieve remission in early psoriatic arthritis was significantly less than in long-standing one. Its median was 48 months (95% CI: 11.75–84.25) and 139 months (95% CI not determined) ( $p < 0.05$ ), respectively. The time until the minimum activity of the disease was reached in patients with early psoriatic arthritis was significantly less than in patients with long-standing psoriatic arthritis. Its median was 21 months (95% CI: 13.1–28.9) and 58 months (95% CI: 0–118.1), respectively ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** In real clinical practice, after prescribing GEED, patients with an early stage of psoriatic arthritis (no more than 2 years of illness) achieve remission and minimal disease activity significantly more often and faster than patients with long-term illness.

**Keywords:** early psoriatic arthritis, genetically engineered biologic drugs, remission, minimal disease activity

**For citation:** Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Korsakova YuL, Sedunova MV, Pristavskiy IN, Kushnir IN, Umnova IF, Kudishina IF, Nasonov EL. Influence of the duration of psoriatic arthritis on the achievement of remission and minimal disease activity during therapy with genetically engineered biologic drugs. Data from the All-Russian register of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):695–700 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2020-695-700

Псориатический артрит (ПсА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое обычно наблюдается у одной трети больных псориазом. В связи с прогрессирующим поражением опорно-двигательного аппарата и кожи ПсА оказывает негативное влияние на трудоспособность, качество жизни и социальную адаптацию больных [1]. По современным представлениям, эволюция псориаза до ПсА проходит несколько фаз: «преклиническую», «субклиническую» и «продромальную» [2]. На «преклинической» фазе под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды происходит aberrантная активация иммунного ответа, в которой ключевую роль играет ось интерлейкин-23/интерлейкин-17 (ИЛ-23/ИЛ-17). «Субклиническая» фаза, или фаза «субклинического» воспаления, характеризуется появлением воспалительных изменений костно-мышечных структур, выявляемых только с помощью лучевых методов диагностики – магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования. «Продромальная» фаза проявляется артралгиями, общей слабостью, быстрой утомляемостью. Вслед за этим манифестирует ПсА. Ранним считается ПсА с длительностью болезни до двух лет, когда еще не сформировались необратимые изменения в суставах и позвоночнике. Однако эрозивные изменения в суставах кистей и стоп у пациентов ПсА выявляются уже при первом обращении к врачу, в среднем через 1 год после начала болезни. Их частота в этот период варьирует от 27% [3] до 57% [4]. По данным

М. Нароон и соавт. [5], задержка обращения к ревматологу, даже на 6 месяцев, после появления первых симптомов заболевания является фактором, способствующим развитию эрозий и функциональных нарушений у больных ПсА. Выявление «преклинической» стадии ПсА у пациентов с псориазом и очень раннее начало терапии фактически можно рассматривать как «вторичную профилактику» ПсА [6]. Назначение активной терапии на ранней стадии заболевания открывает «окно возможности» для изменения течения болезни, создания благоприятных предпосылок для достижения ремиссии или низкой активности болезни, останавливает клиническое и рентгенологическое прогрессирование.

Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лечении ПсА позволило существенно улучшить прогноз заболевания. Они рекомендованы для лечения больных активным ПсА при недостаточной эффективности базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [7]. В связи с внедрением в практику ревматолога стратегии «Лечения до достижения цели» (Treat to target, T2T), предусматривающей динамичный контроль за активностью болезни и, при необходимости, усиление терапии каждые 3–6 месяцев [8, 9], растет число пациентов, которым на ранней стадии болезни назначаются ГИБП. Применение ГИБП при раннем ПсА позволяет быстро достичь ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ) [8, 10].

**Целью исследования** было изучение частоты и сроков наступления ремиссии и МАБ после назначения ГИБП у больных

ранним и длительно текущим ПсА, наблюдавшихся в рамках Общероссийского регистра пациентов с ПсА.

### Материалы и методы

В исследование включено 140 больных ПсА (77 мужчин, 63 женщины), соответствующих критериям CASPAR, наблюдавшихся в рамках Общероссийского регистра пациентов с ПсА.

Медиана возраста больных составила 42 [19–73] года. Средняя длительность ПсА —  $68,5 \pm 73,0$  мес. Медиана DAPSA составила 33,55 [28,34–41,77]. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности ПсА до назначения ГИБП: с ранним ПсА (до двух лет, средняя длительность болезни —  $12,2 \pm 9,6$  мес.,  $n=67$ ) и с длительно текущим ПсА (более двух лет, средняя длительность болезни —  $117,3 \pm 68,8$  мес.,  $n=73$ ). В связи с высокой и умеренной воспалительной активностью, плохой переносимостью или неэффективностью БПВП этим больным были назначены ГИБП. Большинство пациентов получали ингибиторы ФНО- $\alpha$  (37 — адалимумаб, 26 — инфликсимаб, 20 — этанерцепт, 19 — голимумаб, 1 — цертолизумаб пэгол), а также ингибиторы ИЛ-12/23 и ИЛ-17 (33 — устекинумаб и 4 — секукинумаб), в комбинации с метотрексатом (МТ) или в виде монотерапии.

В начале исследования и каждые 6 месяцев определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, индекс Ричи, выраженность боли в суставах и общую оценку активности заболевания, по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), число воспаленных энтезисов с помощью индекса LEI (Лидский индекс энтезита, Leeds Enthesitis Index), функциональный индекс HAQ (The Health Assessment Questionnaire), уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/л) в сыворотке крови и СОЭ (по Вестергрену, мм/ч). Активность ПсА определяли по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis). DAPSA >28 соответствовал высокой, 15–28 — умеренной, 5–14 — низкой активности, 0–4 — ремиссии. Площадь псориатического поражения кожи определяли по BSA (Body Surface Area, от 0 до 100%). При BSA >3% определяли индекс тяжести и активности псориаза PASI (Psoriasis Activity and Severity Index, от 0 до 72 баллов).

Для оценки активности использовали также критерии МАБ: ЧБС  $\leq 1$ , ЧПС  $\leq 1$ , PASI  $\leq 1$  или BSA  $\leq 3$ , боль  $\leq 15$  мм, ОЗП  $\leq 20$  мм, HAQ  $\leq 0,5$ , число воспаленных энтезисов  $\leq 1$  [10, 11]. Определяли количество больных, достигших МАБ (5 критериев из 7) или ремиссии (DAPSA  $\leq 4$ ) на фоне терапии ГИБП хотя бы 1 раз за время наблюдения.

Статистическая обработка была выполнена с использованием программы «Statistica 10». При этом рассчитывали средние значения показателей ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ). При отклонении распределения от нормального рассчитывали медиану ( $Me$ ) [25-й; 75-й перцентили], 95% доверительный интервал (ДИ), Min-Max, были выполнены кумулятивный анализ Каплана — Мейера, Breslow, Tarone — Ware, Log Rank тесты. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

На фоне лечения ГИБП ремиссия по DAPSA была достигнута хотя бы 1 раз у 24 из 67 (36%) больных ранним

ПсА и у 19 из 73 (26%) пациентов с длительно текущим ПсА. МАБ отмечалась соответственно у 33 из 67 (49%) и у 23 из 73 (32%) больных (рис. 1).

Промежуток времени до наступления ремиссии по DAPSA у больных ранним ПсА после назначения ГИБП был значимо меньше, чем у длительно страдающих ПсА. Его медиана составила 48 (95% ДИ: 11,75–84,25) месяцев и 139 (границы 95% ДИ не определены) месяцев соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Время, необходимое для достижения МАБ, у больных ранним ПсА было также значимо меньше, чем у длительно болеющих. Его медиана составила 21 (95% ДИ: 13,1–28,9) месяц и 58 (95% ДИ: 0–118,1) месяцев соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

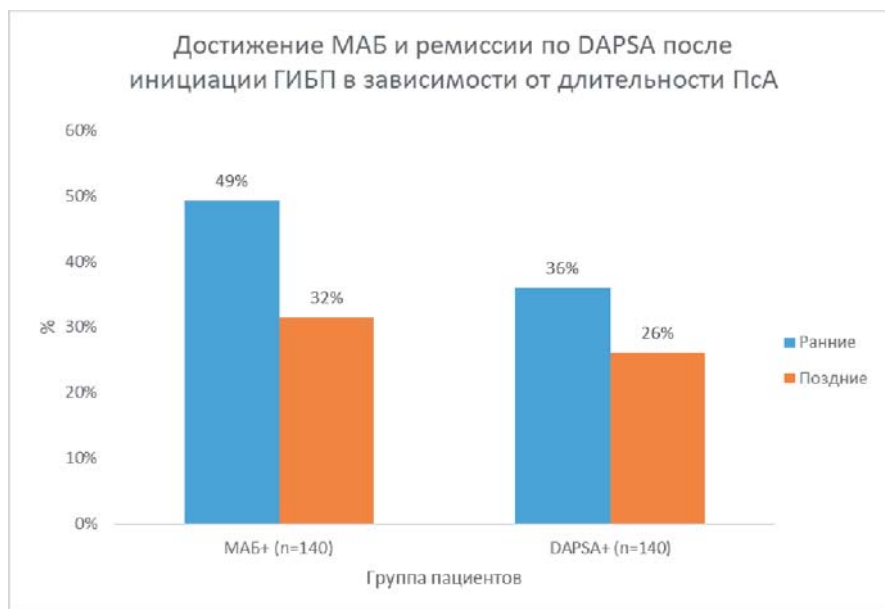
Проведенный сравнительный анализ показал, что кумулятивная частота и скорость достижения МАБ после назначения ГИБП при раннем ПсА была значимо выше (84%), чем при длительно текущем (63%).

### Обсуждение

Наблюдательные исследования свидетельствуют о преимуществах раннего назначения терапии и регулярного мониторингирования активности болезни, что приводит к лучшим клиническим и рентгенологическим исходам и улучшению прогноза ПсА [12–14].

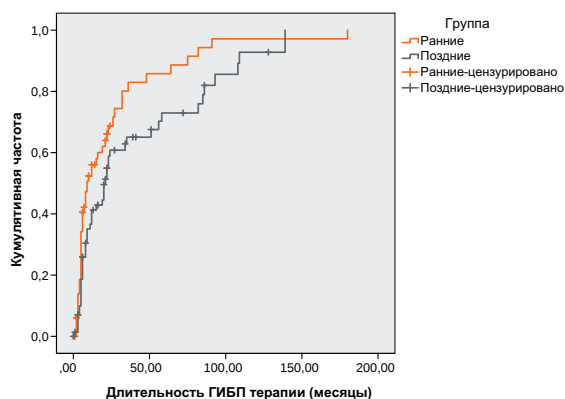
В первом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) по оценке эффективности стратегии T2T при раннем ПсА TICOPA (The Tight Control in Psoriatic Arthritis) показано преимущество строгого контроля за результатами лечения и изменения терапевтической тактики в зависимости от достижения или недостижения обозначенных целей по сравнению со стандартным подходом [8]. Целью стратегии является ремиссия или МАБ. Так, в РКИ TICOPA в сроки 12–48 недель от начала лечения МАБ была достигнута у 72% больных как минимум однократно, у 56% больных — не менее двух раз, преимущественно в группе жесткого контроля с применением ГИБП. В наблюдательном открытом исследовании РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних АКтивных Артритах) после 1 года терапии МАБ была отмечена более, чем у половины (65,9%) больных ранним ПсА [10]. Установлено, что применение стратегии T2T с использованием ГИБП позволяет в короткие сроки, в среднем через 5 месяцев, достичь ремиссии или МАБ у 80% больных ранним ПсА [15]. О преимуществе раннего назначения ГИБП больным ПсА свидетельствуют и данные РКИ, в которых положительный эффект этой терапии оценен не только врачом по достижению МАБ [16], но и пациентом по результатам анкетирования [17]. Комбинированная терапия голимумабом с МТ у больных ранним ПсА позволяет достичь ремиссии по DAS к 22-й неделе в два раза чаще (81%), чем монотерапия МТ (42%) [18].

Данные регистров ПсА, напротив, свидетельствуют о низком уровне достижения целей терапии в реальной клинической практике. Так, в американском регистре CORRONA [19] из 148 пациентов с ПсА за 15,7 месяца МАБ достигли лишь 23% больных. В английской когорте из 80 пациентов 17,5% достигли очень низкой активности болезни, 30% — ремиссии по DAPSA в среднем за 24 месяца [20]. В общероссийском регистре больных ПсА в среднем за 11 месяцев наблюдения МАБ отмечалась у 21% пациентов (60 из 274), однако использование ГИБП значимо



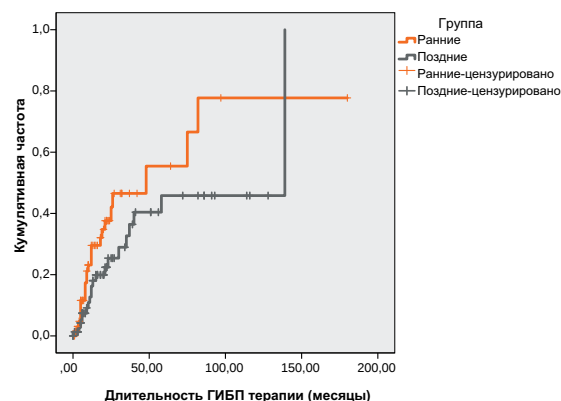
**Рис. 1.** Достижение минимальной активности болезни и ремиссии по DAPSA после инициации ГИБП при раннем и позднем псориатическом артрите

**Примечание:** МАБ – минимальная активность болезни, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.



**Рис. 2.** Кумулятивная частота и время достижения ремиссии по DAPSA после начала терапии ГИБП при раннем и позднем псориатическом артрите ( $p=0,048$ )

**Примечание:** ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ПсА – псориатический артрит.



**Рис. 3.** Кумулятивная частота и время достижения МАБ после начала терапии ГИБП при раннем и позднем псориатическом артрите ( $p=0,005$ )

**Примечание:** МАБ – минимальная активность болезни, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ПсА – псориатический артрит.

повышало вероятность достижения МАБ [21]. По нашему мнению, низкий процент пациентов с МАБ или ремиссией в реальной клинической практике объясняется редким назначением активной терапии, в частности ГИБП, в первые годы заболевания, когда существует «окно возможностей» для изменения течения болезни. По данным общероссийского регистра, МАБ на фоне лечения БПВП достигали только 10,4% (28 из 193) пациентов с ПсА, ремиссии и низкой активности по DAPSA – 29%. Значимо чаще МАБ регистрировалась у пациентов, получавших ГИБП с БПВП или без них, – 30,8% (32 из 81), отношение шансов – 3,85 (95% ДИ: 2,11–7,01), а ремиссия и низкая активность по DAPSA у них наблюдались в 61,7% случаев [21]. Таким образом, назначение ГИБП повышает вероятность ремиссии у больных ПсА.

Настоящее исследование, проводившееся в условиях реальной клинической практики, показало, что

длительность заболевания до назначения терапии влияет на ее эффективность. Назначение ГИБП на ранних сроках развития болезни (в первые два года) приводит к более быстрому и частому достижению целей терапии, чем на поздних сроках ПсА. Так, ремиссия по DAPSA и МАБ была достигнута у 26 и 32% больных поздним и у 36 и 49% пациентов с ранним ПсА соответственно, причем на ранней стадии этот эффект был получен в более короткие сроки. Медиана времени до наступления ремиссии по DAPSA и МАБ после назначения ГИБП у длительно болеющих составила 139 и 58 мес., что в 3 раза дольше, чем у пациентов с ранним ПсА – 48 и 21 мес. соответственно. Увеличение сроков достижения ремиссии и МАБ на поздней стадии ПсА можно объяснить тем, что по мере прогрессирования болезни у многих пациентов развиваются необратимые изменения суставов: деструкция, деформации и нарушение функции, вызывающие болевые ощущения и ухудшение

качества жизни. Установлено, что на скорость достижения МАБ непосредственно влияет качество жизни пациента [22], которое косвенно отражает индекс НАQ, оценивающий функциональный статус больного.

### Заключение

Сравнительный анализ частоты и скорости наступления ремиссии и МАБ в рутинной клинической практике показал преимущество назначения ГИБП на ранней стадии ПсА, так как вероятность достижения ремиссии и МАБ у больных ранним ПсА выше, чем у длительно болеющих пациентов. Достижение клинической ремиссии и МАБ больными ПсА тесно связано с замедлением прогрессирования деструкции суставов, улучшением функционального и психологического статуса больных [4, 14, 23], что, согласно рекомендациям EULAR (2019 г.), является стратегической целью терапии ПсА [24]. Полученные нами данные Общероссийского регистра больных ПсА еще раз подчеркивают важность ранней диагностики и раннего назначения терапии ГИБП, что открывает «окно возможности» для изменения течения болезни, достижения ремиссии или низкой активности болезни, останавливает клиническое и рентгенологическое прогрессирование. Результаты,

полученные в ходе анализа данных Общероссийского регистра, могут стать предпосылкой для совершенствования организации медицинской помощи больным ПсА.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде постерных докладов на Конгрессе CORA 14–16 марта 2019 г., Флоренция и Конгрессе EULAR 12–15 июня 2019 г., Мадрид.

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориазического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009), утвержденной Ученым советом ФГНБУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017:456. [Rheumatology. Clinical guidelines. Edited by Nasonov EL. Moscow: GEOTAR-Media; 2017:456. (In Russ.)].
2. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nature reviews. Rheumatology*. 2019;15:153–166. DOI: 10.1038/s41584-019-0175-0
3. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, et al. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1460–1468. DOI: 10.1093/rheumatology/keg384
4. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ, Колтакова АД, Насонов ЕЛ. Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориазическом артрите через год после начала лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):610–615. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, Koltakova AD, Nasonov EL. Achievement of minimal disease activity and progression of radiographic changes in early psoriatic arthritis one year after initiation of treatment in «Treat to Target» strategy (preliminary results of the REMARKA study). *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):610–615 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-610-615
5. Haroon M, Gallagher P, Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1045–1050. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204858
6. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лила АМ, Кубанов АА. Можно ли предотвратить развитие псориазического артрита у пациентов с псориазом? Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):250–254. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):250–254 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-250-254
7. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499–510. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
8. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): A UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489–2498. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
9. Smolen JS, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
10. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Гетия ТС, Насонов ЕЛ. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориазическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА. Терапевтический архив. 2018;90(5):22–29. [Korotaeva TV, Loginova EYu, Getia TS, Nasonov EL. Results of using «Treat to Target» strategy in patients with early psoriatic arthritis 1 year after initiation of therapy: data from the REMARKA study). *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):22–29 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890522-29
11. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):48–53. DOI: 10.1136/ard.2008.102053
12. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2152–2154. DOI: 10.1136/ard.2011.150938
13. Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favorable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):407–413. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201972
14. Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, et al. Radiographic progression of patients with psoriatic arthritis who achieve minimal disease activity in response to Golimumab therapy: Results through 5 years of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(2):267–274. DOI: 10.1002/acr.22576

15. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Длительность ремиссии и минимальной активности болезни после инициации и отмены генно-инженерных биологических препаратов у больных ранним псориатическим артритом (данные Общероссийского регистра псориатического артрита). Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):523–527. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Glukhova SI, Nasonov EL. The duration of remission and minimal disease activity after initiation and discontinuation of biological agents in patients with early psoriatic arthritis (data from the All-Russian psoriatic arthritis registry). Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):523–527 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-523-527
16. Coates LC, Mease PJ, Gossec L, et al. Minimal disease activity among active psoriatic arthritis patients treated with Secukinumab: 2-year results from a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase III study. Arthritis Care & Research 2018;70(10):1529–1535. DOI: 10.1002/acr.23537
17. Kirkham B, de Vlam K, Li W, et al. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: Findings from the etanercept PRESTA trial. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(1):11–19.
18. van Mens LJJ, de Jong HM, Fluri I, et al. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. Ann Rheum Dis. 2019;78 (5):610–616. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214746
19. Huynh DH, Boyd TA, Etzel CJ, et al. Persistence of low disease activity after tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) discontinuation in patients with psoriatic arthritis. RMD Open. 2017;3(1):e000395. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000395
20. Lubrano E, Perrotta FM, Sciriffignano S, et al. Sustained very low disease activity and remission in psoriatic arthritis patients. Rheumatol Ther. 2019;6 (4):521–528. DOI: 10.1007/s40744-019-00171-w
21. Loginova E, Korotaeva T, Koltakova A, et al. Minimal disease activity attainment after starting biological (b) DMARDs and non-bDMARDs treatment in psoriatic arthritis patients in routine care: Russian psoriatic arthritis registry (RU-PSART) data. Ann Rheum Dis. 2018;77 (Suppl 2):370–371. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2695
22. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, et al. Time to minimal disease activity in relation to quality of life, productivity, and radiographic damage 1 year after diagnosis in psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther. 2019;21(1):25. DOI: 10.1186/s13075-019-1811-4
23. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis register 5-year followup: substantial radiographic progression mainly in men with disease activity and development of dactylitis. J Rheumatol. 2015;42(11):2110–2117. DOI: 10.3899/jrheum.150165
24. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):700–712. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159

Логинова Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>  
 Коротаева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>  
 Губарь Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>  
 Корсакова Ю.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>  
 Седунова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3355-2093>  
 Приставский И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2189-3085>  
 Кушнир И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2405-2342>  
 Умнова И.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-8954>  
 Кудишина С.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1443-9079>  
 Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

# Распространенность и факторы риска развития артериальной гипертензии у пациентов с подагрой

Е.И. Маркелова, М.С. Елисеев, Т.В. Попкова, Е.В. Ильиных, С.И. Глухова, **В.Г. Барскова**

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe Highway, 34A

**Контакты:** Маркелова Евгения Иннокентьевна,  
evgenia-i.m@yandex.ru

**Contacts:** Eugenia Markelova,  
evgenia-i.m@yandex.ru

**Поступила** 07.09.2020,  
**Принята** 13.11.2020

**Цель исследования** — оценить влияние различных факторов риска на развитие артериальной гипертензии у больных подагрой.

**Материал и методы.** В исследование включено 286 мужчин с диагнозом подагра, соответствующим критериям S.L. Wallace. Всем пациентам проведено стандартное клиническое обследование, определялся уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, С-реактивного белка, мочевой кислоты, креатинина. Оценивались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, индекс массы тела (ИМТ), наличие абдоминального ожирения, сахарного диабета, курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) развития артериальной гипертензии у больных подагрой и 95% доверительный интервал (ДИ).

**Результаты.** В зависимости от наличия артериальной гипертензии больные были разделены на две группы: в первую вошли 244 (85%) пациента с артериальной гипертензией, во вторую — 42 (15%) пациента без данного заболевания. В первой группе пациенты были старше, имели большую длительность подагры и большее количество пораженных суставов, чем во второй (медиана возраста составила соответственно 52,3 [44,5; 61,1] и 41,9 [38,3; 50,1] года ( $p<0,01$ ), длительности болезни — 6,7 [3,9; 13,7] и 4,5 [3; 7,9] года ( $p<0,01$ ), суставного счета — 8 [4; 12] и 5 [3; 9] ( $p<0,01$ )). В I группе по сравнению со II чаще встречался отягощенный семейный анамнез раннего развития артериальной гипертензии (68,3 и 48,8% соответственно), абдоминальное ожирение (55,3 и 33,3%), нефролитиаз (71 и 54,7%), внутрикостные тофусы (48 и 21%), ( $p<0,05$ ). Также у больных I группы был выше индекс массы тела (30,2 [27,4; 33,1] и 27,9 [26,3; 30,5] кг/м<sup>2</sup>) и уровень СРБ (12,7 [5,84; 19,2] и 7,8 [3,7; 16,4] мг/л), ( $p<0,05$  во всех случаях). Не выявлено различий сыровоточного уровня мочевой кислоты, липидного профиля, частоты курения и сахарного диабета.

Влияние факторов риска оценивалось с помощью вычисления отношения шансов (ОШ) и графиков форест-плот. У больных подагрой выявлена связь с развитием артериальной гипертензии следующих параметров: абдоминального ожирения (ОШ — 5,54, 95% ДИ: 2,25–13,61), ожирения по ИМТ (ОШ — 5,87; 95% ДИ: 1,86–18,52), семейного анамнеза артериальной гипертензии (ОШ — 2,71; 95% ДИ: 1,35–5,43), длительности подагры более 10 лет (ОШ — 2,61; 95% ДИ: 1,32–5,15), возраста дебюта подагры старше 35 лет (ОШ — 3,04; 95% ДИ: 1,51–6,13), внутрикостных тофусов (ОШ — 3,17; 95% ДИ: 1,43–7,01), хронической болезни почек в анамнезе (ОШ — 18,89; 95% ДИ: 1,14–312,95), сыровоточного уровня СРБ (ОШ — 2,29; 95% ДИ: 1,11–4,73).

**Заключение.** У большинства больных подагрой (85%) была выявлена артериальная гипертензия. Обнаружена связь ожирения, отягощенного семейного анамнеза раннего развития артериальной гипертензии, длительности подагры более 10 лет, возраста старше 35 лет, наличия внутрикостных тофусов, сыровоточного уровня СРБ с увеличением риска развития артериальной гипертензии у больных подагрой.

**Ключевые слова:** подагра, артериальная гипертензия, факторы риска

**Для цитирования:** Маркелова ЕИ, Елисеев МС, Попкова ТВ, Ильиных ЕВ, Глухова СИ, Барскова ВГ.

Распространенность и факторы риска развития артериальной гипертензии у пациентов с подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):701–707.

## PREVALENCE AND RISK FACTORS INFLUENCING THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH A GOUT

Eugenia I. Markelova, Maxim S. Eliseev, Tatiana V. Popkova, Ekaterina V. Ilinyh, Svetlana I. Glukhova,  
**V.G. Barskova**

**Background.** Cardiovascular diseases (CVD) is the leading cause of death for gout. Arterial hypertension is a proven CVD risk factor (CVD-RF).

**Objective.** To assess the factors influencing on development of an arterial hypertension in patients with a gout.

**Subjects and methods.** 286 male patients fulfilling Wallace proposed criteria for gout were included in the study: age 51.2 [42.8; 59.4] years, disease duration — 6.2 [3.8; 12.1] years, number of joints involved during disease course — 7 [4; 12], subcutaneous tophi — in 35% of patients, intraosseous tophi — in 44%, nephrolithiasis — in 69%, abdominal obesity — in 71%. All patients underwent standard clinical examination, C-reactive protein (CRP), total cholesterol, triglycerides, low and high density lipoproteins, serum uric acid, serum creatinine, smoking, family history of arterial hypertension, body mass index (BMI), diabetes mellitus was performed by standard procedure. We estimated the adjusted odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI).

**Results.** There were two groups of patients with arterial hypertension diagnosed on clinical data: group 1 (with arterial hypertension) — 244 (85%) patients, group 2 (without arterial hypertension) — 42 (15%) patients. The group 1 patients were older (52.3 [44.5; 61.1] vs 41.9 [38.3; 50.1] years old), had longer duration of gout (6.7 [3.9; 13.7] vs 4.5 [3; 7.9]), a higher number of joints involved during disease course (8 [4; 12] vs 5 [3; 9]). The frequency of family history of arterial hypertension (68.3 vs 48.8%), abdominal obesity (55.3 vs 33.3%), nephrolithiasis (71 vs 54.7%), intraosseous tophi (48 vs 21%) was higher in group 1 as compared with group 2,  $p<0,05$ . BMI and CRP level was higher in group 1 compared with group 2: 30.2 [27.4; 33.1] vs 27.9 [26.3; 30.5] kg/m<sup>2</sup>, and 12.7 [5.84; 19.2] vs 7.8 [3.7; 16.4] mg/l, respective-

ly,  $p < 0.05$ . We did not find differences of lipid profile, serum uric acid, and serum creatinine level in groups 1 and 2. We also did not find differences the frequency of smoking, diabetes mellitus, subcutaneous tophi in both groups.

Abdominal obesity (OR – 1.247; 95% CI: 1.063–1.462), family history of arterial hypertension (OR – 2.8; 95% CI: 1.5–5.4), disease duration more than 10 years (OR – 4.5; 95% CI: 1.1–19.4), intraosseous tophi (OR – 3.0; 95% CI: 1.4–6.4), increased the risk for arterial hypertension in patients with a gout.

**Conclusion.** The majority (85%) of patients with gout had arterial hypertension. Abdominal obesity, family history of arterial hypertension, disease duration more than 10 years, intraosseous tophi were associated with an increased risk of arterial hypertension in patients with a gout.

**Keywords:** gout, arterial hypertension, risk factors

**For citation:** Markelova EI, Eliseev MS, Popkova TV, Ilinyh EV, Glukhova SI, Barskova VG. Prevalence and risk factors influencing the development of arterial hypertension in patients with a gout. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):701–707 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2020-701-707

Подагра — воспалительный артрит, обусловленный отложением кристаллов моноурата натрия в суставах и других органах, чаще встречающийся у мужчин и лиц пожилого возраста [1, 2], распространенность которого варьирует от 0,1 до 10% вследствие различий в критериях диагностики и особенностей изучаемой популяции [3].

Подагра ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета (СД) и метаболического синдрома (МС), включая его компоненты [4–8]. Наиболее часто выявляемой сердечно-сосудистой патологией у данной категории пациентов является артериальная гипертензия (АГ). Данные большой выборки мужчин и женщин в США показали, что 74% больных подагрой имели АГ [4]. По результатам ретроспективного анализа сопутствующих заболеваний у пациентов с диагнозом подагры в Германии, Великобритании, США и Франции частота АГ также была самой высокой среди сердечно-сосудистых событий, варьируя от 3,23 (Великобритания) до 20,27 (США) на 100 пациенто-лет. [5]. По данным Стокгольмского исследования, АГ выявлялась у 54,4% мужчин и 67,9% женщин, страдающих подагрой [6]. Подобные сведения получены и в других работах, в том числе в крупном исследовании китайской популяции в Гонконге [9].

Однако вклад высокого сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) в механизм развития АГ до конца не изучен. В ряде исследований показано, что гиперурикемия ассоциируется с АГ. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention) у мужчин, имевших нормальный уровень артериального давления (АД), повышение в дальнейшем сывороточного уровня МК более 7 мг/дл было связано с увеличением риска АГ до 80% [10]. Во Фрамингемском исследовании повышение сывороточного уровня МК на 1,3 мг/дл ассоциировалось с достоверным увеличением риска развития АГ [11]. Метаанализ 18 проспективных когортных исследований показал, что гиперурикемия связана с увеличением риска АГ на 41%, а каждое повышение уровня МК на 1 мг/дл ассоциировалось с увеличением риска на 13% [12]. Высокий сывороточный уровень МК наблюдался у 90% подростков с первичной АГ, причем уровень МК коррелировал как с систолической, так и с диастолической АГ [13, 14].

Роль МК в развитии АГ до конца не выяснена. В исследованиях *in vivo* продемонстрировано, что на начальном этапе высокий уровень МК в сыворотке крови индуцирует почечную вазоконстрикцию за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и эндотелиальной дисфункции, обусловленных снижением уровня оксида азота в области плотного пятна юктагломерулярного аппарата. На этом этапе АГ является солерезистентной и может компенсироваться снижением сывороточного

уровня МК. В более поздней стадии гиперурикемия индуцирует активацию локальной РААС, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и активацию медиаторов воспаления [15, 16]. Прогрессирующее микрососудистое поражение почек ассоциировано с афферентным артериосклерозом, интерстициальным фиброзом. Таким образом, АГ становится солезависимой и почечно-зависимой [15–17]. Поскольку МК стимулирует продукцию С-реактивного белка (СРБ) и ингибирует пролиферацию эндотелия, что приводит к эндотелиальной дисфункции в результате воздействия на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудистой стенки, обсуждается вклад воспаления в развитие АГ [18]. По данным Y. Zhou и соавт. [19], МК индуцирует воспаление в почках путем рекрутирования Т-клеток и макрофагальной инфильтрации, а также экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов [19]. В пользу участия гиперурикемии в развитии АГ свидетельствует положительное действие уратснижающей терапии (аллопуринола и фебуксостата) на АД. [20, 21]. Полагали, что этот эффект был, прежде всего, обусловлен улучшением эндотелиальной функции на фоне уменьшения окислительного стресса [22, 23]. В то же время R.J. Johnson и соавт. [24] обнаружили снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД параллельно нормализации уровня МК, после назначения урикозолитика — пеглотиказы (рекомбинантная уриказа млекопитающих). Это наблюдение подтверждает гипотезу, что сывороточный уровень МК может оказывать прямое влияние на АД. Таким образом, АГ у больных подагрой является наиболее часто выявляемой и значимой сердечно-сосудистой патологией. В то же время высокое АД, как САД, так и ДАД, связано с высоким риском развития ССЗ и смерти [25], что предопределяет необходимость своевременной диагностики АГ у пациентов, страдающих подагрой.

**Цель исследования** — оценить связь АГ с другими факторами риска (ФР) развития ССЗ и ее распространенность в выборке больных мужского пола, жителей Москвы и Московской области.

## Материалы и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ базы данных, включающей 286 мужчин с подагрой, обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2001 г. по 2005 г., жителей Москвы и Московской области. В исследование включены пациенты старше 18 лет с диагнозом подагры, соответствующим критериям S.L. Wallace [26].

Пациентам проводили офисное измерение АД по методу Короткова, в положении сидя, после 5 минут отдыха, 3 раза с 1–2-минутными интервалами. АГ диагностировали

при САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст., при двух и более последовательных визитах с интервалом не менее 1 недели [25].

У всех пациентов оценивали традиционные ФР развития ССЗ – возраст, массу тела, статус курения, отягощенный семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте ( $<55$  лет для мужчин и  $<65$  лет для женщин), СД, дислипидемию [25]. Дислипидемию расценивали как повышение уровня общего холестерина  $\geq 5,0$  ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности  $\geq 3,0$  ммоль/л, триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности  $\leq 1,0$  ммоль/л [27]. Диагностика ожирения и его степени осуществлялась по индексу массы тела (ИМТ): ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> соответствовал избыточной массе тела, 30 кг/м<sup>2</sup> и более – ожирению [28]. Абдоминальное ожирение диагностировалось при объеме талии  $\geq 94$  см [25]. Злоупотребление алкоголем было определено как употребление более 14 единиц в неделю (1 единица соответствует 125 мл вина или 250 мл пива) [25].

Пациентам выполнялись биохимические анализы крови стандартными методами. Уровень МК в сыворотке крови определяли с помощью фотометрического ферментативного теста с этилтолуидином. Состояние нормоурикемии регистрировалось при сывороточном значении МК  $<360$  ммоль/л, согласно рекомендациям EULAR (Европейской антиревматической лиги) [29].

Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли методом лазерной нефелометрии на приборе «BN ProSpec».

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде медианы (*Me*), 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна – Уитни. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялся критерий  $\chi^2$ . Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Проведен анализ влияния ФР на развитие АГ у больных подагрой методом вычисления отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) с построением графиков форест-плот.

## Результаты

Медиана возраста больных подагрой на момент обращения составляла 51,2 [42,8; 59,4] года, длительности подагры – 6,2 [3,8; 12,1] года. АГ выявлена у 244 (85%)

пациентов, предшествовала развитию подагры у 129 (52,9%) и была диагностирована на фоне подагры у 115 (47,1%) пациентов. Антигипертензивную терапию получали 112 (39%) больных, целевой уровень АД не был достигнут ни у одного пациента.

В зависимости от наличия/отсутствия АГ больные подагрой были разделены на две группы: в первую вошли 244 (85%) пациента с АГ, во вторую – 42 (15%) без АГ.

Пациенты I группы были старше, имели большую длительность подагры и более поздний возраст дебюта подагры. У них было больше пораженных суставов, подкожных тофусов, выше уровень СРБ в сыворотке крови, чаще встречались внутрикостные тофусы и нефролитиаз, по сравнению с пациентами II группы. По уровню сывороточного креатинина и МК, частоте развития приступов острого артрита в год и длительности последнего обострения обе группы были сопоставимы. У 19 (7,8%) пациентов II группы имела место ХБП, в I группе ХБП не выявлялась (табл. 1).

При сравнении распространенности традиционных ФР развития ССЗ отмечено, что у пациентов I группы чаще наблюдался отягощенный семейный анамнез раннего развития АГ, абдоминальное ожирение, ожирение по ИМТ, в сравнении с пациентами II группы. Между пациентами I и II групп не обнаружено различий по показателям липидного профиля, наличию в анамнезе СД, злоупотреблению алкоголем, курению (табл. 2).

По данным анализа влияния ФР, у больных подагрой обнаружена связь с развитием АГ следующих параметров: абдоминального ожирения (ОШ – 5,54; 95% ДИ: 2,25–13,61), ожирения по ИМТ (ОШ – 5,87; 95% ДИ: 1,86–18,52), семейного анамнеза АГ (ОШ – 2,71; 95% ДИ: 1,35–5,43) (рис. 1), длительности подагры более 10 лет (ОШ – 2,61; 95% ДИ: 1,32–5,15), возраста дебюта подагры старше 35 лет (ОШ – 3,04; 95% ДИ: 1,51–6,13) (рис. 1), внутрикостных тофусов (ОШ – 3,17; 95% ДИ: 1,43–7,01), ХБП в анамнезе (ОШ – 18,89; 95% ДИ: 1,14–312,95) (рис. 2), сывороточного уровня СРБ (ОШ – 2,29; 95% ДИ: 1,11–4,73) (рис. 3).

## Обсуждение

По данным нашего исследования, АГ выявлена у 85% больных подагрой, что соответствует результатам других авторов, указывающих на ее высокую встречаемость у данной категории больных [4–6, 30]. У 47,1% больных АГ диагностирована на фоне подагры, у 52,9% – предшествовала

**Таблица 1.** Характеристика больных подагрой с артериальной гипертензией и без нее

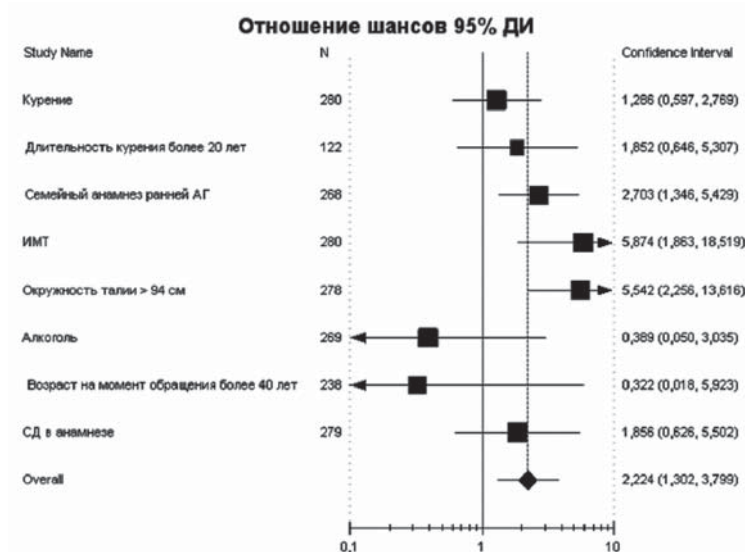
| Параметры                                                            | I группа (n=244)   | II группа (n=42)    |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|
| Возраст, лет; <i>Me</i> [25%; 75%]                                   | 52,3 [44,5; 61,1]  | 41,9 [38,3; 50,1]*  |
| Возраст дебюта подагры, лет; <i>Me</i> [25%; 75%]                    | 43,1 [36,2; 51,2]  | 37,4 [33,2; 43,7]*  |
| Длительность подагры, лет <i>Me</i> [25%; 75%]                       | 6,7 [3,9; 13,7]    | 4,5 [3,0; 7,9]*     |
| Общее количество пораженных суставов, <i>Me</i> [25%; 75%]           | 8,0 [4,0; 12,0]    | 5,0 [3,0; 9,0]*     |
| Длительность последнего обострения, недель; <i>Me</i> [25%; 75%]     | 3,0 [2,0; 12]      | 3,0 [2,0; 13]       |
| Частота эпизодов артрита в год, <i>Me</i> [25%; 75%]                 | 4,0 [2,0; 5,5]     | 3,0 [2,0; 5,0]      |
| Количество подкожных тофусов у одного пациента, <i>Me</i> [25%; 75%] | 2,0 [2,0; 6,0]     | 1,0 [1,0; 2,0]*     |
| Подкожные тофусы, <i>n</i> (%)                                       | 89 (36,5%)         | 11 (26%)            |
| Симптом «пробойника», <i>n</i> (%)                                   | 117 (48%)          | 9 (21%)*            |
| Нефролитиаз, <i>n</i> (%)                                            | 174 (71%)          | 23 (54,7%)*         |
| СРБ, мг/дл; <i>Me</i> [25%; 75%]                                     | 12,7 [5,84; 19,15] | 7,77 [3,76; 16,40]* |
| Креатинин, мкмоль/л; <i>Me</i> [25%; 75%]                            | 93 [83,8; 102]     | 94 [84,8; 108]      |
| МК, ммоль/л; <i>Me</i> [25%; 75%]                                    | 494 [420; 575,8]   | 466 [397,3; 547,2]  |

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ ; СРБ – С-реактивный белок, МК – мочевая кислота.

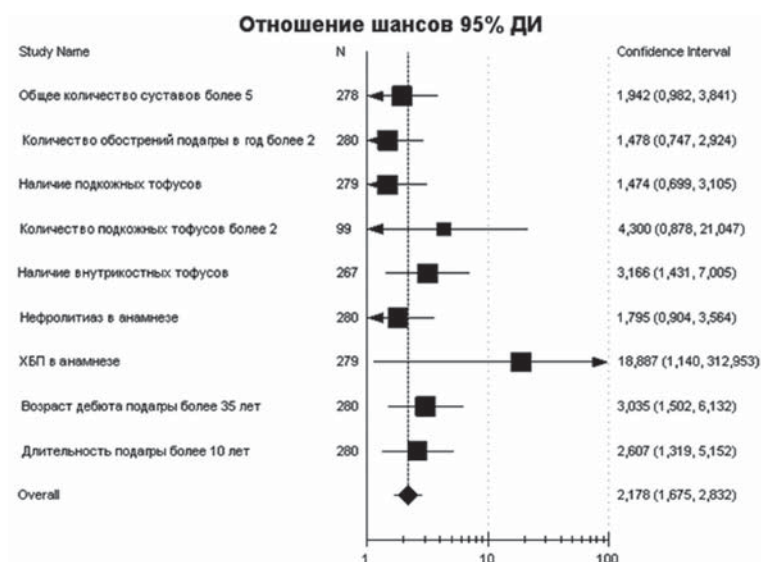
**Таблица 2.** Распространенность традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных подагрой с артериальной гипертензией и без нее, n

| Параметры                                        | I группа (n=244) | II группа (n=42) |
|--------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Абдоминальное ожирение                           | 233 (95,4%)      | 31 (78,3%)*      |
| Ожирение по ИМТ ( $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )  | 135 (55,3%)      | 14 (33,3%)*      |
| СД 2-го типа                                     | 43 (17,6%)       | 5 (11,9%)        |
| Повышение уровня ОХС                             | 164 (67,2%)      | 28 (66,7%)       |
| Повышение уровня ХС-ЛПНП                         | 130 (53,3%)      | 24 (57,1%)       |
| Повышение уровня ХС-ЛПВП                         | 120 (49,2%)      | 21 (50%)         |
| Повышение уровня ТГ                              | 112 (45,9%)      | 20 (47,6%)       |
| Отягощенный семейный анамнез раннего развития АГ | 167 (68,4%)      | 20 (47,6%)*      |
| Курение                                          | 73 (23,9%)       | 12 (28,6%)       |
| Злоупотребление алкоголем                        | 31 (12,7%)       | 8 (19%)          |

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ ; ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АГ – артериальная гипертензия.

**Рис. 1.** Традиционные факторы риска развития артериальной гипертензии у больных подагрой

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ДИ – доверительный интервал.

**Рис. 2.** Факторы риска развития артериальной гипертензии, обусловленные подагрой

**Примечание:** ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, ДИ – доверительный интервал.

ее развитию. Оба заболевания связаны друг с другом, однако характер этой взаимосвязи не совсем ясен. В ряде исследований продемонстрировано влияние гиперурикемии на риск развития АГ [4–6, 9, 11]. О наличии влияния гиперурикемии на развитие АГ свидетельствуют данные о нормализации АД при непосредственном снижении сывороточного уровня МК на фоне лечения пеглотиказой, т. к. эффект этого препарата не зависит от других факторов, вызывающих повышение АД [24]. В свою очередь АГ может способствовать развитию гиперурикемии и, соответственно, подагры [31–34]. Возникновение гиперурикемии при АГ может быть обусловлено интраартериальной ишемией, приводящей к снижению почечного кровотока и повышению в крови уровня как МК, так и лактата, который стимулирует реабсорбцию и подавляет секрецию уратов канальцевой анионно-обменной транспортной системой [31, 35–37]. С другой стороны, при АГ снижение экскреции МК может быть связано с повышенной реабсорбцией натрия и воды в проксимальных почечных канальцах, поскольку реабсорбция уратов, натрия и воды осуществляется одной и той же транспортной системой [38]. Следовательно, АГ, приводя к сложным метаболическим сдвигам, может являться как причиной гиперурикемии и, соответственно, подагры, так и ее следствием [4–6, 9, 31–38]. Эти данные согласуются с выдвинутой в настоящее время гипотезой о двунаправленном характере связи АГ и подагры [34].

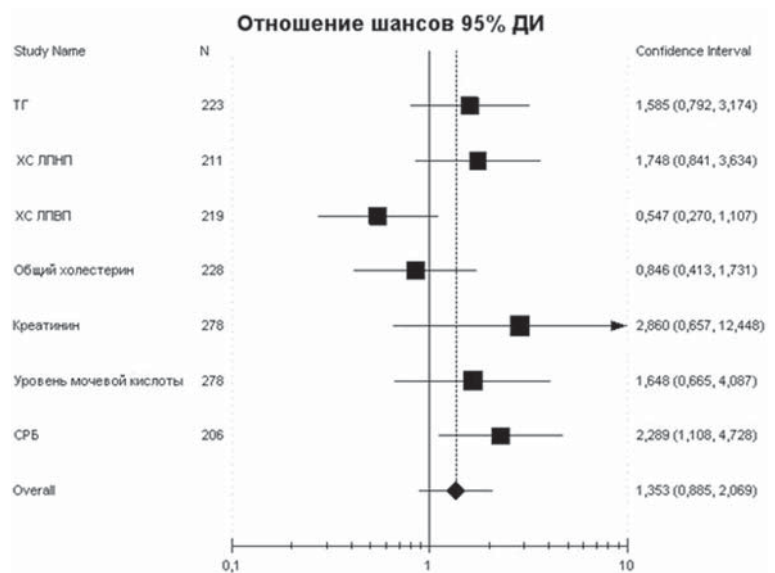
Безусловно, наше исследование не позволяет определить причинно-следственные связи подагры и АГ. Однако можно предположить, что на развитие АГ оказывают влияние различные факторы, в том числе отражающие собственно тяжесть подагрического процесса. Так, пациенты с АГ, в сравнении с больными подагрой не страдающими АГ, имели достоверно большее число пораженных суставов и подкожных тофусов, у них чаще встречались внутрикостные тофусы и нефролитиаз, был выше уровень СРБ в сыворотке крови. Наличие внутрикостных тофусов и повышение сывороточного уровня СРБ коррелировало с увеличением риска АГ. Считается, что

отложение кристаллов уратов в суставах и пери-артикулярных тканях служит фактором, поддерживающим субклиническое воспаление [39]. МК стимулирует продукцию СРБ и ингибирует пролиферацию эндотелия, что также может привести к эндотелиальной дисфункции за счет непосредственного воздействия на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудистой стенки [18]. Можно предположить, что у больных подагрой в развитии АГ, атеросклероза и связанных с ними осложнений играет значимую роль длительно сохраняющееся воспаление [40]. Эта связь опосредуется тяжестью собственно подагрических проявлений. Соответственно длительность и тяжесть подагры оказывает дополнительное влияние на развитие и тяжесть АГ, что соответствует результатам исследований, указывающих на увеличение числа ССЗ и сердечно-сосудистых катастроф по мере нарастания длительности и тяжести подагры [34, 41].

По нашим данным, пациенты с АГ были старше и имели большую длительность подагры, по сравнению с пациентами без АГ. Возраст дебюта подагры старше 35 лет и ее длительность более 10 лет ассоциировались с риском развития АГ. Известно, что риск развития АГ увеличивается с возрастом [25]. АГ чаще обнаруживается в пожилом возрасте, ее распространенность у лиц старше 60 лет составляет более 60% [42]. С другой стороны, возникновению и прогрессированию подагры в старших возрастных группах способствует накопление различных сопутствующих заболеваний [30]. В нашем исследовании ХБП встречалась у 7,8% пациентов с АГ и не выявлялась при ее отсутствии. Наличие в анамнезе ХБП ассоциировалось с увеличением риска развития АГ, что указывает на связь нарушения функции почек с развитием АГ у больных подагрой. По данным M.J. Roughley и соавт. [43], у пациентов с подагрой отмечена высокая распространенность ХБП 3-й стадии. В другой работе отмечалось повышение риска развития терминальной стадии ХБП у пациентов с подагрой [44]. Также показано, что среди пациентов с ХБП частота развития подагры повышается параллельно падению скорости клубочковой фильтрации [45].

Большинство пациентов с подагрой (около 70%) имеют более двух ФР развития ССЗ [40]. Сочетание двух и более ФР у одного больного существенно повышает риск сердечно-сосудистых катастроф. При этом сочетание нескольких, даже умеренно выраженных сердечно-сосудистых ФР прогностически более неблагоприятно, чем существенное нарастание одного из них [46, 47]. По нашим данным, у больных подагрой с АГ в 1,5 раза чаще встречалось ожирение в соответствии со значениями ИМТ и было больше случаев абдоминального ожирения, по сравнению с пациентами без АГ, выявлена ассоциация абдоминального ожирения и ожирения по ИМТ с увеличением риска АГ. Известно, что абдоминальное ожирение является важной причиной развития АГ у больных подагрой [4]. Choi H.K. и соавт. [48] показали, что распространенность абдоминального ожирения среди больных подагрой была почти в два раза выше, чем при ее отсутствии. В настоящее время опубликованы данные кластерного анализа, показавшего ассоциацию ожирения с АГ у больных подагрой [49].

Среди факторов, достоверно увеличивающих риск АГ, в нашей группе больных подагрой был отягощенный семейный анамнез по раннему развитию АГ. По



**Рис. 3.** Лабораторные показатели, связанные с развитием артериальной гипертонии у больных подагрой

**Примечание:** ТГ – триглицериды, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, СРБ – С-реактивный белок, ДИ – доверительный интервал.

данным различных исследований, в общей популяции частота наследования АГ колеблется от 35 до 50% [50, 51]. Относительно генетически обусловленного риска АГ у больных подагрой в литературе представлены противоречивые результаты. Исследования, проведенные в небольших выборках амишей (сторонники религиозного движения, которые на протяжении многих поколений вступают в брак только с единоверцами, из-за чего образуют генетически закрытую человеческую популяцию) и жителей Южной Италии, подтвердили генетическую связь гиперурикемии с развитием АГ [52, 53]. Однако два крупных датских исследования не выявили такой связи [54]. При оценке генетического риска Роттердамская когорта продемонстрировала отрицательную ассоциацию между гиперурикемией и АГ [55]. Менделевские рандомизационные исследования, выполненные в основном в настоящее время, не подтверждают наличие причинно-следственной связи между увеличением уровня МК и ССЗ [56, 57].

Таким образом, данные, полученные в настоящем исследовании, показывают, что ожирение, отягощенный семейный анамнез раннего развития АГ, длительность подагры более 10 лет, возраст дебюта подагры старше 35 лет, наличие внутрикостных тофусов, ХБП в анамнезе, повышение сывороточного уровня СРБ могут повышать риск развития АГ. Связи АГ с другими известными ФР развития ССЗ – СД, злоупотреблением алкоголем, курением – не обнаружено. Несмотря на то, что данные целого ряда эпидемиологических исследований продемонстрировали ассоциацию подагры с АГ, причинно-следственная связь остается неопределенной, и по-прежнему необходимы крупные рандомизированные клинические исследования для ее детального изучения. Высокая встречаемость АГ у больных подагрой, которая является самостоятельным ФР развития ССЗ и смертности, и наличие дополнительных ФР обуславливают необходимость ранней диагностики АГ с целью профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

**Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Luk AJ, Simkin PA. Epidemiology of hyperuricemia and gout. *Am J Manag Care*. 2005;11(15 Suppl):S435–442; quiz S465–468.
- Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(Suppl 1):S2. DOI: 10.1186/ar1907
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649–662. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.91
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679–687.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033
- Nyberg F, Horne L, Morlock R, et al. Comorbidity burden in trial-aligned patients with established gout in Germany, UK, US, and France: A retrospective analysis. *Adv Ther*. 2016;33(7):1180–1198. DOI: 10.1007/s12325-016-0346-1
- Wändell P, Carlsson AC., Ljunggren G. Gout and its comorbidities in the total population of Stockholm. *Preventive Medicine*. 2015;81:387–391. DOI: 10.1016/j.ypmed.2015.10.003
- Rho YH, Lu N, Peloquin CE, et al. Independent impact of gout on the risk of diabetes mellitus among women and men: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):91–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205827
- Kuo CF, Yu KH, See LC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):111–117. DOI: 10.1093/rheumatology/kes169
- Wun YT, Chan KCC, Lee A. Co-morbidity in general practice. *Fam Pract*. 1998;15(3):266–268. DOI: 10.1093/fampra/15.3.266
- Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and Incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007;49(2):298–303. DOI: 10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6
- Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2005;45(1):28–33. DOI: 10.1161/01.HYP.0000150784.92944.9a
- Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):102–110. DOI: 10.1002/acr.20344
- Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood essential hypertension. *Hypertension*. 2003;42(3):247–252. DOI: 10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59
- Arnold B, Alper Jr, Wei Chen, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: The Bogalusa heart study. *Hypertension*. 2005;45(1):34–38. DOI: 10.1161/01.HYP.0000150783.79172.bb
- Mazzali M, John Kanellis, Lin Han, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282(6):991–997. DOI: 10.1152/ajprenal.00283.2001
- Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension*. 2002;40(3):355–360. DOI: 10.1161/01.hyp.0000028589.66335.aa
- Mazzali M, Kim YG, Suga S, et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation*. 2001;71(7):900–905. DOI: 10.1097/00007890-200104150-00014
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67(5):1739–1742. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x
- Zhou Y, Fang L, Jiang L, et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF- $\kappa$ B signaling pathway. *PLoS One*. 2012;7(6):e39738. DOI: 10.1371/journal.pone.0039738
- Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, et al. As compared to allopurinol, uratelowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int*. 2014;34(1):101–109. DOI: 10.1007/s00296-013-2857-2
- Gunawardhana L, McLean L, Punzi HA, et al. Effect of febuxostat on ambulatory blood pressure in subjects with hyperuricemia and hypertension: A phase 2 randomized placebo-controlled study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e006683. DOI: 10.1161/jaha.117.006683
- Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002;105(22):2619–2624. DOI: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed
- Dopp JM, Philippi NR, Marcus NJ, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates endothelial dysfunction caused by chronic intermittent hypoxia in rats. *Respiration*. 2011;82(5):458–467. DOI: 10.1159/000329341
- Johnson RJ, Choi H, Yeo AE, Lipsky PE. Pegloticase treatment significantly decreases blood pressure in patients with chronic gout. *Hypertension*. 2019;74(1):95–101. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12727
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthritis Rheum*. 1977;20(3):895–900. DOI: 10.1002/art.1780200320
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207–274. DOI: 10.1714/2729.27821
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
- Kuo C F, Grainge MJ, Mallen C, et al. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: Case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):210–217. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206410
- Feig DI, Kang DH, Nakagawa T, et al. Uric acid and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8(2):111–115. DOI: 10.1007/s11906-006-0005-z
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):742–748. DOI: 10.1001/archinte.165.7.742
- McAdams-DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, Coresh J. Hypertension and the risk of incident gout in a population-based study: the atherosclerosis risk in communities cohort. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(10):675–679. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00674.x

34. Pan A, Teng GG, Yuan JM, Koh WP. Bidirectional association between self-reported hypertension and gout: The Singapore Chinese Health Study. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141749. DOI: 10.1371/journal.pone.0141749
35. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, et al. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005(3);18:431–440. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.035
36. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):913–923. DOI: 10.1056/NEJMra011078
37. Friedl HP, Till GO, Trentz O, et al. Role of oxygen radicals in tourniquet related ischemia reperfusion injury of human patients. *Klin Wochenschr*. 1991;69(21–23):1109–1112. DOI: 10.1007/BF01645168
38. Saito I, Saruta T, Kondo K, et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc*. 1978;26(6):241–247. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1978.tb02396.x
39. Schumacher HR Jr. Crystal-induced arthritis: An overview. *Am J Med*. 1996;100(2A):46S–52S. DOI: 10.1016/s0002-9343(97)89546-0
40. Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Елисеев МС, Зилов АВ, Насонов ЕЛ. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаболизм. 2006;3(8):40–44. [Barskova VG, Il'inykh EV, Eliseev MS, Zilov AV, Nasonov EL. Cardiovascular risk in patients with gout. Obesity and metabolism. 2006;3(8):40–44 (In Russ.)].
41. Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):177–182. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
42. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959–968. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
43. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):90. DOI: 10.1186/s13075-015-0610-9
44. Yu KH, Kuo CF, Luo SF, et al. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R83. DOI: 10.1186/ar3806
45. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(4):613–621. DOI: 10.1093/ndt/gfu352
46. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
47. Ильина АЕ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Подагра, гиперурикемия и кардиоваскулярный риск. Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):56–62. [Iljina AE, Barskova VG, Nasonov EL. Gout, hyperuricemia and cardiovascular risk. Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2009;47(1):56–62 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2009-143
48. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):109–115. DOI: 10.1002/art.22466
49. Richette P, Clerson P, Perissin L, et al. Revisiting comorbidities in gout: A cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142–147. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203779
50. Fagard R, Bruljan J, Staessen J, et al. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension*. 1995;26(6 Pt 1):919–924. doi: 10.1161/01.hyp.26.6.919.
51. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2):350–356. DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.350
52. Parsa A, Brown E, Weir MR, et al. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney Int*. 2012;81(5):502–507. DOI: 10.1038/ki.2011.414
53. Mallamaci F, Testa A, Leonardi D, et al. A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinic SBP and the white-coat effect in a family-based study. *J Hypertens*. 2014;32(8):1621–1628. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000224
54. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*. 2013;347:f4262. DOI: 10.1136/bmj.f4262
55. Sedaghat S, Pazoki R, Uitterlinden AG, et al. Association of uric acid genetic risk score with blood pressure: the Rotterdam study. *Hypertension*. 2014;64(5):1061–1066. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03757
56. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013;106(7):647–658. DOI: 10.1093/qjmed/hct083
57. Keenan T, Zhao W, Rasheed A, et al. Causal assessment of serum urate levels in cardiometabolic diseases through a Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(4):407–416. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.086

Маркелова Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1729-4610>

Елисеев М.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

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

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

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

# Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме

Т.М. Решетняк<sup>1,2</sup>, К.С. Нурбаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А  
<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

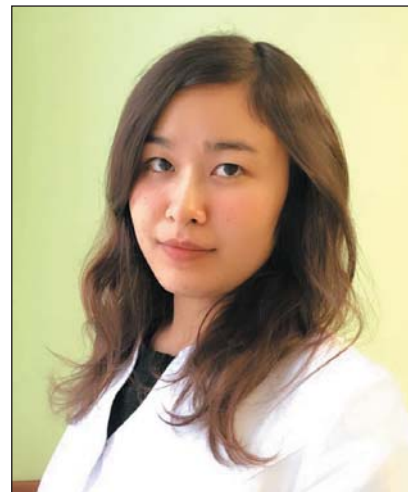
**Контакты:** Татьяна Магомедалиевна Решетняк, [t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)

**Contacts:** Tatiana Reshetnyak, [t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)

**Поступила** 26.10.2020  
**Принята** 13.11.2020



**Решетняк Татьяна Магомедалиевна** – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией сосудистой ревматологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой»



**Нурбаева Камила Сериковна** – ординатор 2 года, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой»

Антифосфолипидный синдром – приобретенная аутоиммунная тромбофилия, характеризующаяся развитием рецидивирующих тромбозов сосудов любого калибра и типа или акушерской патологией и обязательным выявлением стойко позитивных антифосфолипидных антител. Основным препаратом в терапии больных с антифосфолипидным синдромом является варфарин. Роль прямых оральных антикоагулянтов в терапии антифосфолипидного синдрома остается противоречивой. В статье рассмотрены современные данные о месте прямых оральных антикоагулянтов в лечении антифосфолипидного синдрома.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, прямые оральные антикоагулянты, антифосфолипидные антитела, тромбоз, антикоагулянты

**Для цитирования:** Решетняк ТМ, Нурбаева КС. Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):708–715.

## DIRECT-ACTING ORAL ANTICOAGULANTS IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Tatiana M. Reshetnyak <sup>1,2</sup>, Kamila S. Nurbaeva<sup>1</sup>

Antiphospholipid syndrome is an acquired autoimmune thrombophilia characterized by the development of recurrent vascular thrombosis of any caliber and type or obstetric pathology and the mandatory identification of persistently positive antiphospholipid antibodies. The main drug in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome is warfarin. The role of direct-acting oral anticoagulants in the treatment of antiphospholipid syndrome remains controversial. The article discusses modern data on the place of direct-acting oral anticoagulants in the treatment of antiphospholipid syndrome.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, direct-acting oral anticoagulants, antiphospholipid antibodies, thrombosis, anticoagulants

**For citation:** Reshetnyak TM, Nurbaeva KS. Direct-acting oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):708–715 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2020-708-715

Антифосфолипидный синдром (АФС) – приобретенная аутоиммунная тромбофилия, которая характеризуется развитием рецидивирующих тромбозов сосудов любого калибра и локализации или акушерской патологией, и обязательным наличием стойкой позитивности по антифосфолипидным антителам (аФЛ) [1–3], к которым относятся

антитела к кардиолипину (аКЛ), антитела к бета-2-гликопротеину 1 (анти-β2-ГП1) и волчаночный антикоагулянт (ВА) [4]. Условно выделяют первичный АФС и вторичный АФС, ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями, наиболее часто – с системной красной волчанкой (СКВ). Для АФС характерен высокий риск

рецидивирования тромбозов и акушерской патологии, который ассоциируется с характеристиками гиперпродукции аФЛ [5, 6], а именно с увеличением концентрации (позитивностью) одного, двух или трех типов аФЛ, их уровнями (низко-позитивный, умеренно-позитивный и высоко-позитивный) и «стойкостью» выявления антител при повторных исследованиях. Высокий риск рецидивирования тромбозов (несмотря на антикоагулянтную терапию) наблюдается у пациентов с «тройной позитивностью» по аФЛ (ВА+аКЛ+анти-β2-ГП1), «двойной позитивностью» по аФЛ (в любой комбинации) и позитивностью по ВА в двух и более исследованиях [7–13]. Частота рецидива тромбозов при АФС составляет 16,6%, а расчетный риск рецидива – 3,3% на одного пациента в год [14], а у больных с «тройной позитивностью» по аФЛ – 12,2% (95% доверительный интервал (ДИ): 9,6–14,8) через 1 год, 26,1% (95% ДИ: 22,3–29,9) – через 5 лет и 44,2% (95% ДИ: 38,6–49,8) – через 10 лет [11]. У нелеченых пациентов с АФС вероятность повторного тромбоза колеблется от 19 до 29% в год [8].

Терапия АФС направлена на первичную профилактику тромбозов у пациентов с профилем аФЛ высокого риска и вторичную профилактику рецидива тромбозов у больных с установленным диагнозом АФС. Выделяют две основные группы антитромботических препаратов: антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты [7, 15]. Антитромбоцитарные препараты (низкие дозы аспирина) рекомендовано назначать пациентам без клинических проявлений АФС, но имеющим профиль аФЛ высокого риска, а также пациентам с СКВ без АФС и женщинам, у которых АФС проявляется только акушерской патологией в анамнезе [7]. Кроме того, лечение аспирином можно использовать в комбинации с антикоагулянтами для профилактики вторичных артериальных тромбозов при АФС.

«Золотым стандартом» вторичной профилактики тромбозов при АФС является терапия антикоагулянтами непрямого действия, к которым в первую очередь относится антагонист витамина К (АВК) – варфарин. Однако узкое «терапевтическое окно», непредсказуемые фармакокинетика и фармакодинамика варфарина диктуют необходимость тщательного контроля международного

нормализованного отношения (МНО), подбора индивидуальной дозы и соблюдения диеты, а наличие ВА может приводить к некорректной оценке МНО, что потенциально может приводить к увеличению риска осложнений, в первую очередь тромбозов, у пациентов с АФС. Кроме этого, как уже отмечалось, важной проблемой лечения больных с АФС является высокий риск рецидива тромбозов, который, несмотря на терапию варфарином, варьирует от 3 до 24%, и даже увеличение интенсивности гипокоагуляции (целевое МНО от 3,0 до 4,0), не уменьшает вероятность рецидива [16, 17].

Принимая во внимание, что больные с АФС должны пожизненно получать антикоагулянтную терапию, большие надежды возлагались на прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [18]. В течение последних десяти лет ПОАК были одобрены у пациентов с венозной тромбоэмболией (ВТЭ) и фибрилляцией предсердий (ФП). Сопоставимость их по эффективности с варфарином, более низкий риск развития кровотечений, фиксированная доза, быстрое начало действия, отсутствие необходимости лабораторного контроля и соблюдения диеты позволило ПОАК занять свою нишу в лечении и профилактике ВТЭ и системной эмболии при неклапанной ФП. Напомним, что к классу ПОАК относятся прямые ингибиторы тромбина (фактора IIa свертывания крови) – дабигатран этексилат (Pradaxa®) и прямые ингибиторы фактора Ха свертывания крови – ривароксабан (Xarelto®), апиксабан (Eliquis®), эдоксабан (Lixiana®) и бетриксабан (Bevuxxa®). Фармакологические особенности ПОАК приведены в таблице 1 [19, 20].

ПОАК оказывают антикоагулянтное действие путем прямого ингибирования или фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), или тромбина (дабигатран) [20–22], которое происходит обратимым, конкурентным, высокоселективным и дозозависимым образом. Фактор Ха и тромбин играют ключевую роль в нормальном гемостазе. Первичным физиологическим триггером свертывания крови является взаимодействие между тканевым фактором (ТФ) и активированным фактором VII (VIIa). Фактор VIIa активирует фактор X в фактор Ха, который в свою очередь генерирует тромбин из протромбина.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика прямых оральных антикоагулянтов

| Препарат                                             | Дабигатран (Pradaxa®)             | Ривароксабан (Xarelto®)                                                                           | Апиксабан (Eliquis®)                             |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Мишень                                               | Тромбин (фактор II)               | Фактор Ха                                                                                         | Фактор Ха                                        |
| Пролечиваемость                                      | Дабигатран этексилат              | Нет                                                                                               | Нет                                              |
| Биодоступность                                       | 6%                                | >80%                                                                                              | >50%                                             |
| Связывание белков плазмы                             | 34–35%                            | 92–95%                                                                                            | 87%                                              |
| Время достижения максимальной концентрации препарата | 2 часа                            | 3 часа                                                                                            | 3 часа                                           |
| Время полувыведения при нормальной функции почек     | 14–17 часов                       | 9 часов                                                                                           | 9–14 часов                                       |
| Доза                                                 | Фиксированная доза 2 раза в сутки | Фиксированная доза 1 раз в сутки                                                                  | Фиксированная доза 1 раз в сутки                 |
| Лабораторный мониторинг                              | Не требуется                      | Не требуется                                                                                      | Не требуется                                     |
| Количественное определение                           | Разведенное ТВ, ЭВС, анти-IIa     | Анти-Ха активность, калиброванную для ривароксабана                                               | Анти-Ха активность, калиброванную для апиксабана |
| Лекарственные взаимодействия                         | Ингибиторы протонной помпы        | Ингибиторы CYP3A4, ингибиторы Р-гликопротеина, антимиотики группы азолов, ингибиторы протеазы ВИЧ | Ингибиторы CYP3A4, ингибиторы Р-гликопротеина    |
| Выведение                                            | Почками (80% в неизменном виде)   | 66% почками, 33% печенью                                                                          | 25% почками, 55% печенью                         |

**Примечание:** ТВ – тромбиновое время, ЭВС – время свертывания с ядом зйкарин, анти-IIa – хромогенным методом.

Начальное небольшое количество тромбина активирует фактор V, фактор VIII, фактор XI и тромбоциты, что приводит к взрывной генерации тромбина (амплификации). Затем высокие уровни тромбина превращают фибриноген в фибрин, формируя и стабилизируя сгусток. Способность системы свертывания крови генерировать тромбин определяет коагуляционный потенциал крови. Тест генерации тромбина (ТГТ) представляет собой лабораторный метод определения динамики образования и инактивации *in vitro* ключевого фермента гемостаза — тромбина. Плазменная система (в которой функционирует тромбин), ответственная за образование и последующее угнетение тромбина в крови, в случае избытка свободного тромбина приведет к ВТЭ (гиперкоагуляция), а при недостаточной активности тромбина — к кровоточивости (гипокоагуляция). Для количественной характеристики генерации тромбина используется показатель эндогенного тромбинового потенциала (ЕТР, нМ/мин) и максимальный уровень генерации тромбина (Peak thrombin, нМ), вычисляемый с использованием калиброванной автоматизированной тромбинографии в бедной тромбоцитами плазме крови. При сравнении степени угнетения генерации тромбина варфарином и ривароксабаном у больных с АФС установлено, что по антикоагулянтным свойствам ривароксабан не уступал варфарину [23]. Предполагается, что ПОАК, блокируя протеазно-активированный рецептор (PARs), являющийся белковыми G-ассоциированными рецепторами тромбина, тем самым может оказывать противовоспалительное, антифибротическое и антиангиогенное действие [24] и подавлять активацию системы комплемента по классическому пути (ривароксабан), играющую важную роль в патогенезе АФС [25]. Однако некоторые потенциально серьезные

лекарственные взаимодействия ПОАК с другими препаратами (циклоспорин, такролимус, производные имидазола и триазола, препараты антиретровирусной терапии, амиодарон, противосудорожные препараты, селективные ингибиторы серотонина, рифампицин) могут увеличить риск кровотечения или приводить к снижению эффективности терапии [26, 27]. Кроме того, эти препараты противопоказаны у беременных женщин и пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

Данные об эффективности ПОАК в профилактике повторных тромбозов при АФС остаются противоречивыми. Проведены несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивающих ПОАК (ривароксабан) и варфарин [23, 28], однако большинство работ представляют собой небольшие когортные исследования и клинические наблюдения [29–38] (табл. 2).

В исследовании S. Sciascia и соавт. [29] было включено 35 пациентов с АФС и ВТЭ, которые получали ривароксабан в дозе 20 мг. За время наблюдения (в среднем в течение 10 месяцев) не было выявлено ни одного нового случая рецидива тромбозов или клинически значимых кровотечений. A.S. Resseguir и соавт. [30] наблюдали 23 пациента с АФС, из них 82,6% пациентов были с венозными тромбозами, 2 — имели «тройную позитивность» по аФЛ. Больные наблюдались в среднем 35,6 месяца (29–40 месяцев). За это время рецидив тромбоза или ТЭЛА на фоне ривароксабана был только у одного пациента с «тройной позитивностью» по аФЛ. J.F. Betancur и соавт. [31] описали 8 пациентов с АФС, у 4 из них был первичный АФС, у одного — «тройная позитивность» по аФЛ, у 6 из 8 пациентов в анамнезе были артериальные тромбозы. Больные получали ПОАК (7 — ривароксабан, 1 — аликсабан) в среднем

Таблица 2. Результаты применения ПОАК у пациентов с АФС

| Авторы                       | Число больных                  | Тромбозы в анамнезе (п)                             | Тройная позитивность по аФЛ | ПОАК (п, доза)                                                       | Рецидив тромбозов (п, %)                      |
|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Sciascia S. и соавт. [29]    | 35<br>(нет данных)             | Только ВТЭ                                          | Нет данных                  | 35 — РВ 20 мг/сут                                                    | 0                                             |
| Resseguir F.S. и соавт. [30] | 23<br>(пАФС — 18, вАФС — 5)    | АТ — 2,<br>ВТ — 19,<br>АТ+ВТ — 1, кАФС — 1          | 2                           | 17 — РВ 20 мг/сут,<br>4 — РВ 15мг 2 раза/сут                         | 1 — 4,8% (с тройной позитивностью)            |
| Betancur J.F. и соавт. [31]  | 8<br>(пАФС — 4, вАФС — 4)      | АТ+ВТ — 3,<br>ВТ — 5                                | 1                           | 7 — РВ 20 мг/сут, 1 — АП<br>5 мг 2 раза/сут                          | 0                                             |
| Haładyj E. и соавт. [32]     | 23<br>(пАФС — 17, вАФС — 6)    | АТ — 8, АТ+ВТ — 5,<br>ВТ — 9                        | 4                           | 23 — РВ                                                              | 1 — 4,3%, нет данных по позитивности по аФЛ   |
| Noel N. и соавт. [33]        | 26<br>(пАФС — 12, вАФС — 14)   | АТ — 9, АТ+ВТ — 4                                   | 7                           | 13 — РВ 20 мг/сут, 2 — РВ<br>15 мг/сут, 11 — ДЭ 150 мг<br>2 раза/сут | 1 — двойная позитивность (аКЛ+ВА)             |
| Malec K. и соавт. [34]       | 56<br>(пАФС — 41%, вАФС — 60%) | АТ+ВТ — 8, ВТ — 48                                  | 16                          | 49 — РВ, 4 — ДЭ, 3 — АП                                              | 6 — 10,7%, из них 4 — с тройной позитивностью |
| Kunk P.R. и соавт. [35]      | 11<br>(нет данных)             | ВТЭ — 11, АТ — нет<br>данных, АТ+ВТ — нет<br>данных | 4                           | 5 — РВ, 6 — АП                                                       | 0                                             |
| Signorelli F. и соавт. [36]  | 8 с пАФС                       | АТ+ВТ — 2, ВТ — 6                                   | 3                           | 8 — РВ 20 мг/сут                                                     | 100%                                          |
| Schaefer J.K. и соавт. [37]  | 3<br>(пАФС — 2, вАФС — 1)      | АТ — 1, АТ+ВТ — 1,<br>ВТ — 1                        | 1                           | 2 — РВ, 1 — ДЭ                                                       | 100%                                          |
| Win K. и соавт. [38]         | 3 с пАФС                       | АТ — 1, АТ+ВТ — 1,<br>ВТ — 1                        | 1                           | Нет данных                                                           | 100%                                          |

**Примечание:** ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, пАФС — первичный антифосфолипидный синдром, вАФС — вторичный антифосфолипидный синдром, кАФС — катастрофический антифосфолипидный синдром АТ — артериальный тромбоз, ВТ — венозный тромбоз, ВТЭ — венозные тромбозомболии, РВ — ривароксабан, АП — аликсабан, ДЭ — дабигатран этексилат, аФЛ — антифосфолипидные антитела, аКЛ — антитела к кардиолипину, ВА — волчаночный антикоагулянт.

в течение 19 месяцев (2–36 месяцев). За время наблюдения рецидива тромбозов не было. E. Naładyj и соавт. [32], наблюдавшие 23 пациента с АФС (17 — с первичным АФС, у 4 — «тройная позитивность» по аФЛ, у 13 — в анамнезе артериальные тромбозы) в среднем 20 месяцев, зарегистрировали 1 рецидив артериального тромбоза. N. Noel и соавт. [33] у 26 пациентов с АФС (12 — с первичным АФС, 7 — с «тройной позитивностью» по аФЛ), которые получали ривароксабан ( $n=15$ ) или дабигатран ( $n=11$ ), зарегистрировали 1 артериальный тромбоз и 2 случая кровотечения на ривароксабане, что привело к его отмене. Основной причиной назначения ПОАК вместо варфарина была трудность в достижении целевых значений МНО. В исследовании K. Males и соавт. [34] 56 пациентов с АФС (у 23 был первичный АФС и у 28,6% — «тройная позитивность» по аФЛ) получали ПОАК (87,5% — ривароксабан, 7,3% — дабигатран, 5,4% — апиксабан) в среднем 22 месяца (от 6 до 144 месяцев). Причинами назначения ПОАК были предпочтение пациентов или нестабильная гипокоагуляция на фоне лечения варфарином. У 10,7% больных, большинство из которых были с «тройной позитивностью» по аФЛ, рецидивировали тромбозы. У 2 пациентов с повторными тромбозами была низкая приверженность к лечению. R. Kunk и соавт. [35] провели ретроспективный анализ 11 пациентов с АФС (все больные были с ВТЭ, 36% — с «тройной позитивностью» по аФЛ), которые получали ривароксабан (45%) или апиксабан (55%) в среднем в течение 11 месяцев (5–39 месяцев). Ни у одного пациента не было зарегистрировано случаев тромбозов или кровотечений. По данным других исследований, на фоне применения ПОАК, в частности ривароксабана, было отмечено повышение частоты рецидивов тромбозов [36–38]. Тромботические нарушения чаще имели место в группах высокого риска (с «тройной позитивностью» по аФЛ и/или с артериальными тромбозами) или у пациентов с рецидивирующими венозными тромбозами, несмотря на терапию варфарином. Так, F. Signorelli и соавт. [36] описали 8 пациентов с первичным АФС с предшествующей терапией варфарином (двое — с тромбозами сочетанной локализации, 3 — с «тройной позитивностью» по аФЛ, 3 — с рецидивирующими тромбозами на варфарине, 1 — некомплаентный), которые получали ривароксабан в дозе 20 мг/сутки. У всех пациентов развились тромботические осложнения (у 6 — артериальные, у 2 — венозные тромбозы), что потребовало возобновления приема варфарина. J.K. Schaefer и соавт. [37] ретроспективно проанализировали трех пациентов, которые принимали ПОАК. Причиной перехода с варфарина на ПОАК были нестабильность уровня гипокоагуляции по МНО (1 пациент), внутричерепное кровоизлияние на фоне приема варфарина (1 пациент), желание принимать ПОАК (1 пациент). У всех пациентов на фоне терапии ПОАК развились артериальные и венозные тромбозы. В другой работе у всех 3 пациентов, принимавших ПОАК (2 пациента получали ривароксабан 20 мг, 1 — дабигатран 150 мг 2 раза), развились тромботические осложнения после перехода с варфарина [38]. Следует отметить, что у всех пациентов имел место высокий риск тромбоза по профилю аФЛ и рецидивирующие тромбозы в анамнезе, в том числе артериальные, на фоне приема варфарина.

Данные РКИ противоречивы (табл. 3) [23, 39–45]. В РКИ (фаза 2/3) RAPS (Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome) [23] изучали эффективность ривароксабана (20 мг/сут) по сравнению с варфарином (целевое

МНО — 2,0–3,0) у пациентов с АФС. «Тройная позитивность» по аФЛ имела место у 20 и 12% пациентов в группах варфарина и ривароксабана соответственно. Для оценки эффективности терапии использовали показатель «эндогенного потенциала тромбина», а не частоту развития тромбозов. В течение 6 месяцев наблюдения в обеих группах не было зарегистрировано ни одного эпизода тромбоза. В многоцентровом РКИ TRAPS (Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome) [39] сравнивали эффективность и безопасность ривароксабана (20 или 15 мг/сут у пациентов с нарушенной функцией почек) с варфарином (целевое МНО — 2,5) у 120 пациентов с АФС с «тройной позитивностью» по аФЛ, среди которых 59 получали ривароксабан, 61 — варфарин. Исследование было досрочно завершено из-за высокого числа тромбозов и кровотечений в группе ривароксабана. Средний период наблюдения составил 569 дней, за этот период было зарегистрировано 4 (7%) случая инсульта и 3 (5%) — инфаркта миокарда в группе ривароксабана и ни одного случая тромбоза на фоне приема варфарина (отношение шансов (ОШ) — 6,7; 95% ДИ: 1,5–30,5). Клинически значимые кровотечения произошли у 4 (7%) пациентов в группе ривароксабана и у 2 (3%) — в группе варфарина. Таким образом, прием ривароксабана у больных с АФС с высоким риском тромбоза (с «тройной позитивностью» по аФЛ) ассоциируется с большей частотой осложнений (рецидива тромбоза) по сравнению с варфарином (19 и 3% соответственно). Целью другого РКИ [40] было сравнение эффективности варфарина (целевое МНО — от 2,0 до 3,0 или от 3,0 до 4,0) с ривароксабаном (20 мг/сут). В исследование было включено 180 больных с тромботическими проявлениями АФС (60,5% имели «тройную позитивность» по аФЛ), среди которых 90 пациентов получали аценокумарол, 90 — ривароксабан. В течение 3 лет тромбозы на терапии ривароксабаном возникли у 11,6% (10 артериальных, 2 венозных тромбоза), а в группе варфарина — у 6,3% (3 артериальных, 3 венозных) (ОШ — 1,88; 95% ДИ: 0,67–5,27). В группе ривароксабана у 9 пациентов развился инсульт, в группе варфарина этого осложнения не отмечено. Геморрагические осложнения регистрировались у 6,3% пациентов в группе ривароксабана и у 7,4% — в группе варфарина (ОШ — 0,88; 95% ДИ: 0,30–2,63). Риск тромбоза в группе ривароксабана был в 2 раза выше, чем у больных, получавших варфарин, однако различие не было статистически значимым. Анализ (post-hoc) показал, что у больных, получавших ривароксабан, риск рецидива тромбозов, по сравнению с варфарином, был выше у пациентов с артериальными тромбозами в анамнезе, сетчатым ливедо или поражение клапанов сердца [40].

В исследованиях RE-MEDY (Secondary Prevention of Venous Thrombo Embolism (VTE) и RECOVER (Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism) [41, 42] сравнивалась эффективность дабигатрана с варфарином в профилактике рецидивов ТЭЛА, в том числе у пациентов с АФС. В этих работах было показано, что терапия дабигатраном этексилатом (150 мг 2 раза в сутки) не менее эффективна, чем прием варфарина. При этом дабигатран оказался безопаснее варфарина по влиянию на риск развития кровотечений.

В рамках РКИ ASTRO-APS (Apixaban for Secondary Prevention of Thromboembolism Among Patients With Antiphospholipid Syndrome) [43] сравнивается эффективность и безопасность апиксабана (5 мг 2 раза в сутки)

Таблица 3. Рандомизированные клинические исследования ПОАК

| РКИ                                                                                                                 | Дизайн                                                                                            | Популяция пациентов                             | Сравниваемые препараты                                                  | Первичный результат                                                                                              | Результаты к предполагаемой дате завершения                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| RAPS (Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome – NCT02116036) [23]<br>Cohen H. и соавт.                             | РКИ, фаза 2/3                                                                                     | пАФС или вАФС с предыдущим изолированным ВТ     | РВ 20 мг/сут, В – МНО 2,0–3,0                                           | Оценка эндогенного тромбоинового потенциала                                                                      | РВ не уступал В по антикоагулянтному действию                                |
| TRAPS (Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome [39])                                                      | РКИ, фаза 3                                                                                       | Пациенты с АФС с «тройной позитивностью» по аФЛ | РВ 20 мг/сут, 15 мг/сут (при КК 30–50) В – МНО 2,0–3,0                  | Частота тромбозов, больших кровотечений, смерть от сосудистых осложнений                                         | Досрочно завершено из-за высокого числа тромбозов и кровотечений в группе РВ |
| ASTRO-APS (Apixaban for Secondary Prevention of Thromboembolism Among Patients With Antiphospholipid Syndrome) [43] | РКИ, фаза 4                                                                                       | Первичная или вторичная профилактика тромбозов  | АП 5 мг/сут, увеличено до 10 мг/сут В – МНО 2,0–3,0                     | Частота тромбозов, больших кровотечений, смерть от сосудистых осложнений, плюс малые кровотечения в течении года | Поправки к протоколу вносились 2 раза из-за увеличения риска АТ              |
| Cortes-Hernandez J и соавт. [40]                                                                                    | Проспективное открытое РКИ, фаза 3                                                                | Пациенты с АФС с предшествующими АТ и РТ        | РВ 20 мг/сут, 15 мг/сут (при КК 30–50) АЦК – МНО 2,0–3,0 при РТ 2,5–3,5 | Рецидив тромбоза или большое кровотечение за 36 мес.                                                             | РВ не уступал В                                                              |
| RISAPS (Rivaroxaban for Stroke patients with AntiPhospholipid Syndrome – Dufrost V. и соавт. [45])                  | Проспективное контролируемое РКИ, фаза 2/3. Проверка гипотезы, что ривароксабан не хуже варфарина | пАФС или вАФС с инсультом или другими ТИА       | РВ 30 мг/сут В – МНО 3,0–4,0                                            | МРТ в дебюте и через год для оценки частоты инсультов                                                            | По плану завершение в октябре 2022 г.                                        |

**Примечание:** МНО – международное нормализованное отношение, аФЛ – антифосфолипидные тела, АТ – артериальный тромбоз; ВТ – венозный тромбоз, ВТЭ – венозные тромбозмболии, РТ – рецидивирующий тромбоз; РВ – ривароксабан, В – варфарин, АЦК – аценокумарол, АП – аликсабан, ДЭ – дабигатран этексилат, АП4 – аликсабан, пАФС – первичный антифосфолипидный синдром, вАФС – вторичный антифосфолипидный синдром, кАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром, ТИА – транзиторная ишемическая атака, КК – клиренс креатинина; МРТ – магнитно-резонансная томография.

и варфарина (целевой уровень МНО – 2,5) у пациентов с АФС, однако результаты исследования еще не опубликованы.

Но протокол клинического исследования менялся из-за развития рецидивирующих тромбозов в группе пациентов, получавших аликсабан: произведено увеличение дозы аликсабана с 5 до 10 мг/сут и исключение пациентов с артериальными тромбозами, в том числе с инсультами, в анамнезе по данным МРТ.

В настоящее время инициировано РКИ RISAPS (Rivaroxaban for Stroke Patients with Antiphospholipid Syndrome) [44], целью которого является сравнение эффективности ривароксабана (30 мг/сут) и варфарина (целевое МНО – 3,5) в отношении профилактики рецидива артериальных тромбозов у 140 пациентов с первичным АФС или вторичным АФС (на фоне СКВ), перенесших инсульт, ТИА или имеющих ишемические изменения в головном мозге по данным МРТ. Критерием исключения являлась «тройная позитивность» по аФЛ. Конечной точкой исследования была динамика данных МРТ, а именно количества зон гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга при МРТ, отражающих ишемическое повреждение головного мозга, через 24 месяца наблюдения.

J. Ordi-Ros и соавт. [28] сравнили эффективность и безопасность фиксированной дозы ривароксабана и АВК для вторичной профилактики тромбозов при АФС. В исследование было включено 190 пациентов с АФС с предшествующими венозными и/или артериальными тромботическими осложнениями. За 3 года наблюдения было зарегистрировано 12 тромботических осложнений в группе ривароксабана (12,6% пациентов) и 6 (6,3% пациентов) – в группе АВК (ОШ – 1,83, 95% ДИ: 0,71–4,76). Эти тромботические события были в основном артериальными:

артериальные тромбозы (инсульт) имели место у 9 пациентов, получавших ривароксабан (чаще с артериальным тромбозом в анамнезе), и ни одного – у пациентов, получавших АВК (ОШ – 19,00, 95% ДИ: 1,12–321,9). Во время лечения ривароксабаном у одного пациента развился катастрофический АФС. Таким образом, ривароксабан не предотвращает артериальный тромбоз, особенно у пациентов с АФС с артериальным тромбозом в анамнезе.

Представляются интересными результаты метаанализов исследований, касающихся эффективности ПОАК при АФС. В одном из них обобщены материалы 47 исследований, в которых наблюдались 447 больных с АФС, получавших ПОАК (290 – ривароксабан, 144 – дабигатран, 13 – аликсабан). У 73 (16%) пациентов регистрировался рецидив тромбоза на фоне антикоагулянтной терапии, в среднем через 12,5 месяца. Факторами риска развития тромбозов на фоне лечения ПОАК были «тройная позитивность» по аФЛ – частота тромбозов у этих пациентов был выше в 4 раза, чем в группе сравнения (53 против 23%, ОШ – 4,3, 95% ДИ: 2,3–7,7,  $p < 0,0001$ ), и артериальные тромбозы в анамнезе – риск развития тромбозов на фоне лечения повышался в 2,8 раза (32 против 14%; ОШ – 2,8, 95% ДИ: 1,4–5,7,  $p = 0,006$ ) [45]. Метаанализ исследований, в которые вошли 728 пациентов с АФС (в том числе 48,3% – с «тройной позитивностью» по аФЛ), показал, что частота тромбозов на фоне лечения ПОАК (76,6% – ривароксабан, 20,8% – дабигатран, 2,6% – аликсабан) составляет 13,9%. Факторами риска рецидивов тромбозов на фоне приема ПОАК являлись высокая частота тромбозов в анамнезе, множественные тромбозы, лечение низкомолекулярными гепаринами в анамнезе, прием иммуносупрессантов на фоне высокой активности заболевания (ритуксимаб), отмена ПОАК по решению пациента. Статистически

значимых различий между риском развития тромбозов и кровотечений при использовании ПОАК и варфарина выявлено не было [46]. В еще один метаанализ были включены материалы 8 РКИ, в которых сравнивалась эффективность ПОАК (4 — с ривароксабаном, 3 — с дабигатраном, 1 — с эдоксабаном) и варфарина у 1994 больных с ВТЭ. Часть из них имели маркеры генетической тромбофилии и у 476 пациентов имел место АФС. Не было выявлено статистически значимых различий между риском развития повторных ВТЭ в группе ПОАК и варфарина у пациентов с АФС. Кроме того, наличие или отсутствие тромбофилии не повлияло на эффективность ПОАК. Таким образом, у больных с АФС ПОАК по эффективности в отношении профилактики рецидива ВТЭ не уступают варфарину [47]. Данные метаанализа V. Dufrost и соавт. [48], в котором были включены четыре РКИ (282 пациента, получавших ПОАК, и 294 пациента, леченных варфарином), свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в отношении риска рецидива ВТЭ в сравниваемых группах пациентов. Однако риск рецидива артериальных тромбозов был достоверно выше у пациентов, получавших ПОАК, по сравнению с пациентами, получавшими терапию варфарином (ОШ — 5,17, 95% ДИ: 1,57–17,04). Сходные результаты получены в метаанализе Р. Cerdà и соавт. [49], включавшем три РКИ (426 пациентов), в которых ривароксабан сравнивался с варфарином. Частота рецидивов артериальных или венозных тромбозов была выше у пациентов, получавших ривароксабан, чем варфарин (особенно при «тройной позитивности» по аФЛ), однако различия были статистически недостоверны. У пациентов на ривароксбане отмечалась более высокая частота тромбозомболических рецидивов по сравнению с варфарином.

Определенный интерес представляют результаты нашего исследования, в котором оценивалась эффективность и безопасность дабигатрана этексилата у пациентов с АФС. Было выделено три группы пациентов: 58 (39%) больных с АФС (1-я группа) находились на терапии дабигатраном этексилата и наблюдались проспективно; 91 (61%) больной — на терапии варфарином, при этом 60 больных (2-я группа) проанализированы ретроспективно и 31 пациент (3-я группа) — проспективно. Средний срок наблюдения составил 25 месяцев. В группе пациентов, получавших дабигатран, был зарегистрирован 21 случай рецидива тромбоза у 20 (34,5%) из 58 пациентов: 7 случаев тромбозов вен нижних конечностей, 1 случай тромбоза надпочечниковых вен, 1 случай ТЭЛА, 2 случая тромбоза артерий нижних конечностей, 8 случаев инсульта, 1 случай транзиторной ишемической атаки (ТИА) и 1 случай летального исхода. Причиной смерти в этом случае был рецидив инсульта. В группе ретроспективного анализа на варфарине были зарегистрированы 12 случаев тромбоза у 9 (15%) из 60 пациентов. Локализация тромбозов была различной: 1 случай тромбоза вен нижних конечностей, 2 случая острых нарушений мозгового кровообращения, 2 случая инфаркта миокарда, 6 случаев ТИА. Был

зарегистрирован 1 случай летального исхода, причиной которого также был инсульт. В группе проспективного наблюдения на фоне лечения варфарином было зарегистрировано 15 случаев тромбоза у 9 (29%) из 31 пациента. Локализация тромбоза была следующей: 6 случаев тромбоза вен нижних конечностей, 2 тромбоза артерий нижних конечностей, 2 инсульта, 2 случая ТИА, 1 — ТЭЛА, 2 инфаркта миокарда. Рецидивы артериальных тромбозов у больных с АФС, принимавших дабигатран, ассоциировались с сетчатым ливедо, полиморфизмом генов рецепторов тромбоцитов и артериальными тромбозами в анамнезе [50].

Представленные выше данные, а также материалы обзора Кокрейновского обзора [51] послужили основанием для рекомендации международных ассоциаций [52–57], включая EULAR [4], не применять ривароксабан для профилактики тромбозов у пациентов с АФС, особенно с «тройной позитивностью» по аФЛ. Назначение ПОАК возможно только при непереносимости или недостаточной эффективности АВК.

Еще более строгие ограничения в отношении применения ПОАК сформулированы SSC/ISTH (Scientific and Standardization Committee/International Society on Thrombosis and Haemostasis) [58]:

1. ПОАК не должны назначаться пациентам с АФС с высоким риском тромбоза:

- с «тройной позитивностью» по аФЛ;
- с артериальными тромбозами;
- с тромбозами мелких сосудов или органными поражениями;
- с патологией клапанов сердца.

2. Пациентам с рецидивирующими тромбозами, которым требуется интенсификация антикоагулянтной терапии, вместо назначения ПОАК следует тщательно подобрать дозу АВК, добавить при необходимости лечение низкомолекулярными гепаринами и/или антитромбоцитарными препаратами.

Таким образом, роль ПОАК в лечении АФС требует дальнейших исследований, в первую очередь в отношении возможности применения этих препаратов у пациентов с АФС с низким риском рецидивирования тромбов, а также сравнительной эффективности и безопасности разных классов ПОАК, оптимальных доз и возможности сочетания с антитромбоцитарными препаратами.

#### **Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Изд-во «Литтера»; 2004:454. [Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome. Moscow: Littera Publishing House; 2004:454. (In Russ.)].
2. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56–71. [Reshetnyak T.M.

- Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and clinical manifestations. (Lecture). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):56–71 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
3. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):2010–2021. DOI: 10.1056/NEJMra1705454

4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
5. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):237–242. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
6. Volkov I, Seguro L, Leon EP, et al. Profiles of criteria and non-criteria anti-phospholipid autoantibodies are associated with clinical phenotypes of the antiphospholipid syndrome. *Auto Immun Highlights.* 2020;11(1):8. DOI: 10.1186/s13317-020-00131-3
7. Tektonidou MG., Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–1304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
8. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood.* 2018;131(19):2151–2160. DOI: 10.1182/blood-2017-09-805689
9. Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, et al. Long-term outcome of patients with primary antiphospholipid syndrome: A retrospective multicenter study. *J Rheumatol.* 2017;44(8):1165–1172. DOI: 10.3899/jrheum.161364
10. Tincani A, Andreoli L, Casu C, Cattaneo R, Meroni P. Antiphospholipid antibody profile: implications for the evaluation and management of patients. *Lupus.* 2010;19(4):432–435. DOI: 10.1177/0961203310361491
11. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: A multicenter prospective study. *Blood.* 2011;118(17):4714–4718. DOI: 10.1182/blood-2011-03-340232
12. Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: “PRE-APS” (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes (“MAPS”). *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):76–80. DOI: 10.1016/j.autrev.2006.06.008
13. Jackson WG, Oromendia C, Unlu O, et al. Antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international networking. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis on antithrombotic therapy. *Blood Adv.* 2017;1(25):2320–2324. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017008185
14. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1011–1018. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204838
15. Кондратьева ЛВ, Решетняк ТМ. Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме. Современная ревматология. 2009;3(3):18–22. [Kondratyeva LV, Reshetnyak TM. Prevention of thromboses in antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya Rheumatologia = Modern Rheumatology Journal.* 2009;3(3):18–22 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2009-552
16. Martinelli I, Abbattista M, Bucciarelli P, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies treated with vitamin K antagonists or rivaroxaban. *Haematologica.* 2018;103(7):e315–e317. DOI: 10.3324/haematol.2017.185132
17. Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):219–226. [Satybalдыеva MA, Reshetnyak TM. New oral anticoagulants in the therapy of antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):219–226 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-219-226
18. Hlavacek P, Guo JD, Rosenblatt L, et al. Safety, effectiveness, and health care cost comparisons among elderly patients with venous thromboembolism prescribed warfarin or apixaban in the United States Medicare population. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(12):2043–2051. DOI: 10.1080/03007995.2019.1653067
19. Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct oral anticoagulant use: A practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):e017559. DOI: 10.1161/JAHA.120.017559
20. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e44S–e88S. DOI: 10.1378/chest.11-2292
21. Almarshad F, Alaklabi A, Bakhsh E, Pathan A, Imegren M. Use of direct oral anticoagulants in daily practice. *Am J Blood Res.* 2018;8(4):57–72. DOI: 10.1097/MB.0000000000000247
22. Undas A, Góralczyk T. Direct oral anticoagulants in patients with thrombophilia: Challenges in diagnostic evaluation and treatment. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(6):1321–1330. DOI: 10.17219/acem/65853
23. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. RAPS trial investigators. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e426–e436. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30079-5
24. Alberio L. The new direct oral anticoagulants in special indications. Rationale and preliminary data in cancer, mechanical heart valves, APS, HIT, and beyond. *Semin Hematol.* 2014;51(2):152–156. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.03.002
25. Arachchillage DR, Mackie IJ, Efthymiou M, et al. Rivaroxaban limits complement activation compared with warfarin in antiphospholipid syndrome patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2016;14(11):2177–2186. DOI: 10.1111/jth.13475
26. Balbi GGM, Pacheco MS, Monticelo OA, et al. Antiphospholipid Syndrome Committee of the Brazilian Society of Rheumatology position statement on the use of direct oral anticoagulants (DOACs) in antiphospholipid syndrome (APS). *Adv Rheumatol.* 2020;60(1):29–43. DOI: 10.1186/s42358-020-00125-9
27. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: A focus on clinically relevant drug interactions. *Blood.* 2018;132(21):2230–2239. DOI: 10.1182/blood-2018-06-848747
28. Ordi-Ros J, Saerz-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: A randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med.* 2019;171(10):685–694. DOI: 10.7326/M19-0291
29. Sciascia S, Breen K, Hunt BJ. Rivaroxaban use in patients with antiphospholipid syndrome and previous venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(4):476–477. DOI: 10.1097/MB.0000000000000247
30. Resseguier AS, Pereira B, Rieu V, et al. Direct oral anticoagulants: An alternative treatment for thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2017;26(12):1297–1303. DOI: 10.1177/0961203317701841
31. Betancur JF, Bonilla AF, Hormaza AA, et al. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: A real-life case series. *Lupus.* 2016;25(6):658–652. DOI: 10.1177/0961203315624555
32. Haładyj E, Olesińska M. Rivaroxaban – a safe therapeutic option in patients with antiphospholipid syndrome? Our experience in 23 cases. *Reumatologia.* 2016;54(3):146–149. DOI: 10.5114/reum.2016.61217
33. Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N, et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015;14(8):680–685. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.03.007
34. Malec K, Góralczyk T, Undas A. The use of direct oral anticoagulants in 56 patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;152:93–97. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.12.009
35. Kunk PR, Brown J, McShane M, et al. Direct oral anticoagulants in hypercoagulable states. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(1):79–85. DOI: 10.1007/s11239-016-1420-x
36. Signorelli F, Nogueira F, Domingues V, et al. Thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome treated with rivaroxaban: A series of eight cases. *Clin Rheumatol.* 2016;35(3):801–805. DOI: 10.1007/s10067-015-3030-y

37. Schaefer JK, Mcbane RD, Black DF, et al. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: A case series of three patients. *Thromb Haemost.* 2014;112(5):947–950. DOI: 10.1160/TH14-03-0272
38. Win K, Rodgers GM. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol.* 2014;89(10):1017. DOI: 10.1002/ajh.23797
39. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patient with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365–1371. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333
40. Cortés-Hernández J, Sáez Comet L, Perez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus warfarin as secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid syndrome protocol: a randomized, multicenter, open-label, clinical trial. *Ann Intern Med.* 2019;171(10):685–694. DOI: 10.7326/M19-0291
41. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709–718. DOI: 10.1056/NEJMoa1113697
42. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764–772. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450
43. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, Rondina MT. Protocol modification of apixaban for the secondary prevention of thrombosis among patients with antiphospholipid syndrome study (Letter to editor). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(3):239–247. DOI: 10.1177/1076029615615960
44. ISRCTN10280992. Rivaroxaban for stroke patients with antiphospholipid syndrome. DOI: 10.1186/ISRCTN10280992
45. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):1011–1021. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.04.0
46. Sanchez-Redondo J, Espinosa G, Varillas DD, Cervera R. Recurrent thrombosis with direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: A systematic literature review and meta-analysis. *Clin Ther.* 2019;41(9):1839–1862. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.06.015
47. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: A systematic review and met analysis. *J Thromb. Haemost.* 2019;17(4):645–656. DOI: 10.1111/jth.14398
48. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev.* 2020;Nov 13:102711. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102711
49. Cerdà P, Becattini C, Iriarte A, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in antiphospholipid syndrome: A meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2020;79:43–50. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.012
50. Satybaldyeva MA, Seredavkina NV, Nasonov EL, Lila AM, Reshetnyak TM. Dabigatran for failed warfarin treatment in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *ISTH 2019 Final program.* 2019; PB 1097. URL: <https://academy.isth.org/isth/2019/melbourne/264291/nataliya.seredavkina.dabigatran.for.failed.warfarin.treatment.in.high-risk.html?f=list-ing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3D-Dabigatran+for+failed+warfarin+treatment+in+high-risk+patients+with+antiphospholipid+syndrome> (Date accessed: 2020).
51. Bala MM, Celinska-Lowenho M, Szot W, Padjas A, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:CD012169. DOI: 10.1002/14651858.CD012169.pub3
52. European Medicines Agency (EMA). PRAC recommendations on signals. 2019 May 6; URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting_en.pdf) (Date accessed: 2020).
53. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Direct-acting oral anticoagulants (DOACs): Increased risk of recurrent thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome. URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-oral-anticoagulants-doacs-increased-risk-of-recurrent-thrombotic-events-in-patients-with-antiphospholipid-syndrome> (Date accessed: 2020).
54. Arachchillage DRJ, Gomez K, Alikhan R, et al. Addendum to British Society for Haematology Guidelines on Investigation and Management of Antiphospholipid syndrome, 2012 (Br. J. Haematol. 2012; 157: 47–58): Use of direct acting oral anticoagulants. *Br J Haematol.* 2020;189(2):212–215. DOI: 10.1111/bjh.16308.
55. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
56. Agence Nationale de Sécurité du Médicaments (ANSM). Anticoagulants Oraux Directs (AODs) (apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®), dabigatran (Pradaxa®) et edoxaban (Lixiana®/Roteas®) non recommandés chez les patients présentant un Syndrome des Antiphospholipides (SAPL) – Lettre aux professionnels de santé. 2019 May 24. URL: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Anticoagulants-Oraux-Directs-AODs-apixaban-Eliquis-R-rivaroxaban-Xarelto-R-dabigatran-Pradaxa-R-et-edoxaban-Lixiana-R-Roteas-R-non-recommandes-chez-les-patients-presentant-un-Syndrome-des-Antiphospholipides-SAPL-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (Date accessed: 2020).
57. Bauersachs R, Langer F, Kalka C, et al. Treatment of the antiphospholipid syndrome with direct oral anticoagulants: Position statement of German societies. *Vasa.* 2019;48(6):483–486. DOI: 10.1024/0301-1526/a000815
58. Zuily S, Cohen H, Isenberg D, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2126–2137. DOI: 10.1111/jth.1

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

Нурбаева К.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

# Психиатрические аспекты спондилоартритов

Т.А. Лисицына<sup>1</sup>, Д.Ю. Вельтищев<sup>2,3</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,4</sup>, А.М. Лиля<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии

им. В.П. Сербского» Минздрава России 107076, Российская Федерация, Москва, ул. Потешная, 3, корп. 10

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>5</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.

Спондилоартриты относятся к иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям, характеризующимся выраженной болью, воспалительной активностью и инвалидизацией пациентов трудоспособного возраста. Одними из наиболее частых коморбидных спондилоартритам заболеваний, утяжеляющих течение и исходы, являются расстройства тревожно-депрессивного спектра. Хроническое воспаление с гиперпродукцией цитокинов оси интерлейкин-23/интерлейкин-17 и нарушением внутриклеточной сигнализации этих цитокинов, развивающееся на фоне нарушения стрессового и иммунного ответа, является ключевым патогенетическим механизмом, объединяющим спондилоартрит и расстройства тревожно-депрессивного спектра и диктующим подходы к их терапии. В статье обсуждаются современные представления о распространенности психических расстройств среди больных спондилоартритом и их негативном влиянии на течение и исходы ревматического заболевания, общности их патогенеза и провоцирующих факторов, влиянии антидепрессантов на исходы спондилоартрита и противовоспалительных препаратов, прежде всего ингибиторов интерлейкина-17 и фактора некроза опухоли альфа, на симптомы расстройств тревожно-депрессивного спектра.

**Ключевые слова:** спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, психические расстройства, депрессия, суициды, антидепрессанты, ингибиторы интерлейкина-17

**Для цитирования:** Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Психиатрические аспекты спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):716–724.

## PSYCHIATRIC ASPECTS OF SPONDYLOARTHRITIS

Tatiana A. Lisitsyna<sup>1</sup>, Dmitrii Yu. Veltishchev<sup>2,3</sup>, Evgenii L. Nasonov<sup>1,4</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,5</sup>

Spondyloarthritis refers to immune-mediated inflammatory rheumatic diseases characterized by the most pronounced pain, inflammatory activity and disability of patients of working age. One of the most frequent comorbid to spondyloarthritis diseases that weigh down the course and outcomes are anxiety-depressive spectrum disorders. Chronic inflammation with hyperproduction of cytokines of the interleukin-23/interleukin-17 axis and violation of intracellular signaling of these cytokines, developing against the background of a violation of the stress and immune response, is a key pathogenetic mechanism that combines spondyloarthritis and anxiety-depressive spectrum disorders, and dictates approaches to their therapy. The article discusses the current understanding of the prevalence of mental disorders among patients with spondyloarthritis and their negative impact on the course and outcomes of the rheumatic disease, the common pathogenesis and provoking factors, the influence of antidepressants on spondyloarthritis outcomes and anti-inflammatory drugs, primarily interleukin-17 inhibitors and tumor necrosis factor alpha inhibitors on the symptoms of anxiety-depressive spectrum disorders.

**Keywords:** spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, mental disorders, depression, suicides, antidepressants, interleukin-17 inhibitors

**For citation:** Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Nasonov EL, Lila AM. Psychiatric aspects of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):716–724 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2020-716-724

Согласно современным представлениям, спондилоартриты (СПА) относятся к группе иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), характеризующейся общими клиническими и генетическими особенностями, а также сходными изменениями, которые выявляются при рентгенологическом исследовании и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1]. К СПА относят аксиальный спондилоартрит (аксСПА), включая анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСПА (нр-аксСПА), псориатический артрит (ПсА), реактивные артриты, СПА, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и недифференцированные СПА. Объединяют данные заболевания сходные клинические проявления, в частности воспалительная боль в спине и суставах, значительные функциональные ограничения, а также общность патогенеза, одну из ключевых ролей в котором играет ось интерлейкин-23/интерлейкин-17 (ИЛ-23/ИЛ-17) [2].

Традиционно внимание исследователей, занимающихся проблемами СПА, обращено на соматические аспекты заболевания и поиск новых противовоспалительных препаратов, позволяющих успешно контролировать проявления болезни. Необходимо отметить, что к настоящему времени эти задачи достаточно хорошо решены, и в арсенале современного ревматолога есть большое количество эффективных противовоспалительных препаратов, начиная от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и заканчивая генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), к которым относятся в первую очередь ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-17, янус-киназ (janus kinase, JAK) [3]. Однако, несмотря на прогресс, достигнутый в ревматологии и фармакологии, эффективность терапии пациентов со СПА остается недостаточно высокой, более 50% больных АС и ПсА прекращают терапию ингибиторами ФНО-α в связи с неэффективностью

или неблагоприятными лекарственными реакциями (НЛР) [4–6]; качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), остается низким и часто не связано с эффективностью проводимой терапии [7].

Одной из причин низкой эффективности терапии у больных СпА является большое число коморбидных заболеваний, среди которых лидирующие позиции по частоте занимают психические расстройства (ПР), преимущественно тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН) [8, 9]. Согласно систематическим обзорам и метаанализам S. Zhao и соавт. [10, 11], депрессивные расстройства характерны для 11–64% больных акСпА без существенной разницы между пациентами с АС и нр-акСпА и для 5–51% пациентов с ПсА, тревожные расстройства при ПсА встречаются в 4–61% [11], при АС – в 39% случаев [12]. Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве исследований, оценивающих частоту РТДС у больных СпА, их диагностика основывалась на данных таких субъективных скрининговых опросников как HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale – госпитальная шкала тревоги и депрессии), SDS (Zung Self-Rating Depression Scale – шкала Занга для самооценки депрессии) и PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9 – опросник по состоянию здоровья пациента-9), и только в единичных работах диагностика ПР проводилась в ходе полу-структурированного интервью на основании критериев международной классификации болезней (МКБ) и критериев принятой в США номенклатуры психических расстройств DSM (Diagnostic Statistical Manual of mental disorders), что занижает реальную частоту РТДС у этих пациентов. Помимо РТДС для пациентов со СпА характерны когнитивные нарушения. По данным популяционного исследования, проведенного в Южной Корее, частота деменции в целом (1,37%) и деменции Альцгеймеровского типа (0,99%) среди больных АС значительно выше по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы (0,87 и 0,63% соответственно) [9], 31–67,6% пациентов с АС и до 84% больных ПсА имеют нарушения сна, которые коррелируют с выраженностью боли, воспаления и РТДС [11, 13, 14]. По данным ряда авторов [15, 16], больные ПсА и АС, также как пациенты с другими ИВРЗ [17], по сравнению с общей популяцией, чаще имеют суицидальные мысли и попытки. Увеличение частоты суицидального поведения больных ИВРЗ в первую очередь связывают с коморбидными РТДС и хронической болью [17]. В британской когорте пациентов с псориазом и большим депрессивным расстройством частота суицидальных мыслей и поведения была в 10 раз выше (35%), чем в общей популяции (3,5%) [18]. В то же время национальное когортное исследование,

выполненное на Тайване, не выявило ассоциации суицидального поведения с псориазом и ПсА, что может быть обусловлено низкой частотой депрессии (0,13–0,22%) среди пациентов, вошедших в исследование [19]. Данные о частоте шизофрении у больных со СпА малочисленны и противоречивы. Национальное популяционное исследование, проведенное на Тайване, не выявило повышенного риска шизофрении и биполярного аффективного расстройства (БАР) у больных АС [20]. В то же время Н.-Р. Ту и соавт. [21] отметили, что риск шизофрении у больных с псориазом в 1,77 раза выше, чем в общей популяции, а относительный риск (ОР) выявления шизофрении у пациентов с псориазом в возрасте 40–59 лет составляет 2,49 (ОР=2,49; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,55–4,00,  $p=0,0002$ ).

### Влияние психических расстройств на течение и исходы спондилоартритов

Согласно метаанализам S. Zhao и соавт. [10, 11], отмечена ассоциация депрессивных и тревожных расстройств с высокой воспалительной активностью акСпА и ПсА, которая оценивалась по BASDAI (Bath AS Disease Activity Index – Батский индекс активности АС), spVAS (spinal pain visual analogue scale – визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли в спине), ASDAS (AS Disease Activity Score – счет активности болезни для АС), DAS28 (Disease Activity Score 28 – индекс активности болезни), СОЭ, уровню С-реактивного белка (СРБ), а также с функциональной недостаточностью, определявшейся по BASFI (Bath AS Functional Index – Батский функциональный индекс АС), BASMI (Bath AS metrology index – Батский метрологический индекс АС), причем последние были значительно выше у пациентов с акСпА и депрессией. Полагают, что эта связь носит взаимодополняющий характер, то есть пациенты с более высокой воспалительной активностью имеют большую вероятность депрессии и, наоборот, наличие депрессии усиливает восприятие боли, выраженность усталости, отрицательно влияет на оценку пациентом своего общего состояния здоровья, функциональных возможностей, тем самым повышая значения индексов активности и функциональной недостаточности, в первую очередь за счет параметров (боль, усталость, функциональная недостаточность, качество жизни), оцениваемых самим пациентом, так называемых Patients Reported Outcomes (PROs).

Все пациенты со СпА испытывают хроническую боль, преимущественно воспалительного характера. Помимо положительной связи между выраженностью боли и лабораторно-инструментальными маркерами воспаления, прослежена значимая корреляция

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the «National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology» of the Ministry of Health of the Russian Federation 107076, Russian Federation, Moscow, Potesnaya str., 3, building 10

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenovskiy University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

<sup>5</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

**Контакты:** Лисицына Татьяна Андреевна, talisitsyna@rambler.ru

**Contacts:** Tatiana Lisitsyna, talisitsyna@rambler.ru

**Поступила** 03.09.2020,  
**Принята** 13.11.2020

выраженности боли и депрессии у этих больных [11–13]. Более половины пациентов с аксСпА и ПсА отмечают выраженную усталость, которая является третьим по частоте (после боли и скованности) симптомом АС [22]. При этом у больных с СпА, выраженность усталости, оцениваемой по ВАШ, опросникам BASDAI, FACIT-Fatigue и др., значимо коррелирует с выраженностью тревоги и депрессии. [12, 23, 24]. Боль, усталость и объединяющие эти симптомы РТДС являются наиболее значимыми факторами, обуславливающими низкое КЖСЗ пациентов со СпА [25]. Негативно влияя на выраженность индексов, оценивающих активность и функциональный статус при СпА, РТДС снижают эффективность терапии и препятствуют достижению ремиссии у этих пациентов [26, 27]. Кроме того, одной из причин недостаточной эффективности терапии у больных ИВРЗ, в том числе АС и ПсА, является низкая приверженность лечению, одной из основных причин которой являются психосоциальные факторы, прежде всего РТДС [28].

### Механизмы психических расстройств у больных спондилоартритами

Как уже отмечалось, СпА относят к хроническим ИВРЗ, в патогенезе которых ключевую роль играет нарушение Т-клеточного иммунного ответа с преимущественной активацией Th17-лимфоцитов, сопровождающейся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, прежде всего — ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22 и хемокинов [2]. В последние годы появляется все больше доказательств важной роли нарушений иммунного гомеостаза слизистой оболочки кишечника в развитии и прогрессировании СпА у генетически предрасположенных лиц. Как известно, лимфоидная ткань слизистой оболочки кишечника, регулирует иммуноопосредованный ответ на бактериальные антигены. Нарушение микробиома кишечника, проявляющееся среди прочего преобладанием патогенной микрофлоры, является мощным индуктором нарушений иммунного ответа клеток слизистой кишечника, в том числе активации синтеза ИЛ-23. В частности, известно, что липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов кишечника индуцируют синтез ИЛ-23, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 [29]. У больных СпА нарушены практически все звенья иммунной системы кишечника, включая барьерные функции эпителия, распознавание антигена, передачу сигнала дендритными клетками и сигнальными молекулами, презентацию антигена HLA, функционирование моноцитов-макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Более 60% пациентов со СпА имеют воспалительные изменения кишечника по данным эндоскопического исследования вне зависимости от наличия клинических проявлений поражения кишечника. Напомним, что в норме синтез ИЛ-23 и ИЛ-17 в слизистой оболочке кишечника способствует укреплению эпителиального барьера за счет выработки  $\alpha$ -дефенсинов (противомикробных пептидов) и уменьшению бактериальной колонизации. При нарушении иммунного ответа у генетически предрасположенных лиц активированные дендритные клетки начинают продуцировать большое количество ИЛ-23, который стимулирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и ИЛ-17, поддерживающих развитие хронического воспаления [2].

В то же время не вызывает сомнений, что системное воспаление является ключевым патогенетическим звеном таких психических расстройств, как РТДС, БАР, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрения [29–31]. Основные провоспалительные процессы при этих заболеваниях связаны с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), нарушением стрессового и иммунного ответа. Эти изменения сопровождаются развитием хронического воспаления, в том числе в центральной нервной системе (ЦНС), с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов — ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22. В результате нарушается нейротрансмиссия (за счет снижения выработки серотонина, норадреналина, дофамина), нейрогенез (в том числе из-за уменьшения образования мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)), прогрессируют клинические симптомы депрессии и нейродегенерации, приводящей к снижению когнитивных функций [31]. В последние годы активно изучается роль Th17-лимфоцитов, играющих ключевую роль в патогенезе как СпА, так и депрессии и шизофрении [32, 33]. В ряде исследований выявлено увеличение содержания Th17-клеток и вырабатываемого ими ИЛ-17A в крови пациентов с депрессией, и нормализация баланса между провоспалительными Th17- и противовоспалительными Т-регуляторными клетками на фоне терапии антидепрессантами. В ткани мозга мышей, демонстрировавших депрессивно-подобное поведение, концентрация Th17-лимфоцитов была в 3 раза выше, чем у мышей без депрессивно-подобных симптомов, а повышение концентрации Th17 и ИЛ-17 выявлялось у пациентов с недавним дебютом, первым эпизодом шизофрении, не получавших психофармакотерапии [32, 33]. Также как для ИВРЗ, для депрессии и шизофрении характерно то, что ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-23 совместно с трансформирующим фактором роста бета (ТФР- $\beta$ ) вызывают дифференцировку наивных CD4<sup>+</sup>Th-клеток в Th17-лимфоциты, которые вырабатывают ИЛ-17, ИЛ-12, ИЛ-22 и подавляют экспансию Т-регуляторных клеток [32, 33]. Было показано, что ИЛ-17A может как вырабатываться непосредственно в ЦНС, так и проникать в головной мозг из периферической крови, поскольку способен нарушать целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активировать клетки микроглии и астроциты, которые сами начинают продуцировать провоспалительные цитокины, что приводит к развитию нейровоспаления и синаптической дисфункции [32, 33]. Как и при СпА, в качестве одной из вероятных причин гиперпродукции ИЛ-17A у пациентов с депрессией рассматривается нарушение микробиома кишечника [32]. Экспериментальные мышинные модели, лишенные микрофлоры, демонстрировали тревожное поведение, которое нормализовалось после колонизации кишечника физиологической микрофлорой. Именно у этих мышей отмечалось снижение концентрации BDNF в областях мозга, отвечающих за ощущение тревоги и страха, — миндалине мозга, гиппокампах, поясной извилине [34]. Предполагается, что увеличение соотношения количества микроорганизмов *Firmicutes/Bacteroidetes* у пациентов с ВЗК ассоциируется с повышенной частотой депрессии [35]. В экспериментальной модели хронической стресс-индуцированной депрессии мышей кормили *Lactobacillus helveticus* NS8, что привело к уменьшению проявлений депрессивно-подобного поведения и когнитивной дисфункции, а также к увеличению концентрации BDNF и серотонина в ткани

гиппокампов [36]. У пациентов с ревматоидным артритом (РА) и ВЗК на фоне терапии *Bifidobacterium infantis* 35624 отмечено значительное улучшение качества жизни и ежедневной функциональной активности [37–39], а у больных с синдромом хронической усталости — уменьшение симптомов тревоги на фоне 2-месячного приема *Lactobacillus casei* [40]. Назначение *Bifidobacterium infantis* пациентам с ВЗК привело не только к уменьшению клинических проявлений болезни, но и к нормализации соотношения ИЛ-10/ИЛ-12 в мононуклеарах периферической крови [39]. Употребление пробиотика VSL#3 (*Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, *Bifidobacterium* [*B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*], *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*) приводило к устойчивому снижению концентрации в крови ряда провоспалительных биомаркеров, включая ФНО- $\alpha$ , у пациентов с псориазом [41], РА [42], синдромом хронической усталости и заболеваниями печени [43, 44]. У пациентов с хроническими заболеваниями печени данная терапия ассоциировалась, наряду со снижением концентрации ФНО- $\alpha$ , с улучшением нейropsychиатрических исходов [44]. Назначение пробиотика VSL#3 мышинным моделям воспалительных заболеваний печени приводило не только к снижению уровня ФНО- $\alpha$  в крови, но и к уменьшению активации клеток микроглии, церебральных эндотелиальных клеток, инфильтрации мозга моноцитами, что может объяснить позитивный эффект пробиотика на депрессивно-подобное поведение и связь нарушений микробиома и депрессии [44, 45]. Интересно также, что только 5% основного нейротрансмиттера — серотонина, снижение концентрации которого вызывает симптомы депрессии, вырабатывается в ЦНС. Основная продукция серотонина приходится на энтерохромаффинные клетки эпителия кишечника. Именно поэтому большинство заболеваний желудочно-кишечного тракта сопровождается тревожно-депрессивными симптомами. Считается, что кишечный микробиом играет решающую роль в биодоступности и метаболизме триптофана — предшественника серотонина, и поэтому может повлиять на его концентрацию в крови и ЦНС [29]. Имеются данные о том, что назначение *Lactobacillus helveticus* NS8 экспериментальным моделям печеночной энцефалопатии приводило не только к уменьшению симптомов тревожно-подобного поведения и улучшению когнитивных функций, но и к увеличению концентрации серотонина [46].

### Стрессовые факторы

К настоящему времени имеется достаточно доказательств важной роли стрессовых факторов в провокации дебюта и обострений СпА [13, 47–49]. В работах ряда авторов продемонстрирована достоверная связь повышения активности СпА (индекс BASDAI) со стрессовыми, чаще острыми стрессовыми, событиями [48, 49]. По данным многоцентрового исследования Y. Jiang и соавт. [13], в которое вошли 2772 пациента с АС и 697 здоровых добровольцев, стрессовые факторы, наряду с РТДС, значимо чаще выявлялись у больных АС. Кроме того, именно у пациентов с РТДС стрессовые события выявлялись достоверно чаще. В то же время существует огромное количество работ, подтверждающих провоцирующую роль стрессовых факторов в развитии РТДС [50–52].

Механизмы, объясняющие провоцирующую роль стрессовых факторов в отношении СпА и РТДС, сходны

и подробно изучены. В частности, известно, что стрессовые факторы способны влиять на иммунную систему, приводя к развитию воспаления. Хронический психосоциальный стресс способствует истощению стрессового ответа, дисфункции ГГНС и снижению продукции кортизола, регулирующего иммунный ответ, приводя к активации Th17-лимфоцитов, усилению синтеза провоспалительных цитокинов — интерферона- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ), ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-23, ИЛ-17, В-клеточной пролиферации, гиперпродукции иммуноглобулинов, а также снижению концентрации серотонина, норадреналина и дофамина [51, 53–54]. Дисфункция ГГНС и парасимпатической нервной системы в условиях хронического стресса приводит также к нарушению работы микробиома кишечника, так называемой оси «кишечник — головной мозг», благодаря которой ЦНС влияет на проницаемость и моторику кишечника, выработку слизи, продукцию Th-лимфоцитов и секрецию цитокинов, что в конечном счете способствует изменению бактериального состава кишечника и формированию порочного круга, поддерживающего хроническое воспаление в патогенезе СпА и РТДС [34].

Однако не у каждого человека воздействие стрессовых факторов приводит к развитию ИВРЗ или ПР. Детские психотравмы (ДПТ) как эквивалент мощного раннего психосоциального стресса имеют принципиальное значение для последующей реакции организма на стресс и адаптации в целом. ДПТ ассоциируются с персистирующим высоким уровнем провоспалительных цитокинов, оказывающих нейротоксический эффект на формирующиеся структуры мозга, в частности, на лимбическую систему, гиппокамп, приводя к уменьшению его объема и к дисфункции ГГНС, участвующей в нейроэндокринном регулировании стрессового и иммунного ответа. Кроме того, ДПТ связаны с повышением таких воспалительных маркеров, как СРБ, и с более сильным воспалительным ответом на последующие стрессовые события [55]. По данным исследования «Опыт неблагоприятного детства» (Adverse Childhood Experiences, ACE), проведенного правительственным Центром по профилактике и контролю заболеваемости США, охватившего более 9 тысяч человек, обнаружены корреляции между пережитым насилием или отсутствием заботы в детстве и повышенным уровнем заболеваемости хроническими соматическими и психическими болезнями, рискованным поведением и меньшей продолжительностью жизни [56].

Исходя из вышесказанного, ИВРЗ, в частности СпА, и РТДС имеют общие провоцирующие факторы, сходные звенья патогенеза и клинические симптомы (хроническая боль, усталость, нарушения сна), то есть можно говорить, что это проявления одного патологического процесса на ментальном и соматическом уровне. До настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос, какая симптоматика возникает сначала — тревожно-депрессивная или соматическая. Однако появляется все больше работ, в которых депрессия рассматривается как фактор риска развития аутоиммунных заболеваний. Так, в проспективном популяционном исследовании, проведенном в Дании и включившем почти 1,1 млн человек, было показано, что депрессия является фактором риска развития любого аутоиммунного заболевания, прежде всего — сахарного диабета 1-го типа, болезни Крона, рассеянного склероза, псориаза и системной красной волчанки, а также РА и АС [57]. Канадское популяционное исследование также продемонстрировало, что у пациентов с РА, ВЗК и рассеянным

склерозом за 5 лет до дебюта аутоиммунного заболевания РТДС выявлялись значимо чаще, чем в контрольной группе людей без иммуновоспалительных заболеваний [58]. По данным R.T. Lewinson и соавт. [59], у пациентов с псориазом кожи риск развития ПсА значимо выше при наличии у них большого депрессивного расстройства.

Таким образом, ДПТ и хронический психосоциальный стресс можно считать факторами риска хронического неспецифического воспаления, являющегося основой РТДС и последующего развития ИВРЗ, в том числе СпА.

### Возможности коррекции психических расстройств у больных спондилоартритами

Антидепрессанты различных фармакологических групп, традиционно назначаемые для лечения депрессии, уменьшают симптомы депрессии и боль у пациентов с ИВРЗ, в том числе СпА [60]. Интересно, что лечебное действие традиционных антидепрессантов в какой-то степени связано с их ингибирующим влиянием на системное воспаление. «Антицитокиновый» эффект антидепрессанта зависит от его типа и дозы, пола пациента, его индивидуальной чувствительности к препаратам, активности воспаления, коморбидных расстройств и длительности депрессии [61]. В метаанализе J. Hannestad и соавт. [62] анализировались 22 исследования, включавших 603 пациента с большим депрессивным расстройством, получавших антидепрессанты различных фармакологических групп — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН) и трициклические антидепрессанты (ТЦА). Было показано, что антидепрессанты значимо снижают концентрацию преимущественно ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, но существенно не влияют на уровень ФНО- $\alpha$ . Более выраженный эффект на уровень ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  оказывают СИОЗС. Интересно, что антидепрессанты, преимущественно СИОЗС, способны снижать выработку ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, в том числе за счет увеличения содержания Т-регуляторных лимфоцитов. В метаанализе M. Wiedlocha и соавт. [63] продемонстрировали значительное снижение уровня ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  (специфично только для СИОЗС), ИЛ-10 и отсутствие изменения концентрации ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и СРБ на фоне терапии различными антидепрессантами. В экспериментальной модели назначение СИОЗС (циталопрам) кроликам приводило к увеличению уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ) в ткани лобной доли коры головного мозга, а одновременное применение НПВП предотвращало увеличение концентрации цитокинов, но при этом нивелировало антидепрессивный эффект циталограма. Потенциальная причина увеличения выработки Th1-ассоциированных провоспалительных цитокинов в ответ на использование СИОЗС связана с их ингибирующим влиянием на Th2-опосредованный иммунный ответ. M. Martino и соавт. [64] предложили гипотетическую модель, согласно которой СИОЗС угнетают Th2-опосредованный, а норадренергические антидепрессанты — Th1-ассоциированный иммунный ответ. В ряде недавних работ получено подтверждение ингибирующего эффекта дофаминергического/норадренергического антидепрессанта бупропиона в отношении Th1- и Th17-опосредованного иммунного ответа [65, 66]. Агонист дофамина прамипексол, эффективный в отношении резистентной к терапии антидепрессантами депрессии, способен

ингибировать продукцию ИЛ-17 [67, 68]. Многочисленные исследования подтверждают, что стойкое повышение уровня «воспалительных» биомаркеров, в первую очередь С-реактивного белка (СРБ), у пациентов с депрессией является предиктором недостаточного эффекта терапии антидепрессантами. Некоторые авторы предлагают использовать уровень СРБ в качестве определяющего при выборе антидепрессанта. Уровень СРБ <1 мг/л предполагает лучший эффект СИОЗС, в частности эсциталопрама, а  $\geq 1$  мг/л — ТЦА (нортриптилина) и комбинации СИОЗС с бупропионом [69, 70]. Поскольку уровень СРБ зависит от многих факторов, ведется поиск других, более специфичных для депрессии биомаркеров, способных прогнозировать ответ на антидепрессанты. В качестве потенциально более специфичного кандидата в настоящее время рассматривается ИЛ-17 [63]. В работе M.K. Jha и соавт. [71] показано, что увеличение уровня ИЛ-17 является предиктором более значимого уменьшения депрессивной симптоматики на фоне терапии СИОЗС в комбинации с бупропионом. Учитывая то, что эффективность антидепрессантов зависит от базового уровня провоспалительных цитокинов и способности снижать этот уровень, а также то, что большинство антидепрессантов не обладает мощным антицитокиновым эффектом, было бы правильным ожидать антидепрессивного эффекта от противовоспалительных препаратов, используемых для лечения ИВРЗ, в частности СпА.

### Противовоспалительная терапия

Поскольку патологическая активация Th17-клеток играет ключевую роль в патогенезе СпА, наиболее эффективными в подавлении симптомов этих ИВРЗ являются ГИБП, блокирующие эффекты цитокинов оси ИЛ-23/ИЛ-17: моноклональные антитела (мАТ) к ИЛ-17А (секукинумаб, иксекизумаб), мАТ к ИЛ-17А/ИЛ-17F (бимекизумаб), мАТ к ИЛ-17А-рецептору (бродалумаб), мАТ к ИЛ-12/23 p40 (устекинумаб), мАТ к ИЛ-23 p19 (гуселькумаб, тилдракизумаб, ризанкизумаб), а также ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб, филгостиниб, упадацитиниб). Эффективность этих препаратов различна и зависит от варианта СпА. Предварительные данные исследований, выполненных на модели ПсА, позволили выделить несколько фенотипических кластеров Th1- и Th17-клеток в периферической крови пациентов. Пациенты с Th17-фенотипом лучше «отвечают» на ингибиторы ИЛ-17А (секукинумаб), больные с низким соотношением Th1/Th17-клеток — на ингибиторы ФНО- $\alpha$ , группа с высоким соотношением Th1/Th17 с тяжелым поражением суставов — на ингибиторы ФНО- $\alpha$ , а с преобладанием поражения кожи — на секукинумаб, пациенты с Th1-фенотипом — на устекинумаб. В последние годы показана эффективность тофацитиниба у пациентов с псориазом и ПсА, резистентных к традиционным синтетическим БПВП и ингибиторам ФНО- $\alpha$ , а также при АС, преимущественно у пациентов с активным воспалением позвоночника (по данным МРТ) и высоким уровнем СРБ [72].

Потенциальный антидепрессивный эффект противовоспалительных препаратов был продемонстрирован при использовании НПВП целикоксиба в качестве дополнительного к антидепрессантам препарата при лечении большого депрессивного расстройства [73]. C.L. Raison и соавт. [74] при изучении 60 пациентов с резистентной

к терапии антидепрессантами депрессии показали эффективность ингибитора ФНО- $\alpha$  — инфликсимаба в отношении депрессивных симптомов только у пациентов с уровнем СРБ  $\geq 5$  мг/л. Уменьшение выраженности депрессии было отмечено и у пациентов с АС, получавших инфликсимаб [75]. В работе С.У. Wu и соавт. [76] оценивали эффективность ингибиторов ФНО- $\alpha$  — этанерцепта, адалимумаба и голимумаба в отношении симптомов большого депрессивного расстройства, диагностированного по критериям МКБ, у пациентов с псориазом и ПсА, уже получающих антидепрессанты при включении в исследование. Авторы показали значимое уменьшение (на 43,8%) выраженности симптомов депрессии и потребности в антидепрессантах к 24-му месяцу терапии у пациентов в группе, получавшей ингибиторы ФНО- $\alpha$ , по сравнению с 10–11% улучшением в группе, получающих стандартные БПВП. Сходные результаты были получены в исследовании PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry), которое оценивало эффективность ингибиторов ФНО- $\alpha$  (этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба) и ингибиторов ИЛ-12/ ИЛ-23 (устекинумаба) по сравнению с БПВП в отношении симптомов депрессии у пациентов с умеренно выраженным и тяжелым псориазом. Установлено, что ГИБП более значимо уменьшают частоту депрессивных симптомов [77]. В обзоре D. Mikhaylov и соавт. [78], посвященном анализу влияния синтетических БПВП и ГИБП на коморбидные заболевания у больных псориазом, также отмечен положительный эффект ГИБП (этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба, устекинумаба, бродалумаба) в отношении симптомов депрессии и ПсА. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (РКИ) III фазы ингибитора рецепторов ИЛ-17 бродалумаба у пациентов с псориазом и умеренной/выраженной депрессией (AMAGINE) продемонстрировало, что частота симптоматической ремиссии депрессии (нормальные значения шкалы HADS) была значимо ( $p < 0,05$ ) выше в группах пациентов, получавших бродалумаб в дозе 140 мг каждые 2 недели (47%) и 210 мг каждые 2 недели (43%) в сравнении с группой плацебо (9%) [79]. При этом уменьшение выраженности кожного псориаза не ассоциировалось с уменьшением симптомов депрессии. Подобная положительная динамика симптомов депрессии была отмечена и при использовании мАТ к ИЛ-17 — иксекизумаба у пациентов с кожным псориазом и умеренной/выраженной депрессией. Частота ремиссии депрессии на фоне 12-недельной терапии в группах, получавших иксекизумаб по 80 мг каждые 4 недели и каждые 2 недели, была 33,6 и 45,2% соответственно, в то время как в группе плацебо — 17,8% [80]. Применение ингибиторов ИЛ-17 у пациентов с псориазом и ПсА, по мнению ряда авторов, должно включать обязательное обследование в отношении коморбидной депрессии, так как именно при наличии депрессии увеличивается риск суицидов. В частности, в РКИ AMAGINE зафиксированы 2 случая

суицидов у пациентов с депрессией на фоне терапии бродалумабом [81]. В то же время более поздние работы, анализирующие исследования препарата при псориазе, включившие более 4 тыс. пациентов (22,7% в группе бродалумаба и 16,8% в группе плацебо, имеющих РТДС), не выявили причинной связи между терапией бродалумабом и суицидальным поведением и, напротив, отметили уменьшение выраженности симптомов РТДС. Кроме того, авторы констатировали, что частота РТДС и суицидов на фоне терапии бродалумабом не отличается от таковой при лечении пациентов с псориазом другими ГИБП — адалимумабом, апремиластом, цертолизумабом, иксекизумабом, секукинумабом и устекинумабом [82]. В недавнем обзоре В.Е. Strober и соавт. [83], посвященном анализу эффективности и безопасности тофацитиниба у пациентов с умеренно выраженным и тяжелым кожным псориазом, отмечено, что при хорошей эффективности и переносимости препарат значительно снижал выраженность симптомов депрессии по шкале HADS и улучшал качество жизни пациентов.

### Заключение

Хронические РТДС характерны для большинства пациентов со СпА и оказывают значимый негативный эффект на течение заболевания и его исходы. Учитывая этиопатогенетическую общность РТДС и СпА, важную роль провоспалительных механизмов с ключевым значением патологической активации Th17-клеток с гиперпродукцией цитокинов оси ИЛ-23/ИЛ-17 и нарушением внутриклеточной сигнализации этих цитокинов в патогенезе СпА и РТДС, а также положительное влияние на эти механизмы современных ГИБП и антидепрессантов, для получения оптимальных результатов терапии, улучшения исходов и прогноза целесообразно одновременное использование этих препаратов у больных СпА и РТДС. Высокая частота РТДС у больных СпА предполагает обязательный скрининг и дальнейшую психопатологическую диагностику ПР у всех пациентов со СпА.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

*Работа выполнена в рамках научной темы рег. № НИОКТР АААА-А19-119021190151-3.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–660. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. Nauchno Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):657–660 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Насонов ЕЛ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов — молекулярные механизмы.

- Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):299–307. [Nasonov EL, Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: Molecular mechanisms. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):299–307 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-299-307
3. Эрдес Ш. Обновленные рекомендации ACR по ведению аксиального спондилоартрита. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):112–116. [Erdes Sh. Updated ACR guidelines

- for the management of axial spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):112–116 (In Russ.)). DOI: 10.14412/1995-4484-2020-112-116
4. Walsh JA, Adejoro O, Chastek B, Park Y. Treatment patterns of biologics in US patients with ankylosing spondylitis: descriptive analyses from a claims database. *J Comp Eff Res*. 2018;7(4):369–380. DOI: 10.2217/ceer-2017-0076
  5. Fagerli KM, Kearsley-Fleet L, Watson KD, et al. Long-term persistence of TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis. Data from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *RMD Open*. 2018;4:e000596. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000596
  6. Jacob L, Chevalier T, Kostev K. Persistence with biological drugs in patients treated in rheumatology practices in Germany. *Rheumatology International*. 2019;39(3):525–531. DOI: 10.1007/s00296-018-4194-y
  7. Rodrigues J, Rodrigues AM, Dias SS, Sousa RD, Branco JC, Canhão H. Psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis impact on health-related quality of life and working life: A comparative population-based study. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(3):254–265.
  8. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):118–126. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000152
  9. Jang H-D, Park J-S, Kim DW, et al. Relationship between dementia and ankylosing spondylitis: A nationwide, population-based, retrospective longitudinal cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(1):e0210335. DOI: 10.1371/journal.pone.0210335
  10. Zhao S, Thong DI, Miller N, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):140. DOI: 10.1186/s13075-018-1644-6
  11. Zhao SS, Miller N, Harrison N, et al. Systematic review of mental health comorbidities in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(1):217–225. DOI: 10.1007/s10067-019-04734-8
  12. Ben Tekaya A, Mahmoud I, Hamdi I, Hechmi S, et al. Depression and anxiety in spondyloarthritis: Prevalence and relationship with clinical parameters and self-reported outcome measures. *Turk Psikiyatri Derg*. 2019;30(2):90–98. DOI: 10.5080/u20449
  13. Jiang Y, Yang M, Lv Q, et al. Prevalence of psychological disorders, sleep disturbance and stressful life events and their relationships with disease parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):407–414. DOI: 10.1007/s10067-017-3907-z
  14. Nie A, Wang C, Song Y, Xie X, Yang H, Chen H. Prevalence and factors associated with disturbed sleep in outpatients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(8):2161–2168. DOI: 10.1007/s10067-018-4190-3
  15. Chisholm A, Pearce CJ, Chinoy H, Warren RB, Bundy C. Distress, misperceptions, poor coping and suicidal ideation in psoriatic arthritis: A qualitative study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(6):1047–1052. DOI: 10.1093/rheumatology/kew009
  16. Wu JJ, Penfold RB, Primates P, et al. The risk of depression, suicidal ideation and suicide attempt in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(7):1168–1175. DOI: 10.1111/jdv.14175
  17. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Suicidal behaviors in patients with rheumatic diseases: A narrative review. *Rheumatol Int*. 2018;38(4):537–548. DOI: 10.1007/s00296-017-3909-9
  18. Lamb RC, Matcham F, Turner M, et al. Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: A cross-sectional study in a tertiary referral setting. *J Dermatol*. 2017;176(4):1028–1034. DOI: 10.1111/bjd.14833
  19. Wang SH, Wang J, Chi CC, et al. Risk for suicidal behavior among psoriasis patients: A nationwide cohort study. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):431–439. DOI: 10.1007/s40257-019-00489-9
  20. Shen CC, Hu LY, Yang AC, Kuo BIT, Chiang Y-Y, Tsai S-J. Risk of psychiatric disorders following ankylosing spondylitis: A nationwide population-based retrospective cohort study. *J Rheumatol*. 2016;43(3):625–631. DOI: 10.3899/jrheum.150388
  21. Tu H-P, Yu C-L, Lan C-CE, Yu S. Prevalence of schizophrenia in patients with psoriasis: A nationwide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):1497–1504. DOI: 10.1111/jdv.14303
  22. Günaydin R, Karatepe AG, Çeşmeli N, Kaya T. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: Relationships with disease-specific variables, depression, and sleep disturbance. *Clin Rheumatol*. 2009;28(9):1045–1051. DOI: 10.1007/s10067-009-1204-1
  23. McDonough E, Ayearst R, Eder L, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: Prevalence and associated factors. *J Rheumatol*. 2014;41(5):887–896. DOI: 10.3899/jrheum.130797
  24. Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis. *Medicine*. 2014;93:e337. DOI: 10.1097/MD.0000000000000337
  25. Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(6):857–872. DOI: 10.1586/14737167.2014.957679
  26. Michelsen B, Kristianslund EK, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1906–1910. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211284
  27. Kossi S, Dadoun S, Geri G, et al. Primary inefficacy of TNF inhibitors in patients with axial spondyloarthritis: A long-term follow-up of 25 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):896–900. DOI: 10.1093/rheumatology/kew456
  28. Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, et al. A systematic review of factors associated with nonadherence to treatment for immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Ther*. 2015;32(11):983–1028. DOI: 10.1007/s12325-015-0256-7
  29. D'Mello C, Swain MG. Immune-to-brain communication pathways in inflammation-associated sickness and depression. *Curr Topics Behav Neurosci*. 2017;31:73–94. DOI: 10.1007/7854\_2016\_37
  30. Gątecki P, Talarowska M. Inflammatory theory of depression. *Psychiatr Pol*. 2018;52(3):437–447. DOI: 10.12740/PP/76863
  31. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MAA, Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions. *Front Psychiatry*. 2019;10:30. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00030
  32. Beurel E, Lowell JA. Th17 cells in depression. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018;69:28–34. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.08.001
  33. Debnath M, Berk M. Th17 Pathway-mediated immunopathogenesis of schizophrenia: Mechanisms and implications. *Schizophrenia Bulletin*. 2014;40(6):1412–1421. DOI: 10.1093/schbul/sbu049
  34. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(1):263–275. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388
  35. Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997–1006. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301501
  36. Liang S, Wang T, Hu X, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*. 2015;310:561–577. DOI: 10.1016/j.neurosci.2015.09.033
  37. Mandel DR, Eichas K, Holmes J. *Bacillus coagulans*: A viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2010;10:1. DOI: 10.1186/1472-6882-10-1
  38. Pineda ML, Thompson SF, Summers K, de-Leon F, Pope J, Reid G. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit*. 2011;17(6):CR347–CR354. DOI: 10.12659/msm.881808
  39. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom

- responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128(3):541–551. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.050
40. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog*. 2009;1(6):1–6. DOI: 10.1186/1757-4749-1-6
  41. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. 2013;4(4):325–339. DOI: 10.4161/gmic.25487
  42. Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2014;30(4):430–435. DOI: 10.1016/j.nut.2013.09.007
  43. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(6):540–543. DOI: 10.1097/01.mcg.0000165671.25272.0f
  44. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1327–1337. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.031
  45. D'Mello C, Ronaghan N, Zaheer R, et al. Probiotics improve inflammation-associated sickness behavior by altering communication between the peripheral immune system and the brain. *J Neurosci*. 2015;35(30):10821–10830. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0575-15.2015
  46. Luo J, Wang T, Liang S, Hu X, Li W, Jin F. Ingestion of Lactobacillus strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sci China Life Sci*. 2014;57(3):327–335. DOI: 10.1007/s11427-014-4615-4
  47. Zochling J, Bohl-Buhler MH, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Infection and work stress are potential triggers of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(5):660–666. DOI: 10.1007/s10067-005-0131-z
  48. Zeboulon-Ktorza N, Boelle PY, Nahal RS, et al. Influence of environmental factors on disease activity in spondyloarthritis: A prospective cohort study. *J Rheumatol*. 2013;40:469–475. DOI: 10.3899/jrheum.121081
  49. Luo G, Boelle PY, Turbelina C, et al. Abrupt and unexpected stressful life events are followed with increased disease activity in spondyloarthritis: A two years web-based cohort study. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):203–209. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.05.009
  50. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: Implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34(1):4–20.
  51. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*. 2014;140(3):774–815. DOI: 10.1037/a0035302
  52. Beutel ME, Brähler E, Wiltink J, et al. New onset of depression in aging women and men: contributions of social, psychological, behavioral, and somatic predictors in the community – CORRIGENDUM. *Psychological Medicine*. 2019;49(1):175. DOI: 10.1017/S0033291718002787
  53. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: Translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):137–162. DOI: 10.1038/npp.2011.205
  54. Pfau ML, Russo SJ. Peripheral and central mechanisms of stress resilience. *Neurobiol Stress*. 2015;1:66–79. DOI: 10.1016/j.ynstr.2014.09.004
  55. Fagundes CP, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. *Brain Behav Immun*. 2013;27(1):8–12. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.014
  56. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. *Am J Prev Med*. 1998;14(4):245–258. DOI: 10.1016/s0749-3797(98)00017-8
  57. Andersson NW, Gustafsson LN, Okkels N, et al. Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study. *Psychol Med*. 2015;45(16):3559–3569. DOI: 10.1017/S0033291715001488
  58. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, et al. Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2019;28(3):333–342. DOI: 10.1017/S2045796017000579
  59. Lewinson RT, Vallerand IA, Lowerison MW, et al. Depression is associated with an increased risk of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: A population-based study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):828–835. DOI: 10.1016/j.jid.2016.11.032
  60. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: A Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl*. 2012;90:21–27. DOI: 10.3899/jrheum.120338
  61. Maes M, Anderson G, Kubera M, Berk M. Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? *Expert Opin Ther Targets*. 2014;18(5):495–512. DOI: 10.1517/14728222.2014.888417
  62. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2452–2459. DOI: 10.1038/npp.2011.132
  63. Jha MK, Trivedi MH. Personalized antidepressant selection and pathway to novel treatments: Clinical utility of targeting inflammation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):E233. DOI: 10.3390/ijms19010233
  64. Martino M, Rocchi G, Escelsior A, Fornaro M. Immunomodulation mechanism of antidepressants: Interactions between serotonin/norepinephrine balance and th1/th2 balance. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2012;10(2):97–123. DOI: 10.2174/15701591200604542
  65. Brustolim D, Ribeiro-dos-Santos R, Kast RE, Altschuler EL, Soares MB. A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: The antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  in mice. *Immunopharmacol*. 2006;6(6):903–907. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.12.007
  66. Ebbinghaus M, Gajda M, Boettger MK, Schaible H-G, Bräuer R. The anti-inflammatory effects of sympathectomy in murine antigen-induced arthritis are associated with a reduction of th1 and th17 responses. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):253–261. DOI: 10.1136/ard.2011.150318
  67. Fawcett J, Rush AJ, Vukelich J, Diaz SH, Dunklee L, Romo P, Yarns BC, Escalona R. Clinical experience with high-dosage pramipexole in patients with treatment-resistant depressive episodes in unipolar and bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2016;173(2):107–111. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15060788
  68. Lieberknecht V, Junqueira SC, Cunha MP, et al. Pramipexole, a dopamine d2/d3 receptor-preferring agonist, prevents experimental autoimmune encephalomyelitis development in mice. *Mol Neurobiol*. 2017;54(2):1033–1045. DOI: 10.1007/s12035-016-9717-5
  69. Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, et al. Can C-reactive protein inform antidepressant medication selection in depressed outpatients? Findings from the co-med trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;78:105–113. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.023
  70. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: Implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28–40. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.1.28
  71. Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, Greer TL, Mayes TL, Trivedi MH. Interleukin 17 selectively predicts better outcomes with bupropion-SSRI combination: Novel T cell biomarker for antidepressant medication selection. *Brain Behav Immun*. 2017;66:103–110. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.07.005
  72. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лиля АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. Научно-

- практическая ревматология. 2019;55(4):400–406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new horizons. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):400–406 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
73. Na KS, Lee KJ, Lee JS, Cho YS, Jung HY. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:79–85. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.006.
  74. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, Haroon E, Miller AH. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):31–41. DOI: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4.
  75. Ertenli I, Ozer S, Kiraz S, Apras SB, Akdogan A, Karadag O, et al. Infliximab, a TNF-alpha antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: The impact on depression, anxiety and quality of life level. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):323–330. DOI: 10.1007/s00296-010-1616-x.
  76. Wu CY, Chang YT, Juan CK, Shen JL, Lin YP, Shieh JJ, et al. Depression and insomnia in patients with psoriasis and psoriatic arthritis taking tumor necrosis factor antagonists. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(22):e3816. DOI: 10.1097/MD.00000000000003816
  77. Strober B, Gooderham M, de Jong EMGJ, Kimball AB, Langley RG, Lakdawala N, et al. Depressive symptoms, depression, and the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):70–80. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.051.
  78. Mikhaylov D, Hashim PW, Nektalova T, Goldenberg G. Systemic psoriasis therapies and comorbid disease in patients with psoriasis: A review of potential risks and benefits. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(6):46–54.
  79. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):273–286. DOI: 10.1111/bjd.14493.
  80. Griffiths CEM, Fava M, Miller AH, Russell J, Ball SG, Xu W, et al. Impact of ixekizumab treatment on depressive symptoms and systemic inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis: an integrated analysis of three phase 3 clinical studies. *Psychother Psychosom*. 2017;86(5):260–267. DOI: 10.1159/000479163
  81. Danesh MJ, Kimball AB. Brodalumab and suicidal ideation in the context of a recent economic crisis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 86(5):260–267. DOI: 10.1159/000479163.
  82. Lebwohl MG, Papp KA, Marangell LB, Koo J, Blauvelt A, Gooderham M, et al. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: Analysis of psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):81–89.e5. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.024
  83. Strober BE, Gottlieb AB, van de Kerkhof PCM, Puig L, Bachelez H, Chouela E, et al. Benefit-risk profile of tofacitinib in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: Pooled analysis across six clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019;180(1):67–75. DOI: 10.1111/bjd.17149.

**Лисицына Т.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

**Вельтищев Д.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5210-2605>

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

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

# Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения

И.Ю. Головач<sup>1</sup>, Е.Д. Егудина<sup>2</sup>, С.Х. Тер-Вартаньян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиническая больница  
«Феофания»  
Государственного управ-  
ления делами  
03143, Украина, Киев,  
ул. Академика  
Заболотного, 21  
<sup>2</sup>Медицинский центр  
«Клиника современной  
ревматологии»  
04070, Украина, Киев,  
ул. Спасская, 5

<sup>1</sup>Feofaniya Clinical  
Hospital of State  
Management of Affairs  
03143, Ukraine, Kyiv,  
Academika  
Zabolotnogo str., 21  
<sup>2</sup>Clinic of Modern  
Rheumatology  
04070, Ukraine, Kyiv,  
Spasskaya str., 5

**Контакты:** Егудина  
Елизавета Давидовна,  
elizavetaegudina@gmail.  
com

**Contacts:** Yehudina  
Yelizaveta,  
elizavetaegudina@gmail.  
com

**Поступила** 03.09.2020  
**Принята** 13.11.2020

Гиперурикемия является широко распространенной проблемой во всем мире, встречаемость которой составляет 16–17%. Значение бессимптомной гиперурикемии — гиперурикемии без клинических проявлений подагры — продолжает обсуждаться. Бессимптомная гиперурикемия приводит к отложению кристаллов моноурата натрия в тканях, способствуя развитию хронического воспаления. Внутриклеточно ураты ингибируют протеинкиназу, связанную с основным регулятором аденозинмонофосфата, обуславливая иммунные ответы посредством долговременных эпигенетических модификаций. И если внутриклеточные ураты оказывают прооксидантный эффект, растворимые внеклеточные ураты биологически активны и проявляют антиоксидантные свойства с потенциально противовоспалительным действием. Судя по данным популяционных исследований, бессимптомная гиперурикемия ассоциирована с множеством коморбидностей, включая артериальную гипертензию, хроническое заболевание почек, ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет. Однако эти работы имеют широкий круг ограничений, поскольку большинство из них являются ретроспективными, а некоторые не проводят разграничения между пациентами с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. Изучение эффективности фармакотерапии показывает, что снижение уровня уратов может уменьшить риск возникновения или прогрессирования некоторых из этих коморбидностей. Однако необходимы дополнительные проспективные исследования, чтобы точно установить причинно-следственные связи и определить показания для назначения пациентам с бессимптомной гиперурикемией лечения, снижающего уровень уратов. Кроме того, имеющиеся данные подтверждают нейропротективное действие мочевой кислоты, которая улучшает когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и сосудистой деменцией. В то же время гипоурикемия является фактором риска более быстрого прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. В настоящем литературном обзоре рассмотрена взаимосвязь между бессимптомной гиперурикемией и коморбидными состояниями.

**Ключевые слова:** гиперурикемия, подагра, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, мочевая кислота, ураты

**Для цитирования:** Головач ИЮ, Егудина ЕД, Тер-Вартаньян СХ. Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):725–733.

## ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA: SECRET RELATIONSHIPS, INVISIBLE EFFECTS AND POTENTIAL COMPLICATIONS

Irina.Yu. Golovach<sup>1</sup>, Yelizaveta D. Yehudina<sup>2,\*</sup>, Semen Kh. Ter-Vartanian<sup>2</sup>

Hyperuricemia is a widespread problem worldwide, the incidence of which is 16–17%. However, the significance of asymptomatic hyperuricemia — hyperuricemia without gout — continues to be discussed. Asymptomatic hyperuricemia leads to the deposition of monosodium urate crystal in the tissues, contributing to chronic inflammation. Intracellular urates inhibit the protein kinase associated with the main regulator of adenosine monophosphate, causing immune responses through long-term epigenetic modifications. And if intracellular urates have a prooxidant effect, soluble extracellular urates are biologically active and exhibit antioxidant properties with potentially anti-inflammatory effects. Based on population studies, asymptomatic hyperuricemia is associated with many comorbidities, including arterial hypertension, chronic kidney disease, coronary heart disease, and diabetes mellitus. However, these studies have a wide range of limitations, namely that most of them are retrospective, and some do not distinguish between patients with asymptomatic hyperuricemia and gout. Studies of therapeutic strategies show that lowering the urate level can reduce the risk of some of these comorbidities occurring or progressing. Thus, the accumulated data suggest that asymptomatic hyperuricemia contributes to the onset and progression of associated comorbidity, and that treatment of asymptomatic hyperuricemia can reduce risks. However, additional prospective studies are needed to accurately establish cause and effect relationships and support the decision about whether and in which patients with asymptomatic hyperuricemia it is worth initiating treatment that reduces urate levels. In addition, the available data confirm the neuroprotective effect of uric acid on cognitive function in patients with Alzheimer's disease, Parkinson's disease and vascular dementia, and hypouricemia is a risk factor for the more rapid progression of neurodegenerative diseases. This literature review will discuss some associations and potential mechanistic relationships between asymptomatic hyperuricemia and comorbid conditions.

**Keywords:** hyperuricemia, gout, cardiovascular disease, chronic kidney disease, diabetes, uric acid, urate

**For citation:** Golovach IYu, Yehudina YeD, Ter-Vartanian SKh. Asymptomatic hyperuricemia: secret relationships, invisible effects and potential complications. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 58(6):725–733 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-725-733

Бессимптомная гиперурикемия (БГУ) определяется как повышение уровня сывороточной мочевой кислоты (МК)  $>6,8$  мг/дл без клинических признаков подагрического артрита. Распространенность БГУ достаточно высока (16,9% взрослого населения США, 16,8% в России) и имеет тенденцию к росту за последние несколько десятилетий [1, 2]. Имеющиеся данные свидетельствуют о связи между БГУ и множеством коморбидностей, включая артериальную гипертензию (АГ), хроническую болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) 2-го типа и другие сердечно-сосудистые заболевания. Вопрос о том, играет ли БГУ причинную роль при этих заболеваниях, остается предметом исследования и продолжающейся дискуссии, а научные сообщества расходятся во мнениях о необходимости лечения БГУ. В литературном обзоре рассмотрена взаимосвязь между БГУ и коморбидными состояниями.

Помимо подагры гиперурикемия может вызывать целый ряд других нарушений. Во-первых, новые методы визуализации позволяют обнаружить клинически бессимптомные отложения уратов примерно у 30% пациентов с БГУ [3]. Предполагается, что отложение кристаллов моноурата натрия (МУН) на хрящевой ткани является ранним этапом развития подагры [4]. Эти депозиты также могут привести к прямому механическому повреждению сустава, predisposing к дегенеративному процессу. Кроме того, скрытое отложение кристаллов МУН может вызывать низкоуровневое воспаление с системными последствиями.

Во-вторых, растворимые ураты биологически активны. Находясь вне клетки, они проявляют антиоксидантные свойства с потенциально противовоспалительным действием [5]. Внутри же клеток ураты оказывают парадоксальный прооксидантный эффект [5]. В клетке ураты принимают участие во многих патогенетических реакциях, ингибируют АМФ-ассоциированную протеинкиназу, являются центральными регуляторами глюконеогенеза, воспаления и механизмов, связанных с метаболическими нарушениями [6]. Длительное, персистирующее повышение уровня внутриклеточных уратов может вызывать как активацию сигнального пути, так и эпигенетическую модификацию лейкоцитов, приводя к гиперсенситивной реакции на воспалительные сигналы (врожденная иммунная память или приобретенный иммунитет) [7].

Изучение БГУ затрудняется несколькими факторами. Количество моделей гиперурикемии значительно ограничено, поскольку большинство млекопитающих имеют фермент уриказу, отсутствующий у человека, и вследствие этого низкие уровни сывороточных уратов. У жителей Северной Америки и Европы уровни уратов в сыворотке крови рутинно не измеряются. В некоторых исследованиях не разделяются пациенты с подагрой и БГУ. При изучении результатов уратснижающей терапии (УСТ), необходимо учитывать не только ее влияние на уровень МК, но и другие дополнительные специфические для отдельных препаратов эффекты. Так, например, аллопуринол и пеглотиказа снижают содержание уратов в сыворотке, при этом аллопуринол ингибирует, а пеглотиказа повышает образование оксидантов [8].

### Бессимптомная гиперурикемия и артериальная гипертензия

У пациентов с АГ БГУ может быть обусловлена хроническими сосудистыми изменениями, приемом антигипертензивных препаратов, ХБП и окислительным

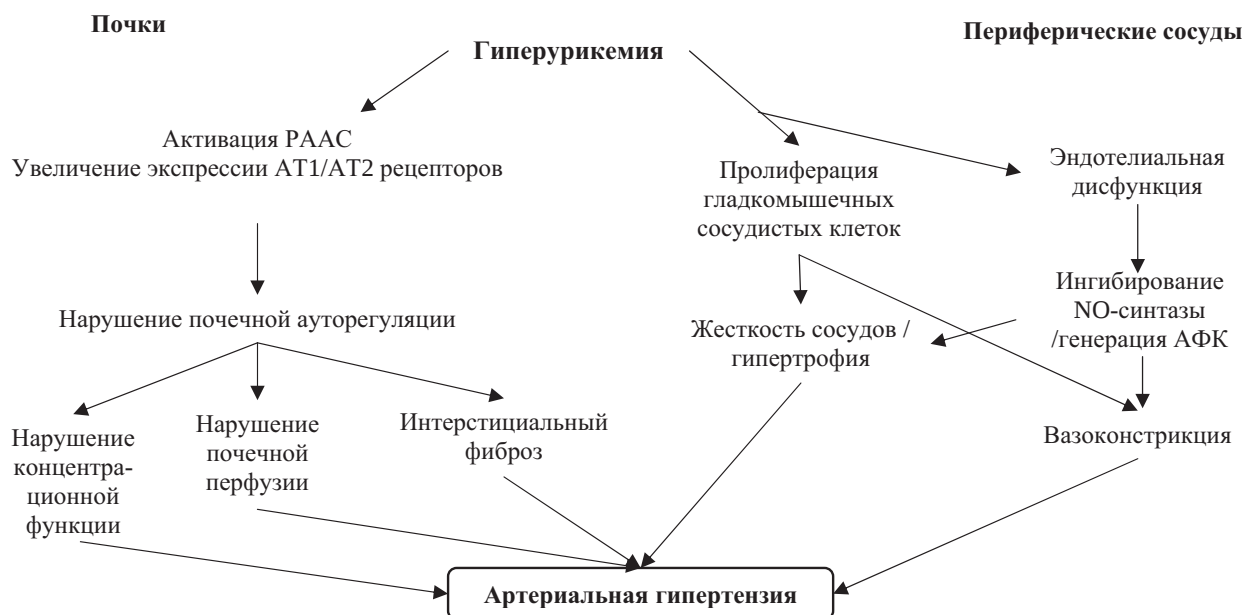
стрессом [9]. Тем не менее, все больше данных свидетельствует о том, что повышение уровня МК является независимым предиктором развития АГ [10]. Вероятно, существует раннее окно возможностей, во время которого УСТ может задерживать или предотвращать развитие АГ у пациентов с БГУ, в то время как АГ с длительным анамнезом приводит к адаптивным изменениям кровеносных сосудов (включая атеросклероз, гипертрофию гладких мышц), устойчивым к воздействию УСТ [11].

Урат-зависимые механизмы, способствующие возникновению АГ, были продемонстрированы в эксперименте на эндотелиальных клетках. Они включали активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ингибирование оксида азота, ведущие к дисфункции эндотелия и усиление окислительного стресса [9, 12]. Воздействие растворимых уратов на эндотелиальные клетки приводит к дозозависимому увеличению количества активных форм кислорода (АФК). Кроме того, увеличивается экспрессия рецепторов ангиотензина II, а также старение и апоптоз эндотелиальных клеток. Было продемонстрировано, что эти эффекты блокируются пробенацидом, который предотвращает поглощение уратов клетками [12].

Индукцированная уратами активация РААС обнаружена также в гладкомышечных клетках сосудов [13]. Она приводит к выработке ангиотензина II, наряду с увеличением концентрации оксидантов и снижением образования нитритов. Увеличение концентрации МК также сопровождается активацией и пролиферацией гладкомышечных сосудистых клеток [14] и повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) [15], что подтверждает потенциальную прогипертензивную роль сывороточных уратов (рис. 1).

Экспериментальные модели также подтверждают участие БГУ в развитии АГ. У крыс с повышенным уровнем МК за счет введения оксоновой кислоты (ингибитора уриказы) развивалась АГ, которая подвергалась обратному развитию после снижения уровня МК при помощи аллопуринола [16]. Точно так же у крыс, получавших аллантоксанамид (ингибитор уриказы), наблюдалось повышение артериального давления, цифры которого были устойчивы на фоне вазорелаксации за счет индуцированной инсулином продукции оксида азота. Авторы предполагают, что ураты ингибируют передачу сигналов протеинкиназы В, приводя к сосудистой инсулинорезистентности и снижению активности эндотелиальной синтазы оксида азота. В экспериментах аллопуринол восстанавливал как функцию эндотелия, так и реакцию протеинкиназы В и эндотелиальной синтазы оксида азота [17].

Гиперурикемия, как неоднократно сообщалось, является независимым фактором риска развития АГ, особенно в молодой и женской популяциях [3]. Метаанализ с участием 55 607 пациентов продемонстрировал дозозависимую связь между уровнем МК и АГ. При увеличении концентрации сМК на 1 мг/дл, относительный риск возникновения АГ увеличивался на 1,13 после коррекции возможных искажающих факторов [18]. D.I. Feig и соавт. [19] сообщили, что у 89% подростков с эссенциальной АГ повышенный уровень уратов в сыворотке крови предшествовал повышению артериального давления. Согласно исследованию Brisighella Heart Study, воздействие сМК на АГ имеет пороговое значение: только при концентрации МК в 3-м и 4-м квинтиле от базового уровня отмечался повышенный риск развития АГ [20].



**Рис. 1.** Механизмы развития урат-опосредованной артериальной гипертензии

**Примечание:** АТ – ангиотензин, АФК – активные формы кислорода, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

В нескольких исследованиях изучалась возможность коррекции АГ при помощи УСТ у пациентов с БГУ. В. Soletsky и соавт. [21] провели двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование у 30 подростков с БГУ. Аллопуринол, но не плацебо, снижал как уровень МК, так и артериальное давление, причем у двух третей пациентов в итоге отмечалась нормотензия. Еще одно исследование включало 60 подростков с ожирением и прегипертензией, которые были рандомизированы на группы, принимающие аллопуринол, пробенецид или плацебо. В группах пациентов, получающих УСТ, наблюдалось среднее снижение систолического и диастолического артериального давления на 10,2 и 9,0 мм рт. ст. соответственно [22]. Тот факт, что аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы) и пробенецид (урикозурический агент) проявляют аналогичные гипотензивные эффекты, подтверждает, что снижение артериального давления связано со снижением уровня МК, а не с побочными эффектами препаратов.

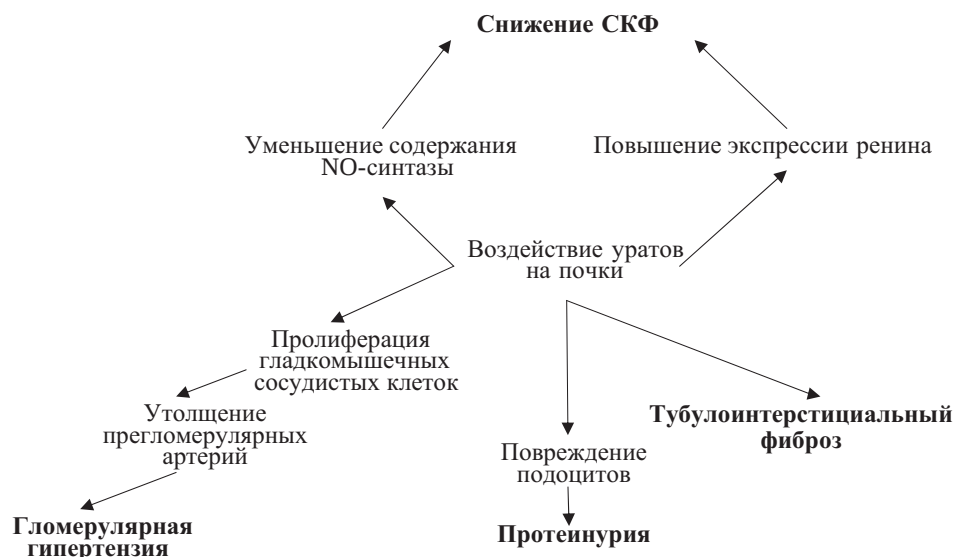
Исследования, включающие взрослых, продемонстрировали не такие однородные результаты. В проспективном исследовании 36 пациентов с гипертонической болезнью и БГУ ежедневный прием аллопуринола в течение трех месяцев вызывал значительное снижение систолического и диастолического артериального давления [19]. В метаанализе также было показано снижение артериального давления у пациентов с гиперурикемией, получающих аллопуринол, по сравнению с группой контроля [24]. Однако в другом рандомизированном исследовании и метаанализе не удалось продемонстрировать снижение артериального давления у пациентов с гиперурикемией и нормотензией, получающих аллопуринол или пробенецид [25, 26]. Возможно, это связано с искажением результатов исследования гетерогенностью пациентов с гиперурикемией, так как некоторые из них имели не БГУ, а подагру [26].

#### Бессимптомная гиперурикемия и хроническая болезнь почек

ХБП страдают около 11–13% населения во всем мире [27]. Экскреция МК в основном осуществляется через почки, поэтому снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ХБП способствует развитию гиперурикемии. И наоборот, гиперурикемия может способствовать развитию ХБП. Поэтому не исключено, что УСТ может замедлять прогрессирование ХБП.

Данные экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить негативное влияние растворимых уратов на почки (рис. 2). D. H. Kang и соавт. [28] обнаружили, что у крыс с индуцированной гиперурикемией закономерно развивается протеинурия и снижается функция почек. Эти изменения сопровождались увеличением экспрессии циклооксигеназы-2 и ренина в юктагломерулярном аппарате, а также снижением концентрации синтазы оксида азота в плотном пятне [28]. Кроме того, в почечной паренхиме было обнаружено микрососудистое повреждение, инфильтрация макрофагами, утолщение прегломерулярных артериол, тубулоинтерстициальный фиброз [28] и повреждение подоцитов. Ураты, действуя через E-кадгерин-зависимый путь, способствуют трансформации тубулярных эпителиальных клеток в мезенхимальные клетки, суррогат почечного фиброза [16]. Нарушение ауторегуляторных механизмов за счет пролиферации клеток гладких мышц сосудов способствует возникновению клубочковой гипертензии [29].

В пятилетнем проспективном исследовании мужчин без заболевания почек повышенное содержание уратов в сыворотке крови было ассоциировано с микроальбуминурией; коэффициент риска развития ХБП у пациентов с высоким уровнем МК составил 2,27 [30]. Метаанализ L. Li и соавт. [31], включавший 190 000 пациентов из 13 наблюдательных когортных исследований, также позволил сделать выводы, что повышенный



**Рис. 2.** Механизмы, способствующие развитию почечной дисфункции при гиперурикемии

**Примечание:** СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

уровень МК ассоциирован с развитием ХБП [отношение шансов (ОШ) – 2,35].

Данные о влиянии гиперурикемии на прогрессирование уже существующей ХБП неоднозначны. 10-летнее исследование пациентов с ХБП 3–4-й стадии показало, что гиперурикемия является независимым фактором риска смерти от всех причин, но не прогрессирования почечной недостаточности [32]. Напротив, в ретроспективном исследовании 803 пациентов с ХБП более высокий уровень МК был связан с риском прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии. Авторы утверждают, что снижение уровня уратов в сыворотке крови менее 6,5 мг/дл может значительно снизить риск развития терминальной почечной недостаточности [33].

Несколько исследований изучали, задерживает ли УСТ прогрессирование ХБП. К сожалению, большинство из них были небольшими и включали пациентов с подагрой. Тем не менее, в совокупности эти исследования свидетельствуют о положительном влиянии снижения уровня МК на прогрессирование ХБП.

Т. Kanji и соавт. [34] провели метаанализ 19 исследований, включающих 992 пациента, и пришли к выводу, что использование аллопуринола ассоциировалось с повышением СКФ (среднее увеличение – 3,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) среди пациентов с ХБП 3–5-й стадии. Однако этот метаанализ не исключал пациентов с подагрой [34]. Большое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) «Предотвращение ранней потери почечной функции при диабете», в котором оценивается способность аллопуринола предотвращать или уменьшать снижение функции почек при СД 1-го типа с легкой и умеренной ХБП без подагры, близится к завершению и может обеспечить дополнительную информацию о БГУ [35].

D. Sircar и соавт. [36] наблюдали 93 пациентов в двойном слепом РКИ и сообщили, что фебуксостат уменьшал снижение СКФ при БГУ и ХБП 3–4-й стадии. Напротив, в исследовании FEATHER 108-недельная терапия фебуксостатом у 443 пациентов с ХБП 3-й стадии и БГУ не предотвращала снижения СКФ [37].

Сообщения о влиянии топилоксостата также были неоднозначными. В многоцентровом РКИ у 123 пациентов с ХБП 3-й стадии топилоксостат уменьшал альбуминурию, но не влиял на СКФ [38]. Наоборот, в исследовании UPWARD у пациентов с диабетической нефропатией, получавших топилоксостат, наблюдалось улучшение СКФ, но не снижение микроальбуминурии [39].

#### Бессимптомная гиперурикемия и сахарный диабет 2-го типа

Неоднократно высказывались предположения, что ураты участвуют в патогенезе СД 2-го типа [40]. В настоящее время внимание акцентируется на нескольких патогенетических путях, с помощью которых ураты могут стимулировать развитие или усугублять течение уже существующего СД 2-го типа.

#### Потенциальные механизмы развития урат-индуцированного сахарного диабета 2-го типа

*In vitro* было показано, что ураты уменьшают пролиферацию β-клеток островков поджелудочной железы посредством ингибирования внеклеточной сигнал-регулируемой киназы и АМФ-зависимой киназы [40]. При этом в гепатоцитах ингибирование АМФ-зависимой киназы внутриклеточными уратами способствует глюконеогенезу [6]. На экспериментальных моделях было продемонстрировано урат-индуцированное снижение образования оксида азота в эндотелиальных клетках, препятствующее инсулин-опосредованному поглощению глюкозы и приводящее к усугублению инсулинорезистентности [41].

Дегградация уратов, в свою очередь, может привести к высвобождению АФК, способствуя гликированию белков и уменьшению транскрипции гена инсулина [41]. Считается, что повышенные уровни уратов в сыворотке могут увеличивать местное парциальное давление кислорода, непосредственно вызывая воспалительный ответ и снижая чувствительность к инсулину [42]. И наоборот,

СД способствует развитию гиперурикемии, так как инсулинорезистентность и гиперинсулинемия снижают клиренс уратов с мочой.

Кроме того, некоторые модели подтверждают возможную роль уратов в генезе СД 2-го типа. Например, аллопуринол проявлял протективную роль у крыс с фруктозо-индуцированной гиперинсулинемией [42]. На мышинной модели СД 2-го типа КК-А(у)/Та аллопуринол уменьшал урат-опосредованную индукцию профиброгенных изменений, способствующую прогрессированию диабет-ассоциированного поражения почек [43].

#### **Ураты и сахарный диабет 2-го типа: клинические доказательства**

Е. Krishnan и соавт. [44] наблюдали 5012 пациентов без СД в течение 15 лет и сообщили, что БГУ в подростковом возрасте и юности повышала риск развития СД 2-го типа и инсулинорезистентности по сравнению с нормурикемическими пациентами группы контроля (отношение рисков для диабета — 1,87, для инсулинорезистентности — 1,36). Два больших метаанализа, изучающих частоту развития СД 2-го типа в зависимости от уровня МК, продемонстрировали, что общий относительный риск развития СД 2-го типа повышается на 6–11% при увеличении концентрации МК на 1 мг/дл [45, 46].

Уровень МК также был независимо связан с диабет-ассоциированными осложнениями. У пациентов с СД 2-го типа более высокие уровни МК ассоциировались с хроническими микро- и макрососудистыми осложнениями [47]. Недавний метаанализ, включающий 20 891 пациента с СД 2-го типа, обнаружил, что увеличение содержания уратов сыворотки на 1,68 мг/дл было связано с увеличением количества сосудистых осложнений на 28% и смертности на 9% [48].

Несколько исследований были посвящены влиянию УСТ на инсулинорезистентность и/или развитие СД 2-го типа. В проспективном исследовании М. Takig и соавт. [49] рандомизировали 73 пациента без СД, но с БГУ на две группы, получающих и не получавших в течение трех месяцев аллопуринол. По сравнению с контрольной группой в обеих подгруппах с БГУ отмечалось нарушение гомеостаза по индексу инсулинорезистентности и более высокий уровень инсулина в начале исследования. Лечение аллопуринолом нормализовало эти параметры [49].

Другие работы демонстрируют эффективность УСТ при коморбидностях, ассоциированных с СД 2-го типа. В трехлетнем исследовании пациентов с СД 2-го типа и БГУ, но без ХБП, аллопуринол снижал уровень экскреции альбумина с мочой, улучшал СКФ и систолическое артериальное давление [50].

#### **Бессимптомная гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания**

Гиперурикемия является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и застойной сердечной недостаточности (ЗСН).

В эпидемиологических исследованиях БГУ ассоциировалась с повышением уровня маркеров воспаления, включая СРБ, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), которые были независимо связаны как с ХСН, так и с ИБС [9]. Эти ассоциации были

подтверждены на экспериментальных моделях: введение уратов мышам увеличивало выработку ФНО-α [51]. При ХСН ФНО-α способствует апоптозу миоцитов и участвует в патологическом ремоделировании миокарда желудочков путем активации матриксных металлопротеиназ [52]. При ИБС ФНО-α и ИЛ-6 связаны с выраженностью коронарных окклюзий [53]. Отмечено, что у пациентов с БГУ с бессимптомным отложением кристаллов МУН и хроническим воспалением степень тяжести ИБС была более значительной, чем при БГУ без отложений кристаллов МУН [54]. Тем не менее, некоторые исследователи утверждают, что активность опосредующего выработку уратов фермента ксантиноксидазы в большей степени, чем уровень МК, связывает гиперурикемию и сердечные заболевания. Ксантиноксидаза способствует избыточному образованию не только уратов, но и АФК, которые негативно влияют на эндотелиальную и сосудистую функции [55].

Отмечается ассоциация БГУ с риском развития ИБС. Большой метаанализ (16 проспективных исследований, 164 542 пациента) выявил, что частота возникновения ИБС повышена у лиц с гиперурикемией по сравнению с контрольной группой (ОШ — 1,13) [56]. Однако после учета искажающих факторов и исключения восьми исследований из-за неадекватной мультивариантной оценки, это повышение стало незначительным (ОШ — 1,02) [56]. Тем не менее, некоторые эксперты настаивают, что потеря значимости является следствием чрезмерной коррективки, поскольку скорректированные коморбидности сами по себе обусловлены гиперурикемией.

При наличии ИБС БГУ является предиктором более тяжелого исхода заболевания. Метаанализ шести исследований с участием 5686 пациентов с острым инфарктом миокарда показал, что пациенты с гиперурикемией имели большую вероятность тяжелых неблагоприятных сердечных событий (относительный риск — 3,44) и внутрибольничной смерти (относительный риск — 2,1) [57].

Частота гиперурикемии у пациентов с ХСН достаточно высока и составляет 43–57% [58]. Гиперурикемия также ассоциируется с большой тяжестью ХСН, согласно Нью-Йоркской классификации (NYHA), плохой переносимостью физических нагрузок и ухудшением сократительной способности миокарда [59]. Пациенты, госпитализирующиеся с острой ХСН и гиперурикемией, имеют более высокий риск неблагоприятных исходов, включая ухудшение функции почек, а также застой в малом и большом кругах кровообращения [60]. В метаанализе L. Tamariz и соавт. [61] (1456 пациентов с ХСН) уровень уратов в сыворотке крови более 7 мг/дл был связан с более высокой частотой смерти от всех причин (относительный риск — 2,13).

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что аллопуринол может снижать риск возникновения ИМ у пациентов с ИБС [62]. В нескольких небольших исследованиях отмечалась способность аллопуринола повышать толерантность к физической нагрузке у больных ИБС со стабильной стенокардией и регрессом массы левого желудочка [63].

Данные по применению УСТ при ХНС варьируют. У 53 пациентов с гиперурикемией и ХНС лечение аллопуринолом в течение 24-х недель не оказало существенного влияния на фракцию выброса левого желудочка, переносимость физической нагрузки и качество жизни [64]. В то же время, J. Xiao и соавт. [65], которые наблюдали пациентов с ХСН и нормальным уровнем МК, в группе, получавшей

аллопуринол, отмечали положительную динамику уровня ФНО- $\alpha$ , внутреннего диаметра левого желудочка, фракции выброса, а также степени ХСН по NYHA. Этот эффект аллопуринола у пациентов без гиперурикемии может быть связан с ингибированием ксантиноксидазы, а не со снижением уровня уратов [66]. Подавляя образование АФК, ингибиторы ксантиноксидазы также защищают от механо-энергетического расщепления миокардиоцитов, сохраняя их эффективность [67]. Участие ксантиноксидазы в развитии и прогрессировании ХСН подтвердило исследование, которое обнаружило связь между ХНС и гиперурикемией только в тех случаях, когда она была вызвана повышенным уровнем ксантиноксидазы, а не снижением почечной экскреции МК [68]. Однако в большинстве исследований не проводится строгое разграничение эффектов уратов и оксидантов, что затрудняет оценку различий.

### Гиперурикемия и нейропротективное действие

Как уже упоминалось, растворимые внеклеточные ураты биологически активны и проявляют антиоксидантные свойства с потенциально противовоспалительным действием. Антиоксидантная активность МК обусловлена ее способностью связывать кислород и гидропероксидные радикалы, синглетный кислород, гем-содержащие оксиданты и формировать стабильные комплексы с ионами железа [69]. Учитывая важные антиоксидантные свойства МК, поддержание слишком низкого ее уровня в долгосрочной перспективе может способствовать развитию окислительного стресса и связанных с ним расстройств.

В частности, обсуждалась вероятная связь между уровнем МК и нейродегенеративными заболеваниями. Исследование, проведенное J.Y. Hong и соавт., включало 28 769 пациентов с подагрой, несосудистой (включая болезнь Альцгеймера) и сосудистой деменцией, и аналогичную контрольную группу из 114 742 человек (средний возраст —  $63,5 \pm 9,7$  года для обеих групп) [70]. После коррекции по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям, авторы обнаружили меньший риск развития несосудистой (в том числе болезни Альцгеймера) деменции в течение шестилетнего наблюдения (ОШ — 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,72–0,83;  $p < 0,001$ ) для лиц с гиперурикемией [70]. Такие же результаты были получены в исследовании N. Lu и соавт., в котором так же участвовали пациенты с подагрой и без нее. Авторы обнаружили, что относительный риск развития болезни Альцгеймера при подагре составлял 0,76 (95% ДИ: 0,66–0,87) при многомерном и 0,71 (95% ДИ: 0,62–0,80) при одномерном анализе, что было ниже, чем у пациентов без подагры — 0,86 (95% ДИ: 0,76–0,97) [71]. Кроме того, в метаанализе, который включал 46 исследований ( $n=16\,688$ ), касающихся всех причин слабоумия, и 22 исследования, посвященных диагностике болезни Альцгеймера, обнаружены более низкие значения МК у пациентов с диагнозом деменции, с более сильной ассоциацией между МК и болезнью Альцгеймера. Эти данные могут указывать на нейропротективную роль МК для когнитивной функции [72]. У пациентов с болезнью

Паркинсона, имеющих инвалидность, значения МК были значительно ниже, чем на ранних стадиях заболевания с менее выраженной симптоматикой (ОШ — 0,63, 95% ДИ: 0,36–0,89,  $z=4,64$ ,  $p < 0,001$ ), что предполагает линейную корреляцию между уровнем МК и снижением глобальной когнитивной функции [73]. Таким образом, МК может сыграть ключевую роль в прогнозировании прогрессирования заболевания и клиническом его ухудшении.

Кроме того, последние данные подчеркивают, что высокий уровень МК на ранней стадии болезни Паркинсона может быть связан с меньшей выраженностью немоторных симптомов, таких как усталость, рассеянность, снижение скорости запоминания и др. (ОШ — 0,693;  $p=0,0408$ ). Эти результаты могут быть связаны с антиоксидантными эффектами МК у пациентов с болезнью Паркинсона [74], и некоторые авторы предполагают, что модуляция сыровоточного уровня может способствовать предотвращению проявлений болезни [74].

Снижение риска деменции, связанное с повышенным уровнем МК, вызывает некоторые сомнения относительно реальной необходимости снижения ее концентрации у всех категорий пациентов.

Существующие доказательства подтверждают, что растворимые и кристаллические ураты — это биологически активные молекулы, которые могут вызывать неблагоприятные сосудистые, метаболические и воспалительные явления. Согласно многим популяционным исследованиям, связь гиперурикемии с почечными, сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями также очевидна и убедительна. С другой стороны, вопрос о причинно-следственной роли уратов и ассоциированных коморбидностей остается нерешенным, поскольку не хватает проспективных исследований, позволяющих сделать однозначный вывод. Учитывая высокую встречаемость БГУ, растущую распространенность сосудистых, метаболических и почечных заболеваний, эффективность и доступность УСТ, которая может снизить влияние продолжающейся метаболической эпидемии, роль уратов остается актуальным и важным дискуссионным вопросом и исследовательским вызовом. Значимость этой проблемы подтверждают также имеющиеся данные о нейропротективном действии МК на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и сосудистой деменцией. В то же время гипоурикемия является фактором риска более быстрого прогрессирования нейродегенеративных заболеваний.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and Decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991–999. DOI: 10.1002/art.40807
- Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(2):153–159. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV. Giperurikemiya i ee korrelyaty v rossiyskoy populyatsii (rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF) [Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study)]. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10(1):153–159. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
- Perez-Ruiz F, Marimon E, Chinchilla SP. Hyperuricaemia with deposition: latest evidence and therapeutic approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7(6):225–233. DOI: 10.1177/1759720X15599734
- Орлова ЕВ. Гиперурикемия в терапевтической практике – лечить или наблюдать. Трудный пациент. 2018;10(16):16–23. [Orlova EV. Giperurikemiya v terapevticheskoy praktike – lechit' ili nablyudat' [Hyperuricemia in therapeutic practice: to treat or to observe]. *Trudnyj Pacient = Difficult Patient*. 2018;10(16):16–23. (In Russ.). DOI: 10.24411/2074-1995-2018-10015
- So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010;120(6):1791–1799. DOI: 10.1172/JCI42344
- Cicerchi C, Li N, Kratzer J, Garcia G, Roncal-Jimenes CA, Tanabe K, et al. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J*. 2014;28(8):3339–3350. DOI: 10.1096/fj.13-243634
- Dominguez-Andres J, Joosten LA, Netea MG. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism. *Curr Opin Immunol*. 2019;56:10–16. DOI: 10.1016/j.coi.2018.09.001
- Guttmann A, Krasnokutsky S, Pillinger MH, Berhanu A. Pegloticase in gout treatment – safety issues, latest evidence and clinical considerations. *Therap Adv Drug Saf*. 2017;8(12):379–388. DOI: 10.1177/2042098617727714
- Головач ИЮ, Егудина ЕД, Ханиюков АА. Подагра, кардиоваскулярные риски и сердечно-сосудистые заболевания: кристаллическая неразбериха. Артериальна гипертензия. 2019;2(64):45–51. [Golovach IYu, Yehudina YeD, Khaniukov OO. Podagra, kardiovaskulyarnye riski i serdechno-sosudistye zabolevaniya: kristallicheskaya nerazberikha [Gout, cardiovascular risks and cardiovascular diseases: crystal confusion]. *Hypertension*. 2019;2(64):45–51. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-1485.2.64.2019.168750
- Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, Evans GV, Nieto FJ, Wageknecht LE, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2006;48(6):1037–1042. DOI: 10.1161/01.HYP.0000249768.26560.66
- Желябина ОВ, Елисеев МС. Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии. Современная ревматология. 2019;13(4):137–142. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. Ingibitory ksantinoksidazy pri asimptomaticheskoy giperurikemii [Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia]. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):137–142. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-137-142
- Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010;28(6):1234–1242. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328337da1d
- Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck M. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008;26(2):269–275. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf
- Chao HH, Liu JC, Lin JW, Chen CH, Wu CH, Cheng TH. Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(11):1301–1312. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2008.00877.x
- 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;16(12):3553–3562. DOI: 10.1681/ASN.2005050572
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jeffersob JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101–1106. DOI: 10.1161/hy1101.092839
- Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim KC, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J*. 2014;28(7):3197–3204. DOI: 10.1096/fj.13-247148
- Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(1):102–110. DOI: 10.1002/acr.20344
- Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003;42:247–252. DOI: 10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59
- Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, Rosticci M, Borghi C, Brisighella Heart Study Group. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens*. 2014;32(1):57–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328365b916
- Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300(8):924–932. DOI: 10.1001/jama.300.8.924
- Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60:1148–1156. DOI: 10.1161/hypertensionaha.112.196980
- Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300(8):924–932. DOI: 10.1001/jama.300.8.924
- Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(2):142–156. DOI: 10.1080/07853890.2016.1243803
- McMullan CJ, Borgi L, Fisher N, Curhan G, Forman J. Effect of uric acid lowering on reninangiotensin system activation and ambulatory BP: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):807–816. DOI: 10.2215/CJN.10771016
- Bose B, Badve SV, Hiremath SS, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):406–413. DOI: 10.1093/ndt/gft378
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765
- Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(12):2888–2897. DOI: 10.1097/01.asn.0000034910.58454.f0
- Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005;67(1):237–247. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x
- Oh CM, Park SK, Ryoo JH. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(1):4–12. DOI: 10.1111/eci.12180
- Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?:

- a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol.* 2014;15:122. DOI: 10.1186/1471-2369-15-122
32. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):796–803. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.12.021
  33. Uchida S, Chang WX, Ota T, Tamura Y, Shiraishi T, Kumagai T, et al. Targeting uric acid and the inhibition of progression to end-stage renal disease: a propensity score analysis. *PLoS ONE.* 2015;10:e0145506. DOI: 10.1371/journal.pone.0145506
  34. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2015;16:58. DOI: 10.1186/s12882-015-0047-z
  35. Afkarian M, Polsky S, Parsa A, Aronson R, Caramori ML, Cherney DZ, et al. Preventing Early Renal Loss in Diabetes (PERL) study: a randomized double-blinded trial of allopurinol-rationale, design, and baseline data. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1454–1463. DOI: 10.2337/dc19-0342
  36. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Raychaudhury A, Chatterjee S, Pandey 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;66(6):945–950. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017
  37. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(6):798–810. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028
  38. Hosoya T, Ohno I, Nomura S, Hisatome I, Uchida S, Fujimori S, et al. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18:876–884. DOI: 10.1007/s10157-014-0935-8
  39. Wada T, Hosoya T, Honda D, Sakamoto R, Narita K, Sasaki T, et al. Uric acid-lowering and renoprotective effects of topiroxostat, a selective xanthine oxidoreductase inhibitor, in patients with diabetic nephropathy and hyperuricemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (UPWARD study). *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(4):860–870. DOI: 10.1007/s10157-018-1530-1
  40. Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, Li Y, Cheng W, Sun N, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic beta cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;375(1-2):89–96. DOI: 10.1016/j.mce.2013.04.027
  41. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005;67(5):1739–1742. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x
  42. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev.* 2009;30(1):96–116. DOI: 10.1210/er.2008-0033
  43. Kim SM, Choi YW, Seok HY, Jeong KH, Lee SH, Lee TW, et al. Reducing serum uric acid attenuates TGFβ1-induced profibrogenic progression in type 2 diabetic nephropathy. *Nephron Exp Nephrol.* 2012;121(3–4):109–121. DOI: 10.1159/000343567
  44. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Hariri A, Dabbous O. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(2):108–116. DOI: 10.1093/aje/kws002
  45. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1737–1742. DOI: 10.2337/dc09-0288
  46. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE.* 2013;8(2):e56864. DOI: 10.1371/journal.pone.0056864
  47. Ye X, Cao Y, Gao F, Yang Q, Zhang Q, Fu X, et al. Elevated serum uric acid levels are independent risk factors for diabetic foot ulcer in female Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2014;6(1):42–47. DOI: 10.1111/1753-0407.12079
  48. Xu Y, Zhu J, Gao L, Liu Y, Shen J, Matfin G, et al. Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: a metaanalysis. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e78206. DOI: 10.1371/journal.pone.0078206
  49. Takir M, Kostek O, Ozkok A, Elcioglu OC, Bakan A, Ereğ A, et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med.* 2015;63(8):924–929. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000242
  50. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol.* 2015;83(4):475–482. DOI: 10.1111/cen.12673
  51. Netea MG, Kullberg BJ, Blok WL, Netea RT, van der Meer JW. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood.* 1997;89(2):577–582.
  52. Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, Nakamura M. Immune modulation: role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart. *Curr Heart Fail Rep.* 2008;5(2):69–74. DOI: 10.1007/s11897-008-0012-2
  53. Shen L, Wang S, Ling Y, Liang W. Association of C1q/TNF-related protein-1 (CTRP1) serum levels with coronary artery disease. *J Int Med Res.* 2019;47(6):2571–2579. DOI: 10.1177/0300060519847372
  54. Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, Sánchez-Payá J, Pascual E, Vela P, et al. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1531–1539. DOI: 10.1002/art.39581
  55. Hare JM, Stamler JS. NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system. *J Clin Invest.* 2005;115(3):509–517. DOI: 10.1172/JCI24459
  56. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2005;2(3):e76. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020076
  57. Yan L, Liu Z, Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(3):1597–1601. DOI: 10.1007/s12013-014-0101-7
  58. Palazzuoli A, Ruocco G, De Vivo O, Nuti R, McCullough PA. Prevalence of hyperuricemia in patients with acute heart failure with either reduced or preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2017;120(7):1146–1150. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.057
  59. Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, Sharma R, Bolger AP, Davos CH, et al. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J.* 2001;141(5):792–799. DOI: 10.1067/mhj.2001.114367
  60. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, Beltrami M, Giordano N, Nuti R, et al. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2016;117(10):1616–1621. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.039
  61. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail.* 2011;17(1):25–30. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x
  62. Larsen KS, Pottegard A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of allopurinol on cardiovascular outcomes in hyperuricemic patients: a cohort study. *Am J Med.* 2016;129(3):299–306. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.003
  63. Rekhraj S, Gandy SJ, Szwejkowski BR, Nadir MA, Noman A, Houston JG, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular

- mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(9):926–932. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.066
64. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*. 2015;131(20):1763–1771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536
  65. Xiao J, Deng SB, She Q, Li J, Kao GY, Wang JS, et al. Allopurinol ameliorates cardiac function in nonhyperuricaemic patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(4):756–761.
  66. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JFF, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002;106(2):221–226. DOI: 10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d
  67. Kittleson MM, Hare JM. Xanthine oxidase inhibitors: an emerging class of drugs for heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1458–1460. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi321
  68. Ekundayo OJ, Dell'Italia LJ, Sanders PW, Arnett D, Aban I, Love TE, et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study. *Int J Cardiol*. 2010;142(3):279–287. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.01.010
  69. Waring WS, Adwani SH, Breukels O, Webb DJ, Maxwell SRJ. Hyperuricemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. *Heart*. 2004;90:155–159. DOI: 10.1136/hrt.2003.016121
  70. Hong JY, Lan TY, Tang GJ, Tang CH, Chen TJ, Lin HY. Gout and the risk of dementia: a nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:139. DOI: 10.1186/s13075-015-0642-1
  71. Lu N, Dubreuil M, Zhang Y, Neogi T, Rai SK, Ascherio A, et al. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):547–551. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206917
  72. Khan AA, Quinn TJ, Hewitt J, Fan Y, Dawson J. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: Systematic review and meta-analysis. *AGE*. 2016;38:16. DOI: 10.1007/s11357-016-9871-8
  73. Wen M, Zhou B, Chen YH, Ma ZL, Gou Y, Zhang CL, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12: 0173731. DOI: 10.1371/journal.pone.0173731
  74. Huang X, Ng SY, Chia NS, Acharyya S, Setiawan F, Lu ZH, et al. Serum uric acid level and its association with motor subtypes and non-motor symptoms in early Parkinson's disease: PALS study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;55:50–54. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.05.010

**Головач И.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

**Егудина Е.Д.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

**Тер-Вартаньян С.Х.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6725-437X>

# Эффективность и безопасность применения магнитотерапии при остеоартрите.

## Совет экспертов (3 июня 2020 г., Москва)

А.Е. Каратеев<sup>1</sup>, А.М. Лиля<sup>1,3</sup>, А.Л. Верткин<sup>2</sup>, Л.И. Алексеева<sup>1</sup>, М.Ю. Герасименко<sup>3</sup>,  
В.В. Арьков<sup>4</sup>, С.Н. Смирнова<sup>5</sup>, М.Л. Сухарева<sup>1</sup>, М.Б. Цыкунов<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>4</sup>ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы 105120, Российская Федерация, Москва, ул. Земляной Вал, 53, стр. 1

<sup>5</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

<sup>6</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России 127299, Российская Федерация, Москва, ул. Приорова, 10

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Минздрава России 125009, Российская Федерация, Москва, ул. Ломоносовский проспект, 28/29, стр. 1

Современная концепция лечения остеоартрита (ОА) основана на комплексном применении лекарственных препаратов, немедикаментозных методов, медицинской и социальной реабилитации. При этом немедикаментозные методы играют важнейшую роль, учитывая закономерное сочетание ОА и серьезных коморбидных заболеваний, значительно повышающих риск развития опасных лекарственных осложнений. Одним из наиболее распространенных немедикаментозных методов, который широко используется при стационарном и амбулаторном лечении ОА, является магнитотерапия. В ходе Совета Экспертов, с участием терапевтов, ревматологов, реабилитологов и физиотерапевтов, были обсуждены вопросы научного обоснования применения магнитотерапии в клинической практике, методологии данного метода лечения, наличия доказательной базы его эффективности и безопасности, а также целесообразности включения магнитотерапии в национальные рекомендации по лечению ОА.

**Ключевые слова:** остеоартрит, немедикаментозное лечение, магнитотерапия, транскраниальная магнитная стимуляция, эффективность, безопасность

**Для цитирования:** Каратеев АЕ, Лила АМ, Верткин АЛ, Алексеева ЛИ, Герасименко МЮ, Арьков ВВ, Смирнова СН, Сухарева МЛ, Цыкунов МБ. Эффективность и безопасность применения магнитотерапии при остеоартрите. Совет экспертов (03 июня 2020 г., Москва). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):734–742.

### EFFICIENCY AND SAFETY OF MAGNETOTHERAPY IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS. EXPERT COUNCIL (3 JUNE 2020, MOSCOW)

Andrey E. Karateev<sup>1</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,3</sup>, Arkady L. Vertkin<sup>2</sup>, Lyudmila I. Alekseeva<sup>1</sup>, Marina Yu. Gerasimenko<sup>3</sup>, Vladimir V. Arkov<sup>4</sup>, Svetlana N. Smirnova<sup>5</sup>, Marina L. Sukhareva<sup>1</sup>, Mikhail B. Tsykunov<sup>6,7</sup>

The modern concept for the treatment of osteoarthritis is based on the complex use of drugs, non-drug methods, medical and social rehabilitation. At the same time, non-pharmacological methods play an important role, given the natural combination of osteoarthritis and serious comorbid diseases, which significantly increase the risk of developing dangerous drug complications. One of the most common non-drug methods that is widely used in inpatient and outpatient treatment of osteoarthritis is magnetic therapy. During the Council of Experts, with the participation of therapists, rheumatologists, rehabilitologists and physiotherapists, the issues of the scientific substantiation of the use of magnetic therapy in clinical practice, the methodology of this method of treatment, the existence of an evidence base for its effectiveness and safety, as well as the advisability of including magnetic therapy in the national recommendations for the treatment of osteoarthritis were discussed.

**Keywords:** osteoarthritis, non-drug treatment, magnetotherapy, transcranial magnetic stimulation, efficacy, safety

**For citation:** Karateev AE, Lila AM, Vertkin AL, Alekseeva LI, Gerasimenko MYu, Arkov VV, Smirnova SN, Sukhareva ML, Tsykunov MB. Efficiency and safety of magnetotherapy in the treatment of osteoarthritis. Expert Council (3 June 2020, Moscow). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):734–742 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-734-742

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное прогрессирующее заболевание суставов, с которым связаны тяжелые страдания, инвалидизация и потеря социальной активности миллионов людей [1–3]. По официальной статистике Минздрава РФ, в нашей стране в 2015 г. было зарегистрировано около 4,35 млн больных ОА [4], однако данные популяционных исследований свидетельствуют о существенно большей распространенности этого заболевания, достигающей 13% популяции [5]. ОА не только ухудшает качество жизни, но и приводит к снижению ее продолжительности. Хроническая боль, метаболические нарушения, значительное снижение физической активности и депрессия, возникающие

при этом заболевании, способствуют прогрессированию коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), что существенно повышает риск развития кардиоваскулярных катастроф [1, 3, 6]. По данным обзора серии популяционных исследований, проведенного R. Cleveland и соавт. [7], вероятность летального исхода среди больных ОА коленного (КС) и тазобедренного суставов (ТБС) в 1,6 раза выше, чем в популяции.

Современная концепция терапии ОА заключается в комплексном подходе, направленном на устранение симптомов болезни (боли, скованности, нарушения функции суставов, утомляемости, гипотрофии околосуставных мышц, синовита и др.)

и замедление ее прогрессирования, связанного с воспалительными и дегенеративными изменениями хряща, субхондральной кости. Принципиальное значение имеет медицинская реабилитация, направленная на устранение боли, нормализацию трофики суставных и околосуставных структур, восстановление амплитуды движений в суставе, опорной и локомоторной функции нижней конечности, а также психологического состояния пациентов [1, 8–10].

Одну из основных позиций при лечении ОА занимают нефармакологические методы, которые оказывают обезболивающее и противовоспалительное действие, улучшают трофику тканей и способствуют активации репаративных процессов [10–12]. Нефармакологические методы снижают потребность в анальгетических средствах — нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) и внутрисуставном введении глюкокортикоидов, которые могут вызывать опасные нежелательные реакции (НР) и представлять серьезную угрозу для больных. Это представляется особенно важным, поскольку подавляющее большинство пациентов с ОА относятся к старшим возрастным группам и часто имеют нескольких коморбидных заболеваний [6, 7].

Среди нефармакологических методов лечения ОА следует выделить магнитотерапию (МТ), которая широко используется в российской и мировой медицинской практике и обладает серьезной доказательной базой [13]. Так, в недавно опубликованном обзоре экспертов EULAR (Европейской Антиревматической Лиги), посвященном немедикаментозным методам лечения боли при ОА и воспалительных артритах, доказательность применения электромагнитного воздействия определена по системе GRADE как 2–3 («умеренная») [12].

### Биологические эффекты магнитотерапии

Применение МТ для лечения больных ОА основано на благоприятных эффектах электромагнитного воздействия на биологические системы [14]. Человеческий организм восприимчив к магнитным полям вследствие ферромагнитных свойств крови, наличия трансмембранного электрического потенциала клеток, связанного с градиентом концентрации ионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  во вне- и внутриклеточном пространстве, и появления электрических токов, сопровождающих передачу афферентных и эфферентных сигналов по нервной системе, а также при сокращении мышечных волокон [15–17]. Переменное магнитное поле вызывает слабый нагрев тканей человеческого организма, что приводит к ускорению обменных процессов и способствует активации ряда

медиаторных систем, в частности, связанных с белками теплового шока и пуриnergическими рецепторами [18–20]. По данным экспериментальных исследований, МТ снижает активность макрофагов и моноцитов, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов и медиаторов (в т. ч. путем стимуляции рецепторов  $A_2A$  и  $A_3$ ) [20, 21], уменьшает активацию периферических ноцицепторов и афферентных нейронов болевой системы (в т. ч. за счет влияния на потенциал-зависимые ионные каналы VGSCs, VGKCs, VGCCs, TRPV, TRPA и др.) [22–24]. Таким образом, МТ может оказывать противовоспалительное и анальгетическое действие.

Исследования, выполненные с использованием биологических моделей, продемонстрировали способность МТ ускорять пролиферацию мезенхимальных клеток и дифференцировку хондроцитов и остеоцитов за счет повышения синтеза факторов роста (таких как TGF- $\beta$  и BMPs), стимулируя тем самым ремоделирование и репарацию ткани сустава, в т. ч. при экспериментальном ОА [25–27]. Применение кратковременного «пульсирующего» высокоинтенсивного (от 0,5 до 4,0 Тл) низкочастотного переменного магнитного поля на область головы и шеи приводит к торможению работы нейронов коры головного мозга, особенно в областях с патологически повышенной нейрональной активностью. Этот механизм ингибирующего влияния на центральную нервную систему лежит в основе методики транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), которая широко используется для лечения неврологических заболеваний и психических расстройств [28–30].

### Методология магнитотерапии

В медицинской практике используют различные модальности магнитного поля, которые определяются его постоянством или динамикой во времени, частотой изменения направления вектора магнитной индукции, формы индуцирующего электрического тока, а также интенсивностью магнитного потока [14, 31]. Так, при использовании источников постоянного магнитного поля магнитная индукция стабильна во времени, ее вектор остается постоянным по значению и направлению в каждой точке биологического объекта. Переменное магнитное поле (ПемП) индуцируется источниками переменного электрического тока, при этом значение и направление магнитной индукции постепенно изменяются в каждой области воздействия. Именно ПемП в разных модификациях наиболее часто применяется в качестве метода МТ, поскольку оно обладает более выраженным биологическим эффектом. К ПемП относится *пульсирующее магнитное поле*,

<sup>7</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry 127473, Russian Federation, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

<sup>4</sup>Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department 105120, Russian Federation, Moscow, Zemlyanoy Val str., 53, building 1

<sup>5</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI") 129110, Russian Federation, Moscow, Shchepkina, 61/2, korpus 1

<sup>6</sup>N.N. Priorov Central Research Institute of Traumatology and Orthopedics 127299, Russian Federation, Moscow, Priorova str., 10

<sup>7</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

**Контакты:** Каратеев Андрей Евгеньевич, [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**Contacts:** Andrey Karateev, [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**Поступила** 26.10.2020  
**Принята** 13.11.2020

у которого вектор магнитной индукции изменяется по величине, но не по направлению; *импульсное магнитное поле*, которое возникает от индуктора с различной формой импульсов тока (синусоидальная, прямоугольная, треугольная); *импульсное бегущее магнитное поле*, перемещающееся в пространстве относительно пациента и быстро изменяющееся во времени; и *вращающееся магнитное поле*, вектор магнитной индукции которого перемещается в пространстве. По интенсивности потока магнитные поля подразделяют на слабые ( $<0,5$  мТл), средние ( $0,5–50$  мТл), сильные ( $50–500$  мТл) и сверхсильные ( $>500$  мТл), по частоте — на низкочастотные ( $<1000$  Гц), среднечастотные (от  $1$  кГц до  $1$  МГц) и высокочастотные ( $>1$  МГц). Различные модальности МТ позволяют дифференцировать воздействие в зависимости от области тела, локализации патологического процесса в той или иной ткани, характера заболевания и др. МТ может носить характер локального (на ограниченную часть тела) или общего воздействия (на площадь  $>400$  см<sup>2</sup> или все тело). При этом для общей МТ используются слабые и средние, для локальных воздействий — средние и сильные, а в методике ТМС — сверхсильные магнитные поля [31].

Многие аппараты, используемые для МТ, способны создавать несколько модальностей магнитного поля, что позволяет подбирать индивидуальный режим воздействия в зависимости от клинической ситуации, пораженной области и телосложения пациента. Так, медицинское изделие «АЛМАГ+» способно работать в двух режимах импульсного бегущего магнитного поля с частотой  $6,25$  Гц, длительностью импульса от  $1,2$  до  $2$  мс и интенсивностью воздействия от  $8$  до  $20$  мТл, а также в режиме статического магнитного поля. «Полимаг-02М» может создавать импульсное бегущее магнитное поле с интенсивностью от  $2$  до  $25$  мТл, статичное магнитное поле — от  $2$  до  $6$  мТл, локальное магнитное излучение для офтальмологической практики с интенсивностью до  $45$  мТл.

### Эффективность магнитотерапии

Проведена серия рандомизированных клинических исследований (РКИ), подтвердивших анальгетическое действие МТ при ОА. Так, S. Li и соавт. [32] провели по системе Cochrane мета-анализ 9 РКИ ( $n=636$ ), в которых истинная МТ (и-МТ) сравнивалась с ложной (л-МТ, плацебо). Было показано достоверное различие в динамике боли в группах активной терапии, по сравнению с плацебо — в среднем на  $15,1$  (95% доверительный интервал (ДИ):  $9,08–21,13$ ) мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); абсолютное улучшение у получавших и-МТ составило 15% от исходного уровня. В работе Z. Wu и соавт. [33], представляющей мета-анализ 12 РКИ МТ (из них 10 — при ОА КС,  $n=799$ ), также было показано преимущество активной терапии в сравнении с плацебо. Стандартизированное различие средних (СРС) составило для боли при ОА КС  $0,54$  (95% ДИ:  $-1,04–0,04$ ,  $p=0,03$ ), при ОА суставов кистей —  $-2,85$  (95% ДИ:  $-3,65–2,04$ ,  $p<0,00001$ ). Аналогично, достоверным было отличие влияния и-МТ на функциональный статус. Еще одним веским подтверждением эффективности МТ стал опубликованный в апреле 2020 г. X. Yang и соавт. [34] обзор 16 РКИ, в которых оценивалось влияние данного метода лечения на клинику и качество жизни пациентов с ОА. Было показано, что и-МТ, в сравнении с плацебо, обеспечивала более значимое снижение

интенсивности болевых ощущений, скованности и функциональных нарушений.

В качестве примера успешного использования МТ при ОА можно привести недавнее РКИ G. Bagnato и соавт. [35], которые сравнили и-МТ и л-МТ у 60 больных ОА КС. Через 30 дней интенсивность боли в группе и-МТ снизилась в среднем на  $13,6$ , в группе л-МТ — на  $7,5$  мм ВАШ ( $p<0,05$ ); индекс боли по WOMAC — на  $23,4$  и  $14,4\%$  ( $p<0,05$ ). Аналогичные данные были получены H. Wuschek и соавт. [36], применивших МТ у 58 больных ОА КС. Через 48 дней уровень индекса боли по WOMAC составил в группах и-МТ и л-МТ  $8,8$  и  $11,3$  ( $p<0,05$ ), WOMAC общий —  $42,9$  и  $56,2$  соответственно ( $p<0,05$ ). В двухлетнем исследовании A. Gobbi и соавт. [37] применение МТ обеспечило успешный контроль боли у пациентов с ОА КС — так, если исходно ее уровень составлял в среднем  $5,6$  см ВАШ, то через 12 мес. только  $1,3$ , а через 24 мес. —  $2,2$  см ВАШ.

Учитывая, что существенная часть случаев хронической неспецифической боли в спине (НБС) у лиц старших возрастных групп связана с ОА фасеточных суставов, следует упомянуть о доказательствах эффективности МТ при НБС. Так, недавно R. Andrade и соавт. [38] представили мета-анализ 6 РКИ, в которых оценивалось действие МТ при НБС. Хотя в целом расчеты показали спорный результат, суммарное снижение интенсивности боли варьировало от  $2,1$  до  $6,4$  см  $10$ -сантиметровой ВАШ.

Недавно были проведены исследования, в которых проводилось сравнение и-МТ и л-МТ при боли в нижней части спины. A. Lisi и соавт. [39] показали достоверно большее уменьшение выраженности функциональных нарушений в группе активного лечения ( $n=42$ ), в сравнении с плацебо: через 12 нед. индекс Освестри снизился в среднем с  $38$  до  $15$  и с  $35$  до  $27$  ( $p<0,05$ ). A. Elshawi и соавт. [40] сравнили результаты применения и-МТ и л-МТ у 50 больных хронической НБС. Динамика интенсивности боли оказалась достоверно выше в группе активной терапии — через 4 нед. на фоне лечения она снизилась в среднем с  $8,1$  до  $4,1$ , а в группе плацебо — с  $7,7$  до  $5,2$  см ВАШ.

Метод транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) хорошо известен при лечении неврологических заболеваний, в том числе при болезни Паркинсона [41, 42] и депрессии [43, 44]. Была проведена серия исследований, в которых изучалась эффективность ТМС при хронической боли различного генеза [45]. Недавно M. Ambriz-Tututi и соавт. [46] сравнили действие и-ТМС, л-ТМС (по 5 сеансов) и лечебной физкультуры (ЛФК) у 82 больных с рефрактерной к стандартному лечению хронической НБС. Через 4 нед. динамика боли оказалась существенно выше в группе и-ТМС, чем в группе л-ТМС. В открытой фазе исследования, через 36 нед., результаты применения и-ТМС оказались лучше, по сравнению с занятиями ЛФК.

### Российский опыт исследований эффективности магнитотерапии

В нашей стране был проведен ряд клинических исследований, демонстрирующих хороший терапевтический потенциал МТ при ОА [47–54]. Результаты основных исследований представлена в таблице. Согласно полученным данным, применение и-МТ (аппарат «АЛМАГ-01»), как в виде монотерапии, так и в комбинации с методами

немедикаментозного лечения (в частности, ЛФК) и фармакологическими средствами, такими как НПВП и медленнодействующие симптоматические средства (МДСС), обеспечивало существенное уменьшение боли, улучшение функции пораженных суставов и снижение потребности в использовании НПВП. При этом эффективность и-МТ достоверно превосходила действие л-МТ. Следует отметить успешное применение метода магнитофореза локальных форм НПВП и МДСС (хондроитин, глюкозамин).

Недавно было проведено многоцентровое слепое РКИ КОСМО, в ходе которого сравнивался результат использования и-МТ (аппарат «АЛМАГ+») и л-МТ (модифицированный аппарат «АЛМАГ+», внешне не отличающийся от обычного, но не индуцирующий магнитное поле) у 231 пациента с ОА КС, испытывающих умеренную или выраженную боль ( $\geq 40$  мм ВАШ) и нуждающихся в регулярном приеме НПВП. Через 2 нед. уменьшение выраженности боли оказалось достоверно выше в группе и-МТ, чем в группе плацебо: снижение ( $Me$  [25%; 75% перцентили]) ее средней интенсивности с 47 [27,8; 60] до 20 [10; 30] и с 40 [20; 57,5] до 20 [7,5; 40] соответственно ( $p < 0,001$ ). Также отмечалось достоверное снижение потребности в приеме НПВП: в группе 1 препарат был отменен или снижена его доза у 33,1% больных, в группе 2 – у 16,8% ( $p = 0,006$ ). Преимущество и-МТ, отмеченное в РКИ КОСМО, отчетливо проявилось в динамике индекса WOMAC [55] (рис.).

### Использование магнитотерапии при других заболеваниях и травмах скелетно-мышечной системы

МТ используется в составе комплексных программ реабилитации пациентов после травм и ортопедических операций для уменьшения боли, воспалительных явлений и способствует оптимизации процесса репарации костной ткани [56–60]. Имеются данные, что МТ может ускорять процессы восстановления после патологических переломов на фоне остеопороза и способствовать нормализации минеральной плотности костей [61–63]. Данные ряда клинических исследований свидетельствуют о целесообразности применения МТ для контроля боли и комплексной реабилитации при хронических иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит [64–66] и анкилозирующий спондилит [67, 68].

### Безопасность МТ

МТ считается достаточно безопасным методом – магнитные поля слабой или умеренной интенсивности не оказывают каких-либо негативных биологических эффектов [69, 70]. В цитированных выше работах, включая метаанализы серии РКИ, отмечается низкий риск нежелательных реакций (НР), соответствующий уровню плацебо [32–55]. Даже при многократном проведении ТМС у пациентов с неврологическими заболеваниями (обычно на курс назначают 20–30 процедур), при интенсивности

**Таблица. Российские исследования эффективности МТ при ОА**

| Исследования                       | n       | Аппарат МТ | Исследуемые группы                                                                                                                                                                                                                         | Срок    | Результат                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|---------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Основина И.П. и соавт., 2020 [47]  | 62      | АЛМАГ+     | Группа 1: и-МТ + местно гель ХС+ДМСО;<br>Группа 2: л-МТ* + гель ХС+ДМСО;<br>Группа 3: и-МТ                                                                                                                                                 | 15 дней | Уменьшение боли в покое: 52,2, 25,9 и 40,0%; боли при движении: 68,1, 34,5 и 19,1% (достоверное преимущество комбинированной терапии)                                                                                                     |
| Основина И.П. и соавт., 2019 [48]  | 65      | АЛМАГ+     | Группа 1: и-МТ + местно гель диклофенак;<br>Группа 2: л-МТ + гель диклофенак;<br>Группа 3: и-МТ                                                                                                                                            | 15 дней | Уменьшение боли при движении: 68, 35,9 и 19,1% (достоверно преимущество комбинированной терапии)                                                                                                                                          |
| Алексеева Н.В. и соавт., 2018 [49] | 30 и 53 | АЛМАГ+     | <i>Часть 1</i><br>Группа 1: местно гель нимесулид;<br>Группа 2: и-МТ + гель нимесулид;<br>Группа 3: и-МТ.<br><i>Часть 2</i><br>Группа 1: и-МТ + местно гель глюкозамина;<br>Группа 2: контроль;<br>Группа 3: л-МТ+ местно гель глюкозамина | 15 дней | <i>Часть 1.</i> Снижение индекса Лекена до 2,7, 3,8 и 4,5 (достоверно преимущество комбинированной терапии)<br><i>Часть 2.</i> Уменьшение боли при движении до 22,5, 51,3 и 52,7 мм ВАШ (достоверно преимущество комбинированной терапии) |
| Бодрова Р. и соавт., 2014 [50]     | 170     | АЛМАГ+     | Группа 1: и-МТ, Группа 2: л-МТ                                                                                                                                                                                                             | 21 день | Число больных с отсутствием или легкими нарушениями по МШФН: функция подвижности – 56,0 и 44,2% (достоверное преимущество и-МТ)                                                                                                           |
| Бяловский Ю.Ю. и соавт., 2018 [51] | 50      | АЛМАГ+     | Группа 1: и-МТ + НПВП;<br>Группа 2: НПВП                                                                                                                                                                                                   | 3 мес.  | Снижение боли через 2 нед. и 3 мес.: группа 1 – с 6,0 до 3,2 и 4,0, группа 2 – с 6,9 до 5,9 и 6,0 (достоверное преимущество МТ+НПВП)                                                                                                      |
| Бяловский Ю.Ю. и соавт., 2018 [52] | 102     | АЛМАГ-02   | Группа 1: и-МТ+ЛФК;<br>Группа 2: ЛФК + НПВП + НСАС                                                                                                                                                                                         | 30 дней | Динамика боли при движении: снижение с 75,1 до 32,5 и с 40,1 до 54,8 мм ВАШ (достоверное преимущество и-МТ+ЛФК)                                                                                                                           |
| Бяловский Ю.Ю. и соавт., 2017 [53] | 125     | АЛМАГ-01   | Группа 1: л-МТ + НПВП;<br>Группа 2: и-МТ на поясничную область;<br>Группа 3: и-МТ на воротниковую зону;<br>Группа 4: и-МТ на поясничную область + НПВП;<br>Группа 5: и-МТ на воротниковую зону + НПВП                                      | 3 мес.  | Максимальное уменьшение боли в группах 4 и 5 (комбинированная терапия) – на 46 и 44%, (достоверное отличие от группы 1)                                                                                                                   |
| Бяловский Ю.Ю. и соавт., 2012 [54] | 96      | АЛМАГ-01   | Группа 1: и-МТ+ЛФК;<br>Группа 2: л-МТ+ЛФК                                                                                                                                                                                                  | 15 дней | Динамика боли: группа 1 – с 62,3 до 30,6, группа 2 – с 68,7 до 41,3 (достоверное преимущество и-МТ)                                                                                                                                       |

**Примечание:** и-МТ – истинная магнитотерапия, л-МТ – ложная магнитотерапия (плацебо), ХС+ДМСО – хондроитин сульфат + диметилсульфоксид, МШФН – международная шкала функциональных нарушений, НСАС – неомыляемые соединения авокадо и сои.

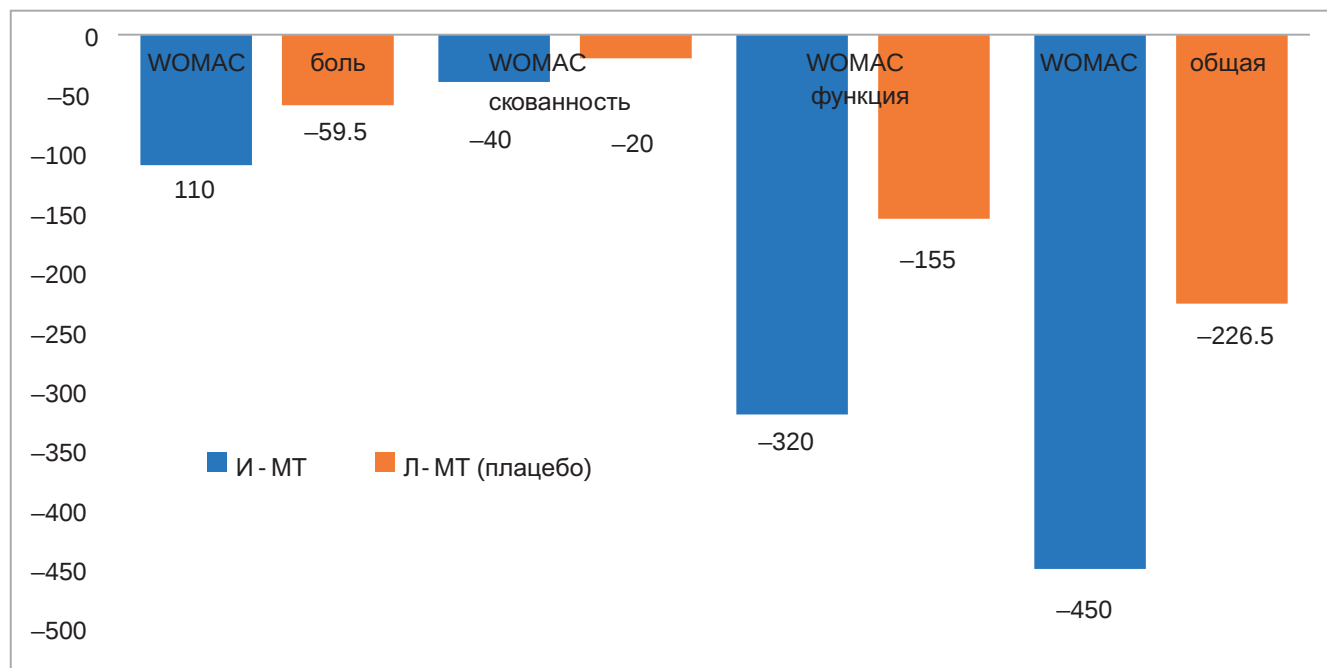


Рис. Динамика индекса WOMAC на фоне применения и-МТ и л-МТ у 231 пациента с ОА КС (РКИ КОСМО, адаптировано из статьи [55])

магнитного потока  $>0,5$  Тл, частота НР практически не отличается от частоты осложнений, наблюдаемых на фоне применения л-ТМС (плацебо) [41–44, 71].

Важно отметить, что при использовании МТ у пациентов не отмечается негативной динамики гемодинамических показателей. Напротив, применение этого физиотерапевтического метода у лиц с артериальной гипертензией приводит к нормализации артериального давления, что лежит в основе использования системной МТ для лечения гипертонической болезни [72–74].

Следует подчеркнуть, что в практике современной медицины имеется весьма наглядная «модель» результатов воздействия мощных магнитных полей на человеческий организм. Это огромный опыт проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая сегодня используется повсеместно как рутинный диагностический метод [75, 76]. Например, в США частота выполнения МРТ составляет 118,9 процедуры на 1000 человек в год (данные 2018 г.) [77]. При проведении МРТ, длительность которой составляет от 30 мин до 1,5 часов (в зависимости от объема и области исследования), используется магнитное поле с интенсивностью от 0,5 Тл; многие медицинские центры сегодня оснащены томографами, создающими магнитный поток с интенсивностью 1,5–3 Тл. Более того, в настоящее время для использования в медицинской практике одобрены аппараты МРТ, «мощность» которых достигает 7 Тл [78]. Разумеется, в ходе МРТ могут возникать потенциально опасные осложнения, связанными с *ошибочным* проведением этой процедуры лицам, в теле которых имеются металлические предметы (эндопротезы, зубные протезы, кардиостимуляторы, видеокапсулы, металлические осколки после ранений и др.), а также пациентам с фобиями, связанными с длительным нахождением в узком пространстве. Но собственно биологические эффекты, вызванные действием интенсивного магнитного потока — головокружение, тошнота, головная боль, кратковременная дезориентация, фотопсии, боли в мышцах и чувствительные нарушения — возникают

редко, обычно не вызывают значительного беспокойства пациентов и не требуют специального лечения. Правда, при использовании особо мощных МРТ (упомянутые выше 7 Тл) эти неприятные симптомы возникают достоверно чаще [75, 76, 78].

Хорошая переносимость и низкий риск серьезных нежелательных реакций, в т. ч. у лиц с серьезной коморбидной патологией, представляются одними из наиболее важных достоинств МТ. Более того, рациональное использование МТ у пациентов с ОА может позволить снизить потребность в обезболивающих препаратах (прежде всего НПВП), и тем самым значительно уменьшить опасность развития лекарственных осложнений.

### Заключение

Применение МТ в комплексном лечении и реабилитации ОА представляется хорошо обоснованным данными многочисленных фундаментальных исследований, показавших способность магнитного поля оказывать анальгетическое и противовоспалительное действие, стимулировать процессы клеточной пролиферации, а также метаболическую активность хондроцитов и остеоцитов. Имеются серьезные доказательства эффективности и безопасности МТ при ОА, полученные в ходе серии контролируемых клинических исследований, выполненных российскими и зарубежными учеными. Имеющиеся данные позволяют рекомендовать широкое использование МТ (различных модификаций этого метода) для лечения заболеваний суставов и включение МТ в национальные рекомендации по диагностике и лечению ОА.

### Основные положения по клиническому применению магнитотерапии при ОА:

1. Магнитотерапия представляет собой метод немедикаментозного терапевтического воздействия, благоприятный эффект которого связан со снижением активности

клеток «воспалительного ответа» и уменьшением возбудимости периферических и центральных отделов нервной системы под влиянием магнитного поля.

2. Существуют различные модификации магнитотерапии, позволяющие как воздействовать на отдельные области человеческого тела, в частности пораженные суставы (локальная магнитотерапия), так и оказывать системное действие, в т. ч. на структуры центральной нервной системы. Возможность использования широкого спектра модуляций и дифференцированной интенсивности магнитного поля, воздействия на различные области человеческого тела (в т. ч. комбинированного) позволяет создать персонализированную программу магнитотерапии в зависимости от особенностей клинической картины и наличия коморбидных заболеваний.

3. Эффективность и безопасность локальной магнитотерапии оценивались в ходе серии клинических исследований, в т. ч. двойных слепых плацебо контролируемых (в качестве плацебо применялась «ложная» магнитотерапия). Согласно полученным данным, применение магнитотерапии при ОА приводило к статистически значимому уменьшению боли в пораженных суставах, улучшению функциональной способности и качества жизни пациентов. Действие магнитотерапии достоверно превосходило результаты применения плацебо. При этом количество нежелательных реакций при проведении магнитотерапии не отличалось от числа осложнений, возникающих при использовании плацебо.

4. Имеются ограниченные данные о благоприятном влиянии транскраниальной магнитотерапии на выраженность хронической боли и психоэмоциональные нарушения (депрессию и тревожность).

5. В нашей стране имеется большой опыт применения магнитотерапии при ОА, в т. ч. приборов, создающих переменное импульсное бегущее магнитное поле. Ряд российских контролируемых и наблюдательных исследований подтверждает позитивное влияние магнитотерапии при этом заболевании — уменьшение боли, улучшение функции пораженных суставов, снижение потребности в анальгетиках (НПВП). При использовании данного метода не было зафиксировано неблагоприятных явлений, потребовавших специальной терапии или госпитализации пациентов.

6. На основании имеющихся в настоящее время российских и международных данных, свидетельствующих о хорошем анальгетическом потенциале и благоприятном профиле безопасности магнитотерапии при ОА, целесообразно включить магнитотерапию в клинические рекомендации по лечению этого заболевания.

7. Представляется целесообразным дальнейшее изучение терапевтических возможностей магнитотерапии при лечении ОА и других скелетно-мышечных заболеваний, в т. ч. проведение многоцентровых контролируемых и наблюдательных исследований при ОА суставов кистей, ревматоидном артрите, неспецифической боли в спине, анкилозирующем спондилоартрите и др., с использованием различных технических модификаций данной методики.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017:456. [Rheumatology. Clinical guidelines. Edited by Nasonov EL. Moscow: GEOTAR-Media; 2017:456. (In Russ.)].
2. Grässel S, Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. F1000Res. 2020;9 F1000FacultyRev-325. DOI: 10.12688/f1000research.22115.1
3. Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. Clin Exp Rheumatol. 2019;37 (Suppl 120):S3–S6.
4. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АВ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):15–21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AV, Krichevskaya OA. The incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation in the 2015–2016. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):15–21 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
5. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32–39. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(1):32–39 (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
6. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018;47(6):805–813. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016
7. Cleveland R, Nelson A, Callahan L. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: A review of the evidence. Clin Exp Rheumatol. 2019;37 Suppl 120(5):24–30.
8. Kolasiński 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;72(2):220–233. DOI: 10.1002/art.41142
9. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2019;27(11):1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
10. Bruyère 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;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
11. Chen AT, Shrestha S, Collins JE, et al. Estimating contextual effect in nonpharmacological therapies for pain in knee osteoarthritis: A systematic analytic review. Osteoarthritis Cartilage. 2020;28(9):1154–1169. DOI: 10.1016/j.joca.2020.05.007
12. Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):797–807. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212662
13. Абусева ГР, Ковлен ДВ, Пономаренко ГН, и др. Физические методы реабилитации пациентов с остеоартрозом: наукометрический анализ доказательных исследований. Травматология и ортопедия России. 2020;26(1):190–200. [Abuseva GR, Kovlen DV, Ponomarenko GN, et al. Physical methods of rehabilitation of patients with osteoarthritis: a scientometric analysis of evidence-based studies. Traumatology and Orthopedics of Russia. 2020;26(1):190–200 (In Russ.)]. DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-1-190-200
14. Ушаков АА. Практическая физиотерапия: руководство для врачей; М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013;688. [Ushakov AA. Practical Physiotherapy: A Guide for Physicians; Moscow: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013;688. (In Russ.)].
15. Waldorff EI, Zhang N, Ryaby JT. Pulsed electromagnetic field applications: A corporate perspective. J Orthop Translat. 2017;9:60–68. DOI: 10.1016/j.jot.2017.02.006

16. Murabayashi S. Application of magnetic field for biological response modification. *Biomed Mater Eng.* 2013;23(1–2):117–128. DOI: 10.3233/BME-120737
17. Albuquerque WW, Costa RM, Fernandes Tde S, Porto AL. Evidences of the static magnetic field influence on cellular systems. *Prog Biophys Mol Biol.* 2016;121(1):16–28. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2016.03.003
18. Zeni O, Simkó M, Scarfi MR, Mattsson MO. Cellular response to ELF-MF and heat: Evidence for a common involvement of heat shock proteins? *Front Public Health.* 2017;5:280. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00280
19. Ross CL, Harrison BS. The use of magnetic field for the reduction of inflammation: A review of the history and therapeutic results. *Altern Ther Health Med.* 2013;19(2):47–54.
20. Varani K, Vincenzi F, Ravani A, et al. Adenosine receptors as a biological pathway for the anti-inflammatory and beneficial effects of low frequency low energy pulsed electromagnetic fields. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:2740963. DOI: 10.1155/2017/2740963
21. Guerriero F, Ricevuti G. Extremely low frequency electromagnetic fields stimulation modulates autoimmunity and immune responses: A possible immuno-modulatory therapeutic effect in neurodegenerative diseases. *Review Neural Regen Res.* 2016;11(12):1888–1895. DOI: 10.4103/1673-5374.195277
22. Premi E, Benussi A, La Gatta A, et al. Modulation of long-term potentiation-like cortical plasticity in the healthy brain with low frequency-pulsed electromagnetic fields. *BMC Neurosci.* 2018;19(1):34. DOI: 10.1186/s12868-018-0434-z
23. Li Y, Yan X, Liu J, et al. Pulsed electromagnetic field enhances brain-derived neurotrophic factor expression through L-type voltage-gated calcium channel- and Erk-dependent signaling pathways in neonatal rat dorsal root ganglion neurons. *Neurochem Int.* 2014;75:96–104. DOI: 10.1016/j.neuint.2014.06.004
24. Gajda GB, Bly SH. Magnetic field reference levels for arbitrary periodic waveforms for prevention of peripheral nerve stimulation. *Health Phys.* 2017;112(6):501–511. DOI: 10.1097/HP.0000000000000663
25. Iwasa K, Reddi AH. Pulsed electromagnetic fields and tissue engineering of the joints. *Tissue Eng Part B Rev.* 2018;24(2):144–154. DOI: 10.1089/ten.TEB.2017.0294
26. Wang T, Xie W, Ye W, He C. Effects of electromagnetic fields on osteoarthritis. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109282. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109282
27. Massari L, Benazzo F, Falez F, et al. Biophysical stimulation of bone and cartilage: state of the art and future perspectives. *Int Orthop.* 2019;43(3):539–551. DOI: 10.1007/s00264-018-4274-3
28. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med.* 2015;58(4):208–213. DOI: 10.1016/j.rehab.2015.05.005
29. Neggers SF, Petrov PI, Mandija S, et al. Understanding the biophysical effects of transcranial magnetic stimulation on brain tissue: the bridge between brain stimulation and cognition. *Prog Brain Res.* 2015;222:229–259. DOI: 10.1016/bs.pbr.2015.06.015
30. van Belkum SM, Bosker FJ, Kortekaas R, Beersma DG, Schoevers RA. Treatment of depression with low-strength transcranial pulsed electromagnetic fields: A mechanistic point of view. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;71:137–143. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2016.07.006
31. Физиотерапия и курортология. Книга 1. Под ред. ВМ Боголюбова. М.: БИНОМ, 2008;408. [Physiotherapy and balneology. Vol. 1. Edited by Bogolyubov VM. Moscow: BINOM, 2008;408. (In Russ.)].
32. Li S, Yu B, Zhou D, et al. Electromagnetic fields for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD003523. DOI: 10.1002/14651858.CD003523.pub2
33. Wu Z, Ding X, Lei G, Zeng C, et al. Efficacy and safety of the pulsed electromagnetic field in osteoarthritis: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(12):e022879. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022879
34. Yang X., He H., Ye W., et al. Effects of pulsed electromagnetic field therapy on pain, stiffness, physical function, and quality of life in patients with osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Physical Therapy.* 2020;100(7):1118–1131. DOI: 10.1093/PTJ/PZAA054
35. Bagnato GL, Miceli G, Marino N, et al. Pulsed electromagnetic fields in knee osteoarthritis: A double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(4):755–762. DOI: 10.1093/rheumatology/kev426
36. Wuschech H, von Hehn U, Mikus E, Funk RH. Effects of PEMF on patients with osteoarthritis: Results of a prospective, placebo-controlled, double-blind study. *Bioelectromagnetics.* 2015;36(8):576–585. DOI: 10.1002/bem.21942
37. Gobbi A, Lad D, Petrera M, Karnatzikos G. Symptomatic early osteoarthritis of the knee treated with pulsed electromagnetic fields: Two-year follow-up. *Cartilage.* 2014;5(2):78–85. DOI: 10.1177/1947603513515904
38. Andrade R, Duarte H, Pereira R, et al. Pulsed electromagnetic field therapy effectiveness in low back pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Porto Biomed J.* 2016;1(5):156–163. DOI: 10.1016/j.pbj.2016.09.001
39. Lisi AJ, Scheinowitz M, Saporito R, Onorato A. A pulsed electromagnetic field therapy device for non-specific low back pain: A pilot randomized controlled trial. *Pain Ther.* 2019;8(1):133–140. DOI: 10.1007/s40122-019-0119-z
40. Elshawi A, Hamada H, Mosaad D, et al. Effect of pulsed electromagnetic field on nonspecific low back pain patients: A randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther.* 2019;23(3):244–249. DOI: 10.1016/j.bjpt.2018.08.004
41. Xie YJ, Gao Q, He CQ, Bian R. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on gait and freezing of gait in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020;101(1):130–140. DOI: 10.1016/j.apmr.2019.07.013
42. Li S, Jiao R, Zhou X, Chen S. Motor recovery and antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson disease: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(18):e19642. DOI: 10.1097/MD.00000000000019642
43. Liu C, Wang M, Liang X, Xue J, Zhang G. Efficacy and safety of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for poststroke depression: A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019;100(10):1964–1975. DOI: 10.1016/j.apmr.2019.03.012
44. Teng S, Guo Z, Peng H, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis. *Eur Psychiatry.* 2017;41:75–84. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.11.002
45. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;4(4):CD008208. DOI: 10.1002/14651858.CD008208.pub5
46. Ambriz-Tututi M, Alvarado-Reynoso B, Drucker-Colín R. Analgesic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic low back pain. *Bioelectromagnetics.* 2016;37(8):527–535. DOI: 10.1002/bem.22001
47. Основина ИП, Алексеева НВ, Герасименко МЮ. Трансдермальный магнитофорез хондропротектора при остеоартрите коленных суставов. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2020;97(1):42–50. [Osnovina IP, Alekseeva NV, Gerasimenko MYu. Chondroprotective transdermal magnetophoresis for osteoarthritis of the knee joints. Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. 2020;97(1):42–50. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/kurort2020970142
48. Основина ИП, Алексеева НВ, Иванов АВ, Секирин АВ. Оценка эффективности применения магнитофореза трансдермальной формы диклофенака у пациентов с остеоартритом коленного сустава. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2019;96(5):36–43. [Osnovina IP,

- Alekseeva NV, Ivanov AV, Sekirin AB. Evaluation of the effectiveness of the use of magnetophoresis of the transdermal form of diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee joint. Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. 2019;96(5):36–43. (In Russ.). DOI: 10.17116/kurort201996045136
49. Алексеева НВ, Основина ИП, Владимирцева ЕЛ, Иванов АВ. Обоснование возможности применения магнитофореза при патологии суставов. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2018;95(3):49–56. [Alekseeva NV, Osnovina IP, Vladimirceva EL, Ivanov AV. Substantiation of the possibility of using magnetophoresis in joint pathology. Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. 2018;95(3):49–56. (In Russ.). DOI: 10.17116/kurort201895349]
  50. Бодрова Р, Бяловский ЮЮ, Иванов АВ, Ларинский НЕ. Экономическая целесообразность включения магнитотерапии в комплексное лечение остеоартрита. Врач. 2014;4:59–63. [Bodrova R, Byalovskij YuYu, Ivanov AV, Larinskij NE. Economic feasibility of including magnetotherapy in the complex treatment of osteoarthritis. Vrach (The Doctor). 2014;4:59–63. (In Russ.).]
  51. Бяловский ЮЮ, Иванов АВ, Ларинский НЕ, Секирин АБ. Локальная импульсная магнитотерапия аппаратом «АЛМАГ+» в комплексном лечении больных остеоартрозом. Врач. 2018;29(12):3–5. [Byalovskij YuYu, Ivanov AV, Larinskij NE, Sekirin AB. Local impulse magnetic therapy with the “ALMAG +” apparatus in the complex treatment of patients with osteoarthritis. Vrach (The Doctor). 2018;29(12):3–5. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2018-12-19]
  52. Бяловский ЮЮ, Секирин АБ, Смирнова СН. Эффективность низкочастотной магнитотерапии «бегущим» магнитным полем в комплексном лечении коксартроза. Врач. 2018;29(3):75–79. [Byalovskij YuYu, Sekirin AB, Smirnova SN. The effectiveness of low-frequency magnetic therapy with a running magnetic field in the complex treatment of coxarthrosis. Vrach (The Doctor). 2018;29(3):75–79. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2018-03-19]
  53. Бяловский ЮЮ, Иванов АВ, Булатецкий СВ. Оптимизация терапии гонартроза путем управления адаптационными возможностями организма. Врач. 2017;12:63–66. [Byalovskij YuYu, Ivanov AV, Bulateckij SV. Optimization of gonarthrosis therapy by managing the adaptive capabilities of the body. Vrach (The Doctor). 2017;12:63–66. (In Russ.).]
  54. Бяловский ЮЮ, Ларинский НЕ, Иванов АВ. Применение низкочастотного бегущего магнитного поля в лечении остеоартроза коленных суставов. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2012;3:16–18. [Byalovskij YuYu, Larinskij NE, Ivanov AV. Application of a low-frequency running magnetic field in the treatment of osteoarthritis of the knee joints. Russian Journal of the Physical Therapy, Balneology and Rehabilitation. 2012;3:16–18 (In Russ.).]
  55. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Сухарева МЛ, и др. Оценка эффективности и безопасности магнитотерапии при остеоартрите. Результаты многоцентрового слепого плацебоконтролируемого исследования КОСМО (Клиническая Оценка Современной Магнитотерапии при Остеоартрите). Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):55–61. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Suhareva ML, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of magnetotherapy in osteoarthritis. Results of the multicenter, blind, placebo-controlled study COSMO (Clinical Evaluation of Modern Magnetic Therapy for Osteoarthritis). Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):55–61 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2020-55-61]
  56. Кончугова ТВ, Кульчицкая ДБ, Иванов АВ. Эффективность методов магнитотерапии в лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями суставов с позиции доказательной медицины. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019;96(4):63–68. [Konchugova TV, Kul'chickaya DB, Ivanov AV. The effectiveness of magnetic therapy methods in the treatment and rehabilitation of patients with joint diseases from the standpoint of evidence-based medicine. Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. 2019;96(4):63–68 (In Russ.). DOI: 10.17116/kurort2019960463]
  57. Moretti B, Notarnicola A, Moretti L, et al. I-ONE therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a prospective, randomized and controlled study. BMC Musculoskelet Disord. 2012;13:88. DOI: 10.1186/1471-2474-13-88
  58. Krastanova MS, Ilieva EM, Vacheva DE. Rehabilitation of patients with hip joint arthroplasty (late post-surgery period – hospital rehabilitation). Folia Med (Plovdiv). 2017;59(2):217–221. DOI: 10.1515/folemed-2017-0016
  59. Mohajerani H, Tabeie F, Vossoughi F, Jafari E, Assadi M. Effect of pulsed electromagnetic field on mandibular fracture healing: A randomized control trial, (RCT). J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2019;120(5):390–396. doi: 10.1016/j.jormas.2019.02.022
  60. Phillips M, Baumhauer J, Sprague S, Zoltan J. Use of combined magnetic field treatment for fracture nonunion. J Long Term Eff Med Implants. 2016;26(3):277–284. DOI: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2016016818
  61. Wang T, Yang L, Jiang J, et al. Pulsed electromagnetic fields: promising treatment for osteoporosis. Osteoporos Int. 2019;30(2):267–276. DOI: 10.1007/s00198-018-04822-6
  62. Pagani S, Veronesi F, Aldini NN, Fini M. Complex regional pain syndrome type I, a debilitating and poorly understood syndrome. Possible role for pulsed electromagnetic fields: A narrative review. Pain Physician. 2017;20(6):E807–E822.
  63. Elsis HF, Mousa GS, ELdesoky MT. Electromagnetic field versus circuit weight training on bone mineral density in elderly women. Clin Interv Aging. 2015;10:539–547. DOI: 10.2147/CIA.S78485
  64. Zwolińska J, Gašior M, Śniezek E, Kwolek A. The use of magnetic fields in treatment of patients with rheumatoid arthritis. Review of the literature. Reumatologia. 2016;54(4):201–206. DOI: 10.5114/reum.2016.62475
  65. Shupak NM, McKay JC, Nielson WR, et al. Exposure to a specific pulsed low-frequency magnetic field: A double-blind placebo-controlled study of effects on pain ratings in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. Pain Res Manag. 2006;11(2):85–90. DOI: 10.1155/2006/842162
  66. Macfarlane GJ, Paudyal P, Doherty M, et al. A systematic review of evidence for the effectiveness of practitioner-based complementary and alternative therapies in the management of rheumatic diseases: Rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012;51(9):1707–1713. DOI: 10.1093/rheumatology/kes133
  67. Turan Y, Bayraktar K, Kahvecioglu F, et al. Is magnetotherapy applied to bilateral hips effective in ankylosing spondylitis patients? A randomized, double-blind, controlled study. Rheumatol Int. 2014;34(3):357–365. DOI: 10.1007/s00296-013-2941-7
  68. Черкашина ИВ, Ненасева НВ, Волчок АВ. Влияние хрономангнитотерапии на показатели качества жизни пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата на санаторно-курортном этапе реабилитации. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016;2:13–16. [Cherkashina IV, Nenasheva NV, Volchok AV. The influence of chronomagnetotherapy on the indicators of the quality of life of patients with diseases of the musculoskeletal system at the sanatorium-resort stage of rehabilitation. Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy, 2016;2:13–16 (In Russ.). DOI: 10.17116/kurort2016213-16]
  69. Основина ИП, Алексеева НВ. Методические подходы к назначению магнитотерапии у лиц пожилого возраста. Врач. 2018;29(6):55–59. [Osnovina IP, Alekseeva NV. Methodical approaches to the appointment of magnetotherapy in the elderly. Vrach (The Doctor). 2018;29(6):55–59 (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2018-06-12]
  70. Formica D, Silvestri S. Biological effects of exposure to magnetic resonance imaging: An overview. Biomed Eng Online. 2004;3:11. DOI: 10.1186/1475-925X-3-11
  71. Sakai K, Yasufuku Y, Kamo T, Ota E, Momosaki R. Repetitive peripheral magnetic stimulation for impairment and disability

- in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;11(11):CD011968. DOI: 10.1002/14651858.CD011968.pub3
72. Nishimura T, Tada H, Guo X, et al. A 1-μT extremely low-frequency electromagnetic field vs. sham control for mild-to-moderate hypertension: A double-blind, randomized study. *Hypertens Res*. 2011;34(3):372–377. DOI: 10.1038/hr.2010.246
  73. Абрамович СГ, Куликов АГ, Долбилкин АЮ. Общая магнитотерапия при артериальной гипертензии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2014;5:50–55. [Abramovich SG, Kulikov AG, Dolbilkin AYU. General magnetotherapy for arterial hypertension. *Russian Journal of the Physical Therapy, Balneology and Rehabilitation*. 2014;5:50–55 (In Russ.)].
  74. Бяловский ЮЮ, Кедрова ЛЛ. Магнитотерапия аппаратом «ПОЛИМАГ-01» в комплексной лечении артериальной гипертензии. *Здравоохранение*. 2008;1:171–174. [Byalovskij YuYu, Kedrova LL. Magnetic therapy by the device “POLIMAG-01” in the complex treatment of arterial hypertension. *Healthcare*. 2008;1:171–174 (In Russ.)].
  75. Sammet S. Magnetic resonance safety. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(3):444–451. DOI: 10.1007/s00261-016-0680-4
  76. Kim SJ, Kim KA. Safety issues and updates under MR environments. *Eur J Radiol*. 2017;89:7–13. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.01.010
  77. [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/magnetic-resonance-imaging-mri-exams/indicator/english\\_1d89353f-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/magnetic-resonance-imaging-mri-exams/indicator/english_1d89353f-en)
  78. Hoff MN, McKinney A 4th, Shellock FG, et al. Safety considerations of 7-T MRI in clinical practice. *Radiology*. 2019;292(3):509–518. DOI: 10.1148/radiol.2019182742

**Каратеев А.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>  
**Лиля А.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
**Верткин А.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>  
**Алексеева Л.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>  
**Герасименко М.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1741-7246>  
**Арьков В.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2109-7510>  
**Смирнова С.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4754-9784>  
**Сухарева М.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3871-0273>  
**Цыкунов М.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0994-8602>

# Эффективность ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаба при артериите Такаясу с недостаточным ответом на предшествующее лечение глюкокортикоидами, метотрексатом, циклофосфаном, флударабином (Клиническое наблюдение)

В.Н. Антипова<sup>1</sup>, Л.В. Солодовникова<sup>2</sup>, Т.В. Бекетова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» 430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, 68  
<sup>2</sup>ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница» 430013, Российская Федерация, Республика Мордовия, Саранск, ул. Победы, 14/5, корп. 1  
<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А

<sup>1</sup>National Research Ogarev Moldova State University 430005, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk, Bolshhevistskaya str., 68  
<sup>2</sup>Mordovia Republican Central Clinical Hospital 430013, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk, Pobedy str., 14/5, building 1  
<sup>3</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Т.В. Бекетова, [tvbek@rambler.ru](mailto:tvbek@rambler.ru)

Contacts: Tatiana Beketova, [tvbek@rambler.ru](mailto:tvbek@rambler.ru)

Поступила 18.03.2020  
 Принята 13.11.2020

Прогресс в ревматологии, прежде всего, связан с внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые демонстрируют преимущества перед стандартными методами лечения в отношении как эффективности, так и безопасности. При артериите Такаясу вопросы применения ГИБП не разработаны. Среди перспективных направлений лечения рефрактерного артериита Такаясу рассматривают ингибирование интерлейкина (ИЛ)-6. Представлен собственный опыт эффективного применения тоцилизумаба (гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ-6 рецептору) у пациентки 27 лет с артериитом Такаясу, резистентным к лечению глюкокортикоидами и цитостатиками (циклофосфан, метотрексат), неполным эффектом альтернативной терапии флударабином, непереносимостью циклофосфана и осложнениями лечения глюкокортикоидами. В результате лечения тоцилизумабом (600 мг внутривенно каждые 4 недели в течение 24-х месяцев) достигнута стойкая ремиссия артериита Такаясу, подтвержденная результатами позитронной эмиссионной томографии, и минимизирована доза глюкокортикоидов. Применение ГИБП, действие которых направлено на ингибирование ИЛ-6, можно рассматривать как перспективную инновационную стратегию лечения артериита Такаясу, в первую очередь при неэффективности стандартной терапии или ее плохой переносимости.

**Ключевые слова:** артериит Такаясу, генно-инженерные биологические препараты, интерлейкин-6, тоцилизумаб

**Для цитирования:** Антипова ВН, Солодовникова ЛВ, Бекетова ТВ. Эффективность ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаба при артериите Такаясу с недостаточным ответом на предшествующее лечение глюкокортикоидами, метотрексатом, циклофосфаном, флударабином (Клиническое наблюдение). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):743–746.

## THE EFFICACY OF INTERLEUKIN-6 INHIBITOR TOCILIZUMAB FOR TAKAYASU'S ARTERITIS, AFTER INSUFFICIENT RESPONSE TO PREVIOUS TREATMENT WITH GLUCOCORTICOID, METHOTREXATE, CYCLOPHOSPHAMIDE, FLUDARABINE. (A CASE REPORT)

Valentina N. Antipova<sup>1</sup>, Larisa V. Solodovnikova<sup>2</sup>, Tatiana V. Beketova<sup>3</sup>

Thanks to progress in understanding of Takayasu's arteritis pathogenesis, the role of biological therapies is expanding, especially in refractory diseases. Robust data are still lacking to draw conclusions concerning the use of interleukin (IL)-6 inhibitors in Takayasu's arteritis. The article presents own experience of the use of tocilizumab (TCZ) for Takayasu's arteritis after insufficient response to previous treatment with glucocorticoids, methotrexate, cyclophosphamide, fludarabine and intolerance of cyclophosphamide, glucocorticoids. As result of TCZ treatment (600 mg IV every 4 weeks for 24 months), a stable Takayasu's arteritis remission was achieved and confirmed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography.

The inhibition of IL-6 can be considered as a promising innovative strategy for the treatment of Takayasu's arteritis, primarily with insufficient response, intolerance or contraindications to standard therapy.

**Keywords:** Takayasu's arteritis, biologics, interleukin-6, tocilizumab

**For citation:** Antipova VN, Solodovnikova LV, Beketova TV. The efficacy of interleukin-6 inhibitor tocilizumab for Takayasu's arteritis, after insufficient response to previous treatment with glucocorticoids, methotrexate, cyclophosphamide, fludarabine. (A case report). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):743–746 (in Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-743-746

В отличие от ревматоидного артрита, арсенал лечения которого в последние годы представлен различными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), направленными на широкий спектр мишеней, при системных васкулитах сделаны лишь

первые шаги по внедрению ГИБП. В настоящее время перечень зарегистрированных показаний при системных васкулитах ограничен анти-В-клеточным препаратом ритуксимабом при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите, ингибитором

интерлейкина (ИЛ)-5 меполизумабом при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом и ингибитором рецепторов ИЛ-6 тоцилизумабом (ТЦЗ) при гигантоклеточном артериите. При артериите Такаясу (АТ) рандомизированные клинические исследования (РКИ) ГИБП немногочисленны [1, 2], поэтому может быть интересен клинический опыт применения ТЦЗ в случаях с неэффективностью стандартных схем лечения глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками.

Представляем собственное наблюдение успешного применения ТЦЗ при рефрактерном АТ.

### Клиническое наблюдение

Пациентка 27 лет, перенесшая в анамнезе склеропластику по поводу миопии II степени, с августа 2014 г. отметила боли в правой половине шеи (каротидиния), общую слабость, головные боли. Через месяц присоединилась шейная лимфаденопатия, повысилась температура тела до 37,8 °С. Проводилось антибактериальное лечение без эффекта, сохранялись боли в правой половине шеи, субфебрилитет, наблюдалось стойкое повышение СОЭ (65–90 мм/ч). К началу 2015 г. отметила снижение массы тела на 15–17 кг, в дальнейшем прогрессировали двусторонние боли в шее, лихорадка до 39 °С, СОЭ — 80 мм/ч. При выполнении по месту жительства ультразвукового исследования щитовидной железы впервые выявлены стенозы брахиоцефальных артерий справа. В марте 2015 г. диагностирован АТ с поражением брахиоцефальных артерий (стеноз правой общей сонной артерии (ОСА) — до 40%, наружной сонной артерии (НСА) — до 70%). Присутствовала высокая лабораторная воспалительная активность (СОЭ — 50 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) — 120 мг/л). Назначен преднизолон 20 мг в сутки без существенного эффекта. Вскоре доза преднизолона была повышена до 80 мг в сутки, присоединен метотрексат (МТ) 15 мг в неделю. Самочувствие пациентки значительно улучшилось, доза преднизолона была снижена до 10 мг в сутки на фоне увеличения дозы МТ до 20 мг в неделю. В сентябре 2015 г. возобновилась лихорадка, боли в шее, головная боль, отмечались лабораторные признаки воспалительной активности (СОЭ — 35 мм/ч, СРБ — 56 мг/л). Диагностирован рецидив АТ. С сентября 2015 г. наблюдается в ФГБНУ «НИИР им В.А. Насоновой». При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) брахиоцефальных артерий выявлены стенозы ветвей правой сонной артерии (ОСА — 35%, НСА — 50%) и правой подключичной артерии (35%). Поскольку требовалась эскалация индукционной терапии, был назначен циклофосфан (ЦФ) внутривенно (в/в) 1000 мг, доза преднизолона повышена до 30 мг в сутки. После проведения 4 инфузий ЦФ с интервалом 2–3 недели (суммарно 4 г) по-прежнему сохранялось повышение лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ — 53–40 мм/ч, СРБ — 63 мг/л). Наблюдалась плохая переносимость лечения (тошнота, рвота, повышение артериального давления (АД) до 160–230/110–120 мм рт. ст.). В 2016 г. персистировали клинические проявления АТ, доза преднизолона варьировала от 30 до 16,25 мг в сутки. В июне 2016 г. к преднизолону (22,5 мг в сутки) вновь присоединен МТ (15 мг в неделю). При обследовании в августе 2016 г. по данным УЗДГ отмечено прогрессирование поражения брахиоцефальных артерий (стенозы ОСА справа — до 40%, слева — до 50%, НСА справа — до 40%, правой подключичной артерии — до 35%, плечевого ствол — до

25%), выявлено повышение уровня СРБ (86,7 мг/л) и ИЛ-6 (48,8 пг/мл). Выраженный медикаментозный синдром Иценко — Кушинга (лунообразное лицо, угревая сыпь на лице и спине, стрии на бедрах и животе, артериальная гипертензия, катаракта, глаукома) существенно ограничивал возможности применения ГК. В сентябре 2016 г. сохранялась лихорадка до 38,3 °С, правосторонняя каротидиния. При обследовании: гемоглобин (Hb) — 113 г/л, лейкоциты —  $12,6 \times 10^9$ /л; миелоциты — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 2%, тромбоциты —  $378 \times 10^9$ /л, СОЭ — 50 мм/час, СРБ — 93,9 мг/л. В НМИЦ ССХ им. А.П. Бакулева выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), получены свидетельства наличия воспалительных изменений низкой и умеренной интенсивности в грудном отделе аорты, брахиоцефальном стволе и начальных отделах левой общей сонной артерии. В качестве альтернативной стратегии лечения назначен флударабин (70 мг в сутки в течение 5 дней, всего 6 курсов с интервалом 4 недели). Уже на 3-и сутки после начала лечения флударабином нормализовалась температура тела и купировались боли в области шеи, через неделю отмечена нормализация уровня СРБ (3,5 мг/л) и снижение СОЭ (27 мм/час). В декабре 2016 г. по данным ПЭТ зафиксирована положительная динамика: присутствовал локальный воспалительный процесс низкой активности в дуге аорты, но других очагов гиперфиксации радиофармпрепарата не выявлено.

В мае 2017 г. по месту жительства присоединен ТЦЗ в/в 600 мг с интервалом в 4 недели на фоне снижения дозы преднизолона до 5 мг в сутки. В результате лечения ТЦЗ достигнута стойкая ремиссия АТ, СРБ варьирует в пределах от 0,07 до 4,6 мг/л, СОЭ — от 2 до 26 мм/ч. Отмечались преходящие эпизоды умеренной анемии (Hb — 106–108 г/л), лейкопении ( $2,6\text{--}4 \times 10^9$ /л), тромбоцитопении ( $120\text{--}157 \times 10^9$ /л). В апреле 2019 г. при УЗДГ брахиоцефальных артерий: признаки стенозов ОСА справа — до 35–40%, слева — до 40–45% и устья НСА справа — до 40–50%. В июне 2019 г., через 24 месяца после начала лечения ТЦЗ, при ПЭТ убедительных данных о наличии воспалительных изменений в стенках магистральных сосудов не получено.

Таким образом, у пациентки с АТ, резистентным к терапии ГК, цитостатиками (МТ, ЦФ) и неполным эффектом альтернативной терапии флударабином, непереносимостью ЦФ и осложнениями лечения ГК, в результате присоединения ТЦЗ достигнута стойкая ремиссия заболевания, подтвержденная результатами ПЭТ, и уменьшена доза ГК.

### Обсуждение

АТ представляет собой артериит, часто гранулематозный, с преимущественным поражением аорты и/или ее главных ветвей, который, как правило, развивается у пациентов моложе 50 лет. Клинические проявления АТ обусловлены ишемией органов, расположенных в бассейне кровоснабжения стенозированных крупных артерий и аорты, а также системной воспалительной реакцией [3, 4]. Патогенез АТ остается неясным, повреждение сосудов, прежде всего, обусловлено эффектами активированных Т-клеток, естественных киллеров,  $\gamma/\delta$  Т-клеток, макрофагов и связанными с ними цитокинов [5, 6]. Показано, что уровень сывороточного ИЛ-6 повышен в активную стадию АТ и коррелирует с уровнем СРБ и СОЭ [7–10].

Основу стандартной схемы лечения АТ составляют ГК [3, 11, 12], однако более чем у половины пациентов не удается достичь стойкой ремиссии на фоне монотерапии ГК, в связи с чем дополнительно назначают цитостатики (МТ, азатиоприн, ЦФ) [3, 11]. При рефрактерном течении АТ, как и при других системных васкулитах, используют альтернативную терапию различными иммуносупрессантами [3, 12]. Имеется опыт применения пуринового нуклеозида флударабина при рефрактерном гранулематозе с полиангиитом [13], которому также свойственна гранулематозная воспалительная реакция.

При снижении дозы ГК у 22–72% больных АТ, по данным разных авторов, развиваются рецидивы [3, 6, 13]. Кроме того, применение ГК закономерно повышает риск инфекционных осложнений и приводит к развитию артериальной гипертензии, остеопороза, катаракты и других неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР), что было ярко выражено у представленной нами пациентки. В предварительных исследованиях получены данные, свидетельствующие об эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), включая инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб, и ТЦЗ, а также абатацепта, избирательно блокирующего костимуляцию Т-клеток, у больных АТ, рефрактерных к другим иммуносупрессивным методам терапии или имеющих к ним противопоказания [1, 2, 16–23].

В РКИ III фазы изучались безопасность и эффективность ТЦЗ при рефрактерном АТ [1]. В группы ТЦЗ и плацебо были включены по 18 больных АТ со средней длительностью заболевания 3,3 и 2,9 года соответственно. ТЦЗ назначали еженедельно подкожно в дозе 162 мг. Средняя доза преднизолона составляла 0,52–0,57 мг/кг в сутки, через месяц его дозу снижали. В результате рецидивы были диагностированы у 44,4% больных, получавших ТЦЗ, и у 61,1% — в группе плацебо. Скорость развития рецидива достоверно не различалась, но при назначении плацебо рецидивы протекали тяжелее. Безрецидивная выживаемость через 6 месяцев лечения ТЦЗ была выше, чем в группе плацебо (50,6 и 22,9% соответственно), но различия не достигли статистической значимости ( $p=0,059$ ). Согласно данным предварительных исследований, преимущественно включавших рефрактерное заболевание, в результате лечения ТЦЗ ремиссия или улучшение наблюдаются у 85% больных АТ [11, 12, 15, 18, 20, 22, 23]. При сравнении результатов применения ТЦЗ и ингибиторов ФНО- $\alpha$  при рефрактерном АТ, частота достижения полной или частичной ремиссии через 3 месяца составила соответственно 90 и 81%, через 12 месяцев — 77 и 100% [14]. Уровни СРБ и суточная доза преднизолона через 12 месяцев, как правило, были ниже у пациентов, получавших ТЦЗ. Частота сосудистых осложнений (7 и 13%

соответственно) и оперативных вмешательств на сосудах (7 и 11% соответственно) при использовании ТЦЗ также была ниже, но эти различия не достигали статистической значимости ( $p=0,05$ ), трехлетняя безрецидивная выживаемость существенно не различалась и составляла соответственно 85,7 и 91% ( $p=0,81$ ). Интересно, что, по данным С. Salvarani и соавт. [24], ТЦЗ был эффективен у пациентки с АТ, ранее не ответившей на лечение двумя ингибиторами ФНО- $\alpha$  (инфликсимабом и адалимумабом). При ретроспективном сравнении результатов применения у больных АТ различных ГИБП [25], частота продолжения терапии в течение 24 месяцев была наиболее высока при назначении голимумаба (71%), за ним следовали инфликсимаб (69%), адалимумаб (56%), абатацепт (50%) и ТЦЗ (41%). Для анакинры и ритуксимаба она была равна 0. Таким образом, ингибиторы ФНО- $\alpha$  (голимумаб, инфликсимаб, адалимумаб) обеспечивали большую частоту продолжения терапии по сравнению с ТЦЗ (67 и 41% соответственно,  $p=0,028$ ). Наиболее частой причиной прекращения лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  и ТЦЗ была их неэффективность (17 и 41% соответственно), реже — неблагоприятных реакций (НР) (13 и 12% соответственно). Важным аргументом для дальнейшего изучения возможностей применения ТЦЗ при АТ является его относительно удовлетворительный профиль безопасности. По данным РКИ серьезные НЛР отмечены у 5,5% больных в группе ТЦЗ и у 11,1% — в группе плацебо [1]. В других исследованиях, НЛР на фоне лечения ТЦЗ отмечаются примерно у 30% больных АТ, в том числе у каждого второго — серьезные НЛР, прежде всего инфекции [14, 18, 20, 23, 26–28]. Вместе с тем случаи туберкулеза у больных АТ, получавших ТЦЗ, не описаны, как и летальные исходы. Частота нейтропении не превышает 5%, тромбоцитопения и умеренное повышение уровней трансаминаз встречаются в единичных случаях.

Таким образом, применение ингибиторов ИЛ-6 можно рассматривать как перспективную инновационную стратегию лечения АТ, в первую очередь при рефрактерном течении или непереносимости ГК и цитостатиков.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Работа выполнена в рамках научной темы рег. № НИОКТР АААА-А19-119021190148-3.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka E, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):348–354. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211878
2. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carrette S, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):846–853. DOI: 10.1002/art.40037
3. Águeda AF, Monti S, Luqmani RA, Buttgerit F, Cid MC, Dasgupta B, et al. Management of Takayasu arteritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis. *RMD Open*. 2019;5(2):e001020. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001020
4. Покровский АВ, Зотиков АЕ, Юдин ВИ. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу). М.: ИРСИСЪ; 2002. [Pokrovskii AV, Zotikov AE, Yudin VI. Nespetsificheskii aortoarteriit (bolezni' Takayasu) [Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease)]. Moscow: IRSIS; 2002 (In Russian)].

5. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: A 2011 update. *Autoimmun Rev.* 2011;11(1):61–67. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.08.001
6. Elefante E, Bond M, Monti S, Lepri G, Cavallaro E, Felicetti M, et al. One year in review 2018: Systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 111(2):12–32.
7. Arraes AED, de Souza AWS, Mariz HA, Silva NP, Torres ICG, Pinto PNV, et al. <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and serum cytokines and matrix metalloproteinases in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Rev Bras Reumatol.* 2015; S0482–5004(15)00093–5. DOI: 10.1016/j.rbr.2015.03.009
8. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology.* 2006;45(5):545–548. DOI: 10.1093/rheumatology/kei266
9. Kong X, Sun Y, Ma L, Chen H, Wei L, Wu W, et al. The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3 Suppl 97):S21–27.
10. Alibaz-Oner F, Yentür SP, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):32–35.
11. Hoffman GS. Treatment of resistant Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995;21(1):73–80.
12. Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, Harigai M, Maejima Y, Ashikaga T, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol.* 2017;69(5):774–778. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.07.009
13. Городецкий ВР, Васильев ВИ, Седышев СХ, Огородникова МД, Божьева ЛА, Насонов ЕЛ. Первый опыт использования флударабина в лечении пациента с рефрактерным течением гранулематоза Вегенера. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(2):76–80. [Gorodetsky VR, Vasilyev VI, Sedyshev SK, Ogorodnikova MD, Bozh'eva LA, Nasonov EL. Pervyy opyt ispol'zovaniya fludarabina v lechenii pacienta s refrakternym techeniem granulomatosa Vegenera [The first experience with fludarabine used to treat a patient with refractory Wegener's granulomatosis] *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(2):76–80. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1277
14. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al. Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: Multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation.* 2015;132(18):1693–1700. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321
15. Goel R, Danda D, Kumar S, Joseph G. Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 'difficult-to-treat' cases of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(6):754–761. DOI: 10.1111/1756-185X.12220
16. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: Long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1567–1569. DOI: 10.1136/ard.2008.093260
17. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, et al. Anti TNF-alpha in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;11(9):678–684. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.025
18. Tombetti E, Baldissera E, Franchini S, Motta F, Aiello P, Cavalli G, et al. THU0209 Efficacy of anti-TNF therapy in 15 patients with refractory takayasu's arteritis: Long term unicentric follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2013;71:226.
19. Park EH, Lee EY, Lee YJ, Ha YJ, Wan-Hee Y, Choi BY, et al. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy in patients with Takayasu arteritis with low dose of glucocorticoids: a prospective single-arm study. *Rheumatol Int.* 2018;38(12):2233–2242. DOI: 10.1007/s00296-018-4159-1
20. Zhou J, Chen Z, Li J, Yang Y, Zhao J, Chen H, et al. The efficacy of tocilizumab for the treatment of Chinese Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 103(1):171–175.
21. Новиков ПИ, Смитиенко ИО, Соколова МВ, Моисеев СВ. Цертолизумаба пэггол в лечении артериита Такаюсу: первый опыт и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(3):333–338. [Novikov PI, Smitienko IO, Sokolova MV, Moiseev SV. Certolizumaba pjegol v lechenii arteriita Takajasu: pervyy opyt i perspektivy [Certolizumab pegol in the treatment of Takayasu arteritis: the first experience and prospects]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):333–338 (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-333-338
22. Cañas C, Cañas F, Izquierdo J, Echeverri AF, Mejía M, Bonilla-Abadía F, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) in Colombian patients with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(3):125–129. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000098
23. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаюсу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(5):536–548. [Beketova TV, Nasonov EL. Innovacionnye metody lechenija arteriita Takajasu: v fokuse ingibitory interlejkina 6. Sobstvennyj opyt primenenija tocilizumaba i obzor literatury [Innovative treatments for Takayasu's arteritis: a focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):536–548. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
24. Salvarani C, Magnani L, Catanoso MG, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Rescue treatment with tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF-α blockers. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(Suppl 70):S90–93.
25. Campochiaro C, Tomelleri A, Sartorelli S, Cavalli G, De Luca G, Baldissera E, et al. Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3):509–514. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.01.005
26. De Kruif M, van Gorp E, Bel E, Gerlag DM, Kunst PW. Streptococcal lung abscesses from a dental focus following tocilizumab: A case report. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(6):951–953.
27. Xenitidis T, Horger M, Zeh G, Kanz L, Henes JC. Sustained inflammation of the aortic wall despite tocilizumab treatment in two cases of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(9):1729–1731. DOI: 10.1093/rheumatology/ket107
28. Youngstein T, Peters J, Hamdulay S, Mewar D, Price-Forbes A, Lloyd M, et al. Serial analysis of clinical and imaging indices reveals prolonged efficacy of TNF-alpha and IL-6 receptor targeted therapies in refractory Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3 Suppl 82):S11–18.

Антипова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1559-4721>

Солодовникова Л. В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2786-7267>

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

## Список основных мероприятий, запланированных АРР на 2021 год

| Мероприятие                                                                                                                                                                       | Место проведения | Даты проведения     | Комментарии<br>Место проведения                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Профессорский форум.<br>Проблемы последилового профессионального образования в ревматологии                                                                                       | Ярославль        | 25.02–26.02.2020    | Ярославский государственный медицинский университет, (онлайн формат)                                                                    |
| Научно-практическая конференция «Салиховские чтения»                                                                                                                              | Казань           | 23 Апреля 2021      | Место проведения уточняется                                                                                                             |
| Форум ревматологов Приволжского федерального округа                                                                                                                               | Самара           | 7–8 октября 2021    | Место проведения уточняется                                                                                                             |
| VII Съезд ревматологов                                                                                                                                                            | Москва           | Май 2021            | Место проведения*<br>Отель Ренессанс Монарх Москва<br>г. Москва, Ленинградский проспект, 31а<br>(*возможно проведение в формате онлайн) |
| Дальневосточный Форум «Мультидисциплинарные проблемы в ревматологии»                                                                                                              | Хабаровск        | 2–3 Сентября 2021   | Место проведения*<br>Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9                   |
| Образовательный курс для ревматологов при поддержке EULAR (находится на стадии одобрения в оргкомитете EULAR) –требуется предварительная регистрация (количество мест ограничено) | Москва           | 23–24 Сентябрь 2021 | Место проведения*<br>Отель Ренессанс Монарх Москва<br>Г. Москва, Ленинградский проспект, 31а                                            |
| Межрегиональная научно-образовательная конференция                                                                                                                                | Ярославль        | Декабрь 2021        | Ярославский государственный медицинский университет                                                                                     |
| Форум ревматологов Сибирского федерального округа                                                                                                                                 | Новосибирск      | 2–3 Декабря 2021    | Место проведения уточняется                                                                                                             |
| Насоновские Чтения                                                                                                                                                                | Тула             | 10 Декабря 2021     | Место проведения уточняется                                                                                                             |

## Список основных мероприятий, запланированных ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой на 2021 год

| Мероприятие                                                             | Место проведения | Даты проведения                | Комментарии<br>Место проведения |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| XX Всероссийская Школа ревматологов им. В.А. Насоновой                  | Москва           | Март 2020 (даты уточняются)    | Место проведения уточняется     |
| Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой | Москва           | Октябрь 2020 (даты уточняются) | Место проведения уточняется     |

## Памяти профессора Я.А. Сигидина. (21 мая 1932 г. – 18 ноября 2020 г.)



С прискорбием сообщаем, что 18 ноября 2020 г. в возрасте 88 лет ушел из жизни выдающийся российский ревматолог, талантливый ученый и блестящий клиницист, доктор медицинских наук, профессор, лауреат премии им. Н.Д. Стражеско АМН СССР, Заслуженный деятель науки Российской Федерации Сигидин Яков Александрович.

Яков Александрович Сигидин родился 21 мая 1932 г. в Ленинграде, в семье врачей. В 1955 г. окончил с отличием II Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова, а в 1957 г. — клиническую ординатуру по терапии при 1-й Московской городской клинической больнице, после чего в течение года работал врачом терапевтического отделения этой больницы. В Институте ревматологии он работал со дня его основания — с 1958 г., пройдя путь от младшего научного сотрудника до профессора, став ученым с мировым именем.

В 1961 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Проницаемость капилляров при ревматизме и инфекционном неспецифическом полиартрите по данным методов радиоиндикации», а в 1969 г. — докторскую диссертацию на тему «К механизму лечебного действия антиревматических средств». В 1979 г. Я.А. Сигидину было присвоено ученое звание профессора по специальности «Ревматология».

Яков Александрович внес огромный вклад в изучение механизмов и новых методов патогенетической терапии ревматических заболеваний. Им были получены существенно новые результаты в изучении механизмов действия антиревматических препаратов в клинических условиях.

Он научно обосновал и впервые успешно применил ряд новых методов лечения ревматических болезней, которые в настоящее время широко внедрены в клиническую практику. К ним относятся использование хинолиновых препаратов при затяжных и непрерывно рецидивирующих формах ревматической лихорадки, монотерапия вольтареном и индометацином основных форм этого заболевания. Им впервые применен отечественный

препарат салазопиридазин для базисного лечения ревматоидного артрита. Этот метод терапии был признан изобретением. Впервые в России проведена работа по изучению эффективности и переносимости и комбинации метотрексата с препаратами золота — для лечения ревматоидного артрита.

Обладея богатейшей эрудицией и прекрасными организаторскими способностями, Яков Александрович создал самостоятельную научную школу фармакотерапии ревматических заболеваний, которая с успехом разрабатывала проблемы механизмов действия и переносимости антиревматических препаратов, оптимизации противовоспалительной и базисной терапии, избирательной иммунодепрессии в ревматологии, местного лекарственного лечения, активной терапии наиболее тяжелых осложнений ревматических болезней — вторичного амилоидоза и асептического некроза суставов.

Под его руководством впервые в мире с успехом были применены антитела к интерферону-гамма и их комбинации с антителами к интерферону-альфа и фактору некроза опухоли для лечения больных ревматоидным артритом.

В течение 10 лет Яков Александрович являлся экспертом Европейского комитета по международным клиническим испытаниям, был координатором совместных международных исследований в области антиревматической терапии.

Я.А. Сигидин проводил огромную работу по лечебной и научной подготовке клинических ординаторов, аспирантов и научных сотрудников, а также практических врачей-ревматологов. Под руководством Я.А. Сигидина было выполнено 5 докторских и 24 кандидатских диссертации. Многие его ученики являются профессорами и ведущими научными сотрудниками и работают не только в России, но и далеко за ее пределами.

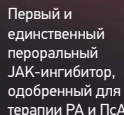
Я.А. Сигидин — автор более 450 печатных научных трудов, в том числе 14 монографий и 2 изобретений,

одно из которых запатентовано за рубежом. За монографию «Клиника коллагеновых болезней» ему совместно с академиком А.И. Нестеровым была присуждена премия им. Н.Д. Стражеско АМН СССР. В течение 11 лет он был главным редактором журнала «Клиническая ревматология». Он являлся редактором-составителем трех изданий «Справочника по ревматологии», соредактором «Краткого руководства по ревматологии», автором разделов по ревматологии в руководстве по внутренним болезням и в нескольких изданиях справочников терапевта и практического врача.

За свои выдающиеся заслуги в области ревматологии Я.А. Сигидин награжден знаком «Отличник здравоохранения» и медалями «Ветеран труда» и «В память 850-летия Москвы». В июне 2001 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

В памяти учеников и коллег навсегда сохранится достойный пример настоящего Врача, талантливого Ученого, Руководителя и выдающегося Педагога, создавшего ревматологическую школу, воспитавшую несколько поколений врачей-ревматологов.

**ЯКВИНУС®**



# МАЛАЯ МОЛЕКУЛА БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ<sup>3</sup>

- Первый пероральный ингибитор янус-киназ, одобренный для терапии Ревматоидного и Псориатического артрита<sup>6</sup>
- Быстрое и эффективное облегчение симптомов заболевания у пациентов с РА и ПсА<sup>1-5</sup>
- Изученный профиль безопасности для пациентов с РА и ПсА (на основании большого опыта лечения РА<sup>7-15</sup>)

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЯКВИНУС®

[illegible][illegible][illegible]

Служба медицинской информации  
**Medinfo.Russia@Pfizer.com**  
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer  
на интернет-сайте **www.pfizermedinfo.ru**

PP-XEL-RUS-0111  
Дата одобрения: 14.10.2019

# АЦЕЛЛБИЯ®

## ритуксимаб

Биоаналог  
разработан  
в соответствии  
с рекомендациями  
ЕМА<sup>1</sup>

⌘ Показания к применению  
в ревматологии:<sup>\*</sup>

- Ревматоидный артрит<sup>2</sup>
- Гранулематоз с полиангиитом  
и микроскопический полиангиит<sup>3</sup>

⌘ Полный цикл разработки  
и производства в России

### Форма выпуска:

концентрат для приготовления  
раствора для инфузии

### Дозировки:

500 мг (10 мг/мл) флакон №1  
100 мг (10 мг/мл) флакон №2

<sup>1</sup>ЕМА — European Medicines Agency/Европейское Агентство по Лекарственным Средствам.

<sup>2</sup>Среднетяжелый и тяжелый ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО-α), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

<sup>3</sup>Тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита в комбинации с глюкокортикостероидами.

<sup>\*</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Ацеллбия® ЛП002420-270117.