

2021 (59) 3

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

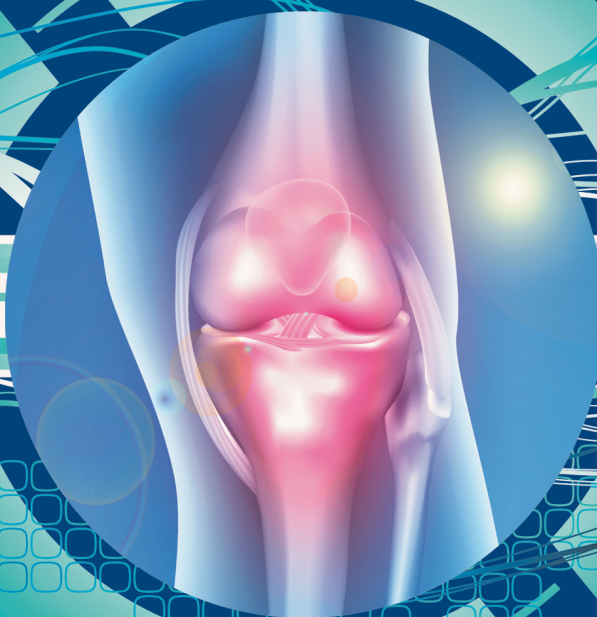


Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»

Rheumatology science and practice



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



- **Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19)
и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации
Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»**



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Двойной удар по воспалению и боли

Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:^{1,2}



Продemonстрировано преимущественное подавление Циклооксигеназы-2



Продemonстрировано окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления Простагландина E₂



25 лет **МОВАЛИС®**
УСПЕХА В РОССИИ



Boehringer
Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 2
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingelheim.com

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.

2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec;66(12):803-811.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мовалис® (MOVALIS®).

МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки 7,5 мг или 15,0 мг (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения 15 мг (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат — НПВП. **Код АТХ:** M01FC06. **Показания.** *Таблетки:* симптоматическое лечение: остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (у пациентов с массой тела ≥ 60 кг); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. *Раствор:* стартовая терапия и краткосрочное симптоматическое лечение при: остеоартрите (артроз; дегенеративные заболевания суставов); ревматоидном артрите; анкилозирующем спондилите; других воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит), сопровождающихся болью. **Способ применения и дозы:** максимальная рекомендуемая суточная доза — 15 мг, при ювенильном ревматоидном артрите — 7,5 мг в сутки. **Противопоказания (перечень всех противопоказаний представлен в инструкции по медицинскому применению):** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или других НПВП из-за существующей вероятности перекрестной чувствительности (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные; воспалительные заболевания кишечника — болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии); активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (для раствора для в/м введения). **Побочные эффекты:** анемия; другие реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; вертиго; боль в животе; диспепсия; диарея; тошнота; рвота; скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или концентрации билирубина); ангионевротический отек; зуд; кожная сыпь; повышение артериального давления, чувство «прилива» крови к лицу; изменение показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С (раствор для в/м введения), при температуре не выше 25 °С (таблетки). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

PC-RU-101407 от 01.12.2020

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2021;
59(3)

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:

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
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.Е. Каратеев — д.м.н., Москва, Россия
Т.В. Коротаева — д.м.н., Москва, Россия
А.М. Лиля — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Т.А. Лисицына — д.м.н., Москва, Россия
Ю.В. Муравьев — д.м.н., профессор, Москва, Россия
О.А. Никитинская — к.м.н., 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:

М.И. Гойчева — доцент, София, Болгария
Н. Дамьянов — профессор, Белград, Сербия
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:

L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia
V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia
L.P. Anan'eva — 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.E. Karateev, DM, Moscow, Russia
T.V. Korotaeva, DM, Moscow, Russia
A.M. Lila — Professor, DM, Moscow, Russia
T.A. Lisitsina, DM, Moscow, Russia
Yu.V. Murav'ev — Professor, DM, Moscow, Russia
O.A. Nikitinskaya — PhD, 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:

M.I. Goicheva — Associate Professor, Sofia, Bulgaria
N. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia
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:

З.С. Алекберова, Москва, Россия

Р.М. Балабанова, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, 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

С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

А.В. Смирнов, 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:

Z.S. Alekberova, Moscow, Russia

R.M. Balabanova, Moscow, Russia

A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia

I.A. Zborovskaya, Volgograd, 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

S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia

A.P. Rebrov, Saratov, Russia

A.V. Smirnov, 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,
2021;59(3):5-???

© 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 ????.???.2021
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

ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания.	
Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»	239
<i>Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И., Белов Б.С., Каратеев А.Е., Дубинина Т.В., Никитинская О.А., Баранов А.А., Абдулганиева Д.И., Моисеев С.В., Загребнева А.И., по поручению президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»</i>	
Постковидный синдром: в центре внимания скелетно-мышечная боль	255
<i>Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н., Лиля А.М., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю., Филатова Е.А., Нестеренко В.А.</i>	
Коронавирусная инфекция COVID-19 и остеопороз: проблемы ведения пациентов и влияние терапии остеопороза на частоту развития клинической инфекции	263
<i>Лесняк О.М., Гладкова Е.Н., Зоткина К.Е., Григорьева А.Л., Сафонова Ю.А., Кузнецова О.Ю., Похазникова М.А.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отдаленные результаты интенсивной терапии раннего ревматоидного артрита в дебюте заболевания (по данным Российского регистра ОРЕЛ). 269	
<i>Рыбакова В.В., Авдеева А.С., Дибров Д.А., Насонов Е.Л.</i>	
Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориатическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориатическим артритом.	275
<i>Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Василенко Е.А., Василенко А.А., Кузнецова Н.А., Патрикеева И.М., Насонов Е.Л.</i>	
Композиционный состав тела и состояние минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом . . .	282
<i>Торощева Н.В., Добровольская О.В., Никитинская О.А., Ефремова А.О., Феклистов А.Ю., Демин Н.В.</i>	
Лекарственная терапия анкилозирующего спондилита во время беременности	288
<i>Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Ильиных Е.В., Глухова С.И., Дёмина А.Б.</i>	
Статистически обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики артропатий на основе количественной остеосцинтиграфии	296
<i>Прохорова Е.Г., Шикина Е.А., Жилиев Г.Е., Жилиев Е.В.</i>	

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Старый друг: 25 лет использования мелоксикама в России.	302
<i>Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н., Нестеренко В.А.</i>	
Энтезопатии при спондилоартритах	316
<i>Абдулганиева Д.И., Кириллова Э.Р., Файрушина И.Ф., Гайнуллина Г.Р., Абдракипов Р.З., Мухина Р.Г., Мухаметшина Э.И.</i>	

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Синдром дефицита мевалонаткиназы: опыт одного центра.	326
<i>Козлова А.Л., Блудова В.О., Бурлаков В.И., Райкина Е.В., Варламова Т.В., Курникова М.А., Ремизов А.Н., Терещенко Г.В., Моисеева А.А., Дибирова С.А., Хорева А.Л., Роппельт А.А., Родина Ю.А., Кузьменко Н.Б., Мухина А.А., Калашникова Е.И., Игишева Л.Н., Мартынова Н.В., Жогова О.В., Зимин С.Б., Барабанова О.В., Котова Ю.В., Новичкова Г.А., Щербина А.Ю.</i>	
Клинико-фармакологические особенности течения ювенильного идиопатического артрита у 170 пациентов с полной и неполной вакцинацией против кори, паротита, краснухи и дифтерии: результаты проспективного пилотного исследования	335
<i>Любимова Н.А., Фридман И.В., Голева О.В., Харит С.М., Костик М.М.</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с активным псориатическим артритом (предварительное сообщение) . . .	344
<i>Волченко Д.В., Ахтямов И.Ф., Терсков А.Ю., Созонов О.А., Величко М.Н., Шпиз Е.Я.</i>	
Отдаленные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава и определение неблагоприятных факторов риска раннего развития остеонекроза у больных системной красной волчанкой.	351
<i>Муханов В.В., Макаров С.А., Макаров М.А., Попкова Т.В.</i>	

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Эффективность анти-В клеточной терапии ритуксимабом при гранулематозе с полиангиитом с тяжелым деструктивным поражением легких . . .	357
<i>Бекетова Т.В., Бабак В.В., Супрун М.Д., Евсикова М.Д., Николаева Е.В.</i>	

C O N T E N T S

PROBLEMS OF EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases.	
Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia	239
<i>Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., Belov B.S., Karateev A.E., Dubinina T.V., Nikitinskaya O.A., Baranov A.A., Abdalganieva D.I., Moiseev S.V., Zagrebneva A.I., on behalf of the Presidium of the Association of Rheumatologists of Russia</i>	
“Post-covid syndrome”: the focus is on musculoskeletal pain.....	255
<i>Karateev A.E., Amirdzhanova V.N., Nasonov E.L., Lila A.M., Alekseeva L.I., Pogosheva E.Yu., Filatova E.S., Nesterenko V.A.</i>	
COVID-19 and osteoporosis: problems in patient management and the impact of osteoporosis therapy on the incidence of clinical infection	263
<i>Lesnyak O.M., Gladkova E.N., Zotkina K.E., Grigoryeva A.L., Safonova Yu.A., Kuznetsova O.Yu., Pokhaznikova M.A.</i>	

ORIGINAL RESEARCH

The impact of T2T therapy on the treatment of the patients with the early rheumatoid arthritis (data from OREL Registry)	269
<i>Rybakova V.V., Avdeeva A.S., Dibrov D.A., Nasonov E.L.</i>	
The prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis patients, data from Russian register.....	275
<i>Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V., Loginova E.Iu., Gubar E.E., Vasilenko E.A., Vasilenko A.A., Kuznetsova N.A., Patrikeeva I.M., Nasonov E.L.</i>	
Body composition and bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis	282
<i>Toroptsova N.V., Dobrovolskaya O.V., Nikitinskaya O.A., Efremova A.O., Feklistov A.Yu., Demin N.V.</i>	
Treatment of ankylosing spondylitis during pregnancy	288
<i>Krichevskaya O.A., Dubinina T.V., Illykh E.V., Glukhova S.I., Demina A.B.</i>	
Statistically based algorithm for differential diagnosis of arthropathies based on quantitative osteoscintigraphy	296
<i>Prokhorova EG, Shikina EA, Zhilyaev GE, Zhilyaev EV.</i>	

REVIEWS AND LECTURES

An old friend: 25 years of meloxicam use in Russia	302
<i>Karateev A.E., Nasonov E.L., Pogosheva E.Yu., Filatova ES, Amirdzhanova V.N., Nesterenko V.A.</i>	
Enthesopathy in spondyloarthritis	316
<i>Abdalganieva D.I., Kirillova E.R., Fairushina I.F., Gaynullina G.R., Abdrakipov R.Z., Mukhina R.G., Mukhametshina E.I.</i>	

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

Mevalonate kinase deficiency syndrome: Single center experience.....	326
<i>Kozlova A.L., Bludova V.O., Burlakov V.I., Raykina E.V., Varlamova T.V., Kurnikova M.A., Remizov A.N., Tereshchenko G.V., Moiseeva A.A., Dibirova S.A., Khoreva A.L., Roppelt A.A., Rodina Yu.A., Kuzmenko N.B., Mukhina A.A., Kalashnikova E.I., Igisheva L.N., Martynova N.V., Zhogova O.V., Zimin A.V., Barabanova O.V., Kotova Yu.V., Novichkova G.A., Shcherbina A.Yu.</i>	
The main factors, associated with incomplete vaccination against measles, parotitis, rubella, and diphtheria	
in 170 juvenile idiopathic arthritis patients: the results of prospective pilot study	335
<i>Lybimova N.A., Fridman I.V., Goleva O.V., Kharit S.M., Kostik M.M.</i>	

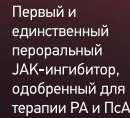
ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

Total hip arthroplasty in patients with active psoriatic arthritis (preliminary report)	344
<i>Volchenko D.V., Akhtiamov I.F., Terskov A.Yu., Sozonov O.A., Velichko M.N., Shpiz E.Ya.</i>	
Long-term results of hip arthroplasty and determination of unfavorable risk factors for early development of osteonecrosis	
in patients with systemic lupus erythematosus	351
<i>Mukhanov VV, Makarov SA, Makarov MA, Popkova TV.</i>	

CLINICAL OBSERVATION

Granulomatosis with polyangiitis with severe lung involvement: efficacy of anti-B cell therapy with Rituximab	357
<i>Beketova T.V., Babak V.V., Suprun M.D., Evisikova M.D., Nikolaeva E.V.</i>	

ЯКВИНУС®
БЫСТРЫЙ И УСТОЙЧИВЫЙ ЭФФЕКТ¹⁻⁵



МАЛАЯ МОЛЕКУЛА БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ³

- Первый пероральный ингибитор янус-киназ, одобренный для терапии Ревматоидного и Псориатического артрита⁶
- Быстрое и эффективное облегчение симптомов заболевания у пациентов с РА и ПсА¹⁻⁵
- Изученный профиль безопасности для пациентов с РА и ПсА (на основании большого опыта лечения РА⁷⁻¹⁵)

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЯКВИНУС®

[illegible][illegible][illegible]

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.М. Лиля^{1,3}, В.И. Мазуров⁴, Б.С. Белов¹, А.Е. Каратеев¹, Т.В. Дубинина¹, О.А. Никитинская¹, А.А. Баранов⁵, Д.И. Абдулганиева⁶, С.В. Моисеев², А.И. Загребнева⁷, по поручению президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49

В середине 2021 года инфекция SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2), вызвавшая пандемию коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), поразила более 157 млн человек во всех регионах земного шара и привела более чем к 3,2 млн летальных исходов. Предполагается, что у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) пожилой возраст, неконтролируемое воспаление, противовоспалительная терапия, коморбидная патология, генетические и другие факторы потенциально могут приводить к увеличению восприимчивости к вирусным и бактериальным инфекциям, в том числе к SARS-CoV-2. В новой версии рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» сформулированы основные положения, касающиеся тактики ведения пациентов с ИВРЗ в период продолжающейся пандемии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, вакцинация

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Лилля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, Никитинская ОА, Баранов АА, Абдулганиева ДИ, Моисеев СВ, Загребнева АИ, по поручению президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239–254.

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) AND IMMUNE-MEDIATED RHEUMATIC DISEASES. RECOMMENDATIONS OF THE ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Aleksandr M. Lila^{1,3}, Vadim I. Mazurov⁴, Boris S. Belov¹, Andrey E. Karateev¹, Tatiana V. Dubinina¹, Oksana A. Nikitinskaya¹, Andrey A. Baranov⁵, Diana I. Abdulganieva⁶, Sergey V. Moiseev², Alena I. Zagrebneva⁷, on behalf of the Presidium of the Association of Rheumatologists of Russia

In mid-2021, the SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2) infection, which caused the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, affected more than 157 million people in all regions of the world and led to more than 3.2 million deaths. It is assumed that elderly age, uncontrolled inflammation, anti-inflammatory therapy, comorbid pathology, genetic and other factors can potentially lead to an increase in “sensitivity” to viral and bacterial infections, including SARS-CoV-2. The new version of the recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia, formulating the main provisions concerning the tactics of managing patients with Immune-mediated Rheumatic Diseases during the ongoing COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19, Immune-mediated Rheumatic Diseases, DMARDs, biologics, vaccination

For citation: Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, Nikitinskaya OA, Baranov AA, Abdulganieva DI, Moiseev SV, Zagrebneva AI, on behalf of the Presidium of the Association of Rheumatologists of Russia. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239–254 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254

В середине 2021 г. инфекция SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2), вызвавшая пандемию коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19) [1], поразила более 150 млн человек во всех регионах земного шара и привела более чем к 3 млн летальных исходов [2]. За время, прошедшее с начала пандемии, было проведено беспрецедентное число клинических и экспериментальных исследований, привлечших

пристальное внимание к ревматологическим проблемам COVID-19, что в свою очередь во многом способствовало совершенствованию подходов к ведению пациентов [3–17].

Напомним, что, хотя инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется легким/умеренно тяжелым течением и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов (5–15%) развивается тяжелая пневмония, реже — острый респираторный дистресс-синдром

⁷ФГБОУ ВО Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)

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

³Russian 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

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

⁵Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

⁶Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49

⁷Russian National Research Medical University by N.I. Pirogova 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova st., 1

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@irramn.ru

Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@irramn.ru

Поступила 20.04.2021
Принята 24.05.2021

(ОРДС) и генерализованная коагулопатия, ведущая к потенциально летальной мульти-органной недостаточности [18, 19]. Частота летальных исходов у пациентов с тяжелым COVID-19 достигает 20–30%, а у пациентов, которым проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) колеблется от 50 до 80–90%.

В основе патогенеза COVID-19 лежит своеобразная вирус-индуцированная «дисрегуляция» («асинхронизация») врожденного и приобретенного иммунитета, приводящая к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов воспаления и «патогенных» антител к SARS-CoV-2 (анти-SARS-CoV-2) и органо-неспецифических и органоспецифических аутоантител, реагирующих с компонентами ядра, цитоплазмы, мембранными белками, цитокинами и др. [20, 21]. Кульминацией «дисрегуляции» иммунной системы при COVID-19 является так называемый синдром «цитокинового шторма» [22], получивший в рамках инфекции SARS-CoV-2 название «COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром» (COVID-19 associated hyperinflammatory syndrome) [23, 24]. Развитие этой тяжелой «тромбовоспалительной» патологии послужило основанием для «репозиционирования» (drug repurposing) [25] и применения по незарегистрированным показаниям широкого спектра противовоспалительных препаратов, которые в течение многих лет специально разрабатывались для лечения ИБПЗ [13, 26–28].

Инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием системных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИБПЗ) и других аутоиммунных и аутовоспалительных болезней человека [16, 29, 30, 31]. К ним относятся лихорадка, депрессивные и тревожные расстройства, фибромиалгия, хроническая усталость, артралгии, артрит, миалгии, миопатия, аутоиммунные цитопении, васкулопатия, поражение центральной и периферической нервной системы, кожи, эндокринных желез, патология легких, а аутоиммунный компонент представлен в первую очередь гиперпродукцией антифосфолипидных и антиядерных аутоантител. Частично перекрещивающиеся клинические, патологические и серологические проявления отражают определенное сходство иммунопатологических механизмов COVID-19 и ИБПЗ [4, 5, 11, 12].

В настоящее время получены данные о развитии у ряда пациентов, перенесших COVID-19, разнообразных длительно сохраняющихся клинических симптомов, инструментальных, лабораторных и иммунологических нарушений, для характеристики которых используются различные дефиниции, включая «длительный» (long) или «долговременный»

(long haulers) COVID-19 и постковидный-19 синдром (post-COVID-19 syndrome) [32–34]. При этом выделяют две формы патологии, одна из которых проявляется персистированием (4–12 недель) симптомов COVID-19, а другая (post-COVID-19 syndrome) развивается через 12 и более недель после острой инфекции SARS-CoV-2 в отсутствие SARS-CoV-2 по данным молекулярного тестирования, но с выраженной гиперпродукцией анти-SARS-CoV-2 антител. При этом у пациентов с post-COVID-19 syndrome могут выявляться аутоантитела, характерные для ИБПЗ.

Представления о риске инфицирования вирусом SARS-CoV-2, характере течения и исходов у пациентов с ИБПЗ, заболевших COVID-19, по мере расширения клинических и эпидемиологических данных постоянно уточняются [35–75] (табл. 1). У пациентов с ИБПЗ пожилой возраст, неконтролируемое воспаление и иммуносупрессия, исходно необратимое повреждение внутренних органов, коморбидная патология (встречается чаще, чем в популяции) [76, 77], генетические и другие факторы потенциально могут приводить к увеличению восприимчивости к SARS-CoV-2 (и сопутствующим вирусным и бактериальным инфекциям), нарастанию риска тяжелого течения COVID-19, снижению эффективности терапии как ИБПЗ, так и COVID-19 [78–86]. Кроме того, инфекция SARS-CoV-2 потенциально способна индуцировать обострение иммуновоспалительного процесса [69] или развитие «новой» аутоиммунной патологии. Противовоспалительная терапия, включающая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), стандартные базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в первую очередь моноклональные антитела к интерлейкину (ИЛ) 6, ИЛ-1, другим цитокинами и фактору некроза опухоли (ФНО) α, «таргетные» (т) БПВП (ингибиторы Янус-киназы), потенциально может оказывать как отрицательное, так и положительное действие на течение COVID-19 [13, 27, 28]. С одной стороны, подавляя противовирусный иммунитет, эти препараты могут способствовать персистированию и генерализации вирусной инфекции, тем самым утяжеляя течение COVID-19; с другой стороны, их иммуномодулирующая активность позволяет контролировать интенсивность вирус-индуцированного воспаления. По материалам большинства исследований, базовая противовоспалительная терапия, применяемая при РА, за исключением ГК в умеренных/высоких дозах и анти-В клеточных препаратов (ритуксимаб, РТМ), а также при спондилоартритах (СпА) и псориатическом артрите (ПсА) (ингибиторы ИЛ-17,

Таблица 1. Исходы COVID-19 у пациентов с ИВРЗ по данным основных исследований

Авторы	Тип исследования	Заболевание	Число пациентов	Исходы
Giafrancesco M. et al. [59]	Серия клинических наблюдений (C19-GRA)	Ревматические заболевания	600 (40 стран)	Риск госпитализаций ассоциировался с приемом ГК ≥ 10 мг/сут. (OR=2,05); отсутствие связи с монотерапией сБПВП, комбинированной терапии с БПВП с ГИБП и тБПВП и приемом НПВП; лечение ингибиторами ФНО- α ассоциировалось со снижением риска госпитализации (OR=0,40).
Strangfeld A. et al. [60]	Серия клинических наблюдений (C19-GRA)	Ревматические заболевания	3729	Факторы риска летальности – пожилой возраст (OR=3,0), мужской пол (OR=1,46), КВЗ (OR=1,68), ИЗЛ/ХОБЛ (OR=1,68), прием ГК ≥ 10 мг/сут. (OR=1,69). Высокая/умеренная активность (OR=1,87), лечение РТМ (OR=4,04), иммуносупрессивными препаратами (АЗА, ММФ, ЦФ, ЦсА, ТРМ (OR=2,22), СУЛЬФ (OR=3,6), отсутствие приема БПВП (OR=2,11) ассоциировались с риском летальности по сравнению с монотерапией МТ.
Saadoun D. et al. [61]	Многоцентровое, перекрестное (EURO-COVIMID)	ИВРЗ	3136	Развитие клинически и серологически подтвержденного COVID-19 отмечено у 4% пациентов и ассоциировалось с увеличением концентрации СРБ (OR=1,18), высокой частотой обострений в анамнезе (OR=1,27); лечение ГИБП ассоциировалось со снижением риска (OR=0,51).
Sparks J.A. et al. [62]	Серия клинических наблюдений (C19-GRA)	РА	2896	Частота госпитализаций в этой группе пациентов составила 21%, летальность – 5,5%. Прием РТМ и ингибиторов JAK ассоциировался с более тяжелым течением COVID-19 (OR=4,15 и OR=2,06 соответственно) по сравнению с лечением ингибиторами ФНО- α . Прием АБЦ и ингибиторов ИЛ-6 не влиял на тяжесть COVID-19.
England B.R. et al. [63]	Когортное	РА		Ассоциация с высоким риском COVID-19 (HR=1,25), госпитализацией и летальностью (HR=1,35). Связь госпитализации по поводу COVID-19 и летальности с приемом БПВП, ГК, но не с обнаружением АЦБ, коморбидностью.
D'Silva K.M. et al. [64]	Многоцентровое (электронная база данных)	ИВРЗ Контроль	2339 142750	Высокий риск госпитализаций (RR=1,14), поступления в ОИТ (RR=1,320), ОПН (RR=1,81), венозного тромбоза (RR=1,74), но не потребности в механической вентиляции и летальности.
Marques C.D.L. et al. [65]	Многоцентровое, наблюдательное, когортное (ReumaCoV Brasil Registry)	ИВРЗ	334	Пребывание в ОИТ (33%), ИВЛ (15%), летальность (8,4%). Неблагоприятный исход связан с возрастом старше 50 лет, лечением ГК и ЦФ.
Cordtz R. et al. [66]	Национальная когорта (Дания)	ИВРЗ Популяция	58052 4,5 млн	Высокий риск госпитализаций (HR=1,46), в первую очередь – с РА ($n=22440$; HR=1,72) и васкулитами ($n=4072$; HR=1,82). Потребность в госпитализации не зависела от лечения ингибиторами ФНО- α , ГК и ГК. У пациентов с РА увеличение риска тяжелого течения COVID-19 (HR=1,43).
Attauabi M. et al. [67]	Популяционная когорта (Дания)	ИВРЗ Контроль	20513 (328 – с COVID-19) 583788 (10792 – с COVID-19)	Частота COVID-19 при ИВРЗ ниже, чем в популяции ($p<0,01$). Высокий риск госпитализации (31,1% против 18,6%; $p<0,01$), летальности (9,8% против 4,3%; $p<0,01$). Тяжелое течение ассоциировалось с лечением ГК (OR=3,56; $p<0,01$), иммуносупрессивной терапией (OR=3,59; $p=0,02$); снижение риска – с приемом ГИБП (OR=0,47; $p=0,04$).
Peach E. et al. [68]	Когортное	ИВРЗ	168692	У пациентов с ИВРЗ отмечено увеличение риска летальности, связанной с COVID-19, в возрасте около 35 лет (чаще у женщин), в то время как в общей популяции увеличение риска отмечено в возрасте >55 лет (чаще у мужчин).
Hsu T.Y. et al. [69]	Ретроспективное, сравнительное	ИВРЗ Контроль	57 232	У пациентов с ИВРЗ, соответствующих критериям COVID-19 гипервоспалительного синдрома (индекс >2), отмечено увеличение риска перевода в ОИТ (OR=3,45), ИВЛ (OR=66,20), госпитальной летальности (OR=16,37), чем у пациентов без синдрома (индекс <2). У пациентов с ИВРЗ риск перевода в ОИТ (OR=2,08), ИВЛ (OR=2,60), госпитальной летальности (OR=1,78), был выше, чем у пациентов без ИВРЗ.
FAI2R/SFR/SNFM/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors [70]	Французская когорта	ИВРЗ Контроль	694 175	При ИВРЗ отмечено увеличение летальности (OR=1,45) по сравнению с контролем. Тяжелое течение COVID-19 ассоциировалось с возрастом (OR=1,08), АГ (OR=1,86), ИМТ (OR=1,07), приемом ГК (OR=1,97), ММФ (OR=6,6), РТМ (OR=4,21).
Tan E.H. et al. [71]	Мультинациональное, сетевое, когортное	Аутоиммунные заболевания Контроль	133598 (48148 – с COVID-19) 70660 (грипп)	По сравнению с пациентами, перенесшими гриппозную инфекцию, у пациентов с COVID-19 отмечено увеличение частоты ОРДС (4,3% против 2,2%) и летальности (24,6% против 6,3%).

Авторы	Тип исследования	Заболевание	Число пациентов	Исходы
Hasseli R. et al. [72]	Немецкий регистр COVID-19	Ревматические заболевания, осложненные инфекцией SARS-CoV-2	468 (РА – 48%)	Риск потребности в госпитализации ассоциировался с возрастом >65 лет (OR=2,24), КВЗ (OR=3,36), ИЗЛ/ХОБЛ (OR=2,97), ХБП (OR=2,96), умеренной/высокой активностью (OR=1,96), приемом ГК в дозе >5 мг/сут. (OR=3,67).
Akiyama S. et al. [73]	Метаанализ (62 наблюдательных исследования)	Аутоиммунные заболевания	319025	Риск COVID-19 при аутоиммунных заболеваниях выше, чем в популяции (OR=2,19; $p=0,038$); прием ГК ассоциировался с COVID-19, лечение сБПВП и тБПВП – со снижением риска тяжелого течения COVID-19.
Wang Q. et al. [74]	Метаанализ (20 наблюдательных исследований)	Ревматические заболевания	2000	Риск COVID-19 при РЗ выше, чем в контроле (OR=1,53); риск госпитализаций (OR=1,36), поступления в ОИТ (OR=1,95) и летальности (OR=1,29) не отличается от контроля; наличие коморбидных заболеваний ассоциировалось с увеличением риска госпитализации, а прием ингибиторов ФНО- α – со снижением.
Yang H. et al. [75]	Метаанализ (50 исследований)	Пациенты с COVID-19	307827	У пациентов с аутоиммунными заболеваниями ($p<0,001$), ревматическими аутоиммунными заболеваниями ($p<0,001$) отмечено увеличение риска летальности по сравнению с пациентами без аутоиммунных заболеваний.

Примечание: C19-GRA – COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry; ГК – глюкокортикоиды; OR (odds ratio) – отношение шансов; сБПВП – стандартные базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; тБПВП – «таргетные» базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; КВЗ – кардиоваскулярные заболевания; ИЗЛ/ХОБЛ – интерстициальные заболевания легких / хроническая обструктивная болезнь легких; РТМ – ритуксимаб; АЗА – азатиоприн; ММФ – микофенолата мофетил; ЦФ – циклофосфамид; ЦсА – циклоспорин А; ТРМ – такролимус; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; МТ – метотрексат; СРБ – С-реактивный белок; JAK (Janus kinase) – Янус-киназа; АБЦ – абата-цент; HR (hazard ratio) – отношение рисков; RR (relative risk) – относительный риск; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ОПН – острая почечная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; РЗ – ревматические заболевания

ИЛ-12/23 и ИЛ-23), не оказывает влияния или ассоциируется с более «мягким» течением (ингибиторы ФНО- α) COVID-19 [87].

В апреле 2020 г. на сайте Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) был представлен проект рекомендаций [88], в дальнейшем включенных во Временные методические рекомендации (Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19) Минздрава Российской Федерации [89], в котором были отражены основные направления диагностики и тактики ведения пациентов с ИВРЗ в начале пандемии COVID-19 (табл. 2). Позднее аналогичные материалы по ведению пациентов [15, 90–100] и вакцинации [101–108] были разработаны международными и национальными ассоциациями ревматологов.

В новой версии рекомендаций АРР сформулированы основные положения, касающиеся тактики ведения пациентов с ИВРЗ в период продолжающейся пандемии COVID-19 (таблица 2).

При подготовке рекомендаций мы (ЕЛН) провели исчерпывающий поиск в базах данных PubMed, EMBASE, Web of Science и Scopus, включавший все релевантные публикации с 1.01.2020 до 1.05.2021. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам и ограничивался англоязычными публикациями: в PubMed – («rheumatic disease», или «rheumatism», или «arthritis», или «lupus», или «systemic sclerosis», или «vasculitis», или «gout» или «immune-mediated diseases») и («COVID-19», или «coronavirus disease 2019», или «SARS-CoV-2») и («biologics», или «TNF inhibitors», или «interleukin 6 inhibitors», или «JAK inhibitors»). Уровень согласия устанавливался в процессе голосования экспертов (метод Delphi) и подразделялся на умеренный (поддержано <60% экспертов) и высокий (поддержано >60% экспертов).

Обсуждение

Пациенты с ИВРЗ имеют повышенную восприимчивость к инфекциям, в большей степени к бактериальным,

чем к вирусным, по сравнению с общей популяцией, что обусловлено как иммунологическими нарушениями, характерными для ИВРЗ, так и применением препаратов с иммуносупрессивным действием [77–80]. В проекте рекомендаций АРР [88] было высказано положение о том, что пациенты с ИВРЗ составляют группу риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19. Результаты последующих ретроспективных исследований (главным образом одноцентровых) не выявили статистически значимых различий в отношении риска инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ИВРЗ по сравнению с контролем, но подтвердили связь с пожилым возрастом пациентов, коморбидными заболеваниями, приемом ГК >10 мг/сут. [35–58]. Целесообразно обратить внимание на недостатки «ранних» исследований, к которым следует отнести небольшое число пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, и малочисленность контрольной группы. Результаты недавних широкомасштабных исследований и мультинационального регистра (COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry, C19-GRA), в которые были включены большие когорты пациентов с ИВРЗ, и их метаанализ подтверждают положение о более высоком риске инфицирования и неблагоприятных исходах COVID-19 у пациентов с ИВРЗ, чем у популяции, с поправкой на возраст, этнические факторы и наличие коморбидных заболеваний (см. табл. 1). Это особенно очевидно, если иметь в виду, что, согласно опросам, пациенты с ИВРЗ более строго придерживаются рекомендаций по профилактике инфицирования SARS-CoV-2 (самоизоляция, социальное дистанцирование, масочный режим и др.) [109].

Особое внимание привлечено к вкладу противовоспалительной терапии, поскольку, как уже отмечалось, многие препараты, применяющиеся при ИВРЗ (в первую очередь при РА), «репозиционированы» для лечения COVID-19 [13]. Представляет интерес анализ материалов Врачебного регистра Глобального ревматологического альянса COVID-19 (COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry) [62], свидетельствующих о том, что инфузии РТМ и прием

Таблица 2. Рекомендации Ассоциации ревматологов России по ведению пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19

Основные положения и рекомендации	Уровень согласия
1. Общие	
1.1. В период пандемии COVID-19 пациентам следует рекомендовать выполнение общих профилактических мероприятий, направленных на снижение риска инфицирования SARS-CoV-2, включая социальное дистанцирование, ношение масок, гигиену рук и др.	Высокий
1.2. Организаторам здравоохранения и врачам-ревматологам следует создать условия для сокращения очных обращений в медицинские учреждения за счет оптимального использования дистанционных методов (телемедицина, электронная почта, телефон и т. п.), оптимизации лабораторного мониторинга, интервалов между внутривенными инфузиями препаратов и др.	Высокий
1.3. При поступлении в медицинское учреждение пациенты должны предоставить справку об отрицательных результатах определения SARS-CoV-2, основанный на использовании стандартизованного ПЦР-теста.	Высокий
2. При отсутствии контактов с больными COVID-19 и признаков инфекции SARS-CoV-2	
2.1. Пациентам, впервые заболевшим ИВРЗ, в зависимости от показаний и активности процесса рекомендуется назначение монотерапии или комбинированной терапии сБПВП, тБПВП, ГИБП (за исключением РТМ), НПВП и ГК согласно рекомендациям АРР.	Высокий
2.2. В дальнейшем при совершенствовании программ профилактики инфекции SARS-CoV-2 перед назначением противовоспалительной терапии обязательно введение официально разрешенной вакцины.	Умеренный
2.3. Пациентам, страдающим ИВРЗ, рекомендуется продолжить терапию НПВП, сБПВП/тБПВП, иммуносупрессивными препаратами (ММФ, АЗА, ЦсА), ГИБП (кроме РТМ); не следует быстро снижать дозу или прекращать прием ГК, но необходимо стремиться к оптимизации дозы препаратов.	Умеренный
2.4. При высокой вероятности поражения (или ухудшения функции) жизненно важных органов, связанного с ИВРЗ, не следует отменять или снижать дозу ЦФ и продолжить лечение БЛМ.	Умеренный
2.5. Следует рассмотреть возможность отсрочки первичного/повторного (планового) применения РТМ при отсутствии потенциально опасных для жизни проявлений, в случаях стойкой ремиссии ИВРЗ, при устойчивом снижении В-клеток и/или гипогаммаглобулинемии (увеличении риска инфекционных НЛР).	Умеренный
2.6. При применении деносумаба целесообразно увеличение интервалов между инъекциями до 8 и более мес.	Умеренный
2.7. При наличии показаний ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II назначают или продолжают использовать в эффективной терапевтической дозе.	Высокий
3. После достоверного контакта с лицами, инфицированными SARS-CoV-2, и при наличии достоверного или предполагаемого COVID-19	
3.1. Срочное выполнение ПЦР-исследований мазков из носоглотки/ ротоглотки.	Высокий
3.2. У пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, не следует инициировать терапию сБПВП, ГИБП и тБПВП при отсутствии абсолютных показаний, связанных с риском развития urgentных осложнений или необратимого поражения внутренних органов.	Умеренный
3.3. В зависимости от тяжести COVID-19 следует временно приостановить проводимую противовоспалительную терапию; продолжить прием ГК <10 мг/сут. (в эквиваленте преднизолона); отсрочить назначение/приостановить проведение терапии сБПВП, тБПВП или ГИБП на время среднего инкубационного периода (6 дней после проведения теста ПЦР), после чего вернуться к обсуждению плана дальнейшего ведения пациента.	Высокий
4. Возобновление противоревматической терапии у пациентов с ИВРЗ после перенесенного COVID-19	
4.1. Для больных с неосложненными формами COVID-19 (пневмония легкого течения или ее отсутствие) рассмотреть возможность возобновления противовоспалительной терапии через 10-14 дней от момента разрешения симптомов	Умеренный
4.2. Решение о возобновлении противовоспалительной терапии у больных ИВРЗ, перенесших тяжелую форму COVID-19, следует принимать в индивидуальном порядке (учитывать риск тромбозомболических осложнений, наличие органной патологии и др.)	Умеренный
5. Вакцинация	
5.1. В период пандемии COVID-19 при отсутствии противопоказаний всем пациентам с ИВРЗ и членам семьи следует рекомендовать вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции в соответствии с национальными рекомендациями.	Высокий
5.2. После вакцинации против SARS-CoV-2 пациенты с ИВРЗ и члены их семей должны продолжать следовать всем вышеперечисленным рекомендациям, касающимся профилактики COVID-19.	Высокий
5.3. Вакцинацию рекомендуется проводить на фоне низкой активности или ремиссии ИВРЗ, оптимально – за 4 недели до начала лечения препаратами с предполагаемой иммуносупрессивной активностью.	Высокий
5.4. Пациенты с лекарственной аллергией в анамнезе или страдающие заболеваниями, при которых имеет место высокий риск лекарственной аллергии или идиосинкразии (системная красная волчанка и др.), должны наблюдаться в течение не менее 150 мин после вакцинации.	Высокий
5.5. Учитывая отсутствие достоверных данных о связи эффективностью вакцинации с титрами анти-SARS-CoV-2, определение антител в динамике не является обязательным, хотя в дальнейшем может иметь значение для оценки выраженности коллективного иммунитета.	Умеренный
5.6. У пациентов ИВРЗ, получающих ГК, рекомендуется снизить дозу <10 мг/сут.	
5.7. Пациент с ИВРЗ, получающий терапию противовоспалительными препаратами, должны следовать следующим рекомендациям в отношении терапевтической тактики:	
- метотрексат: отменить препарат на 2 недели после каждой процедуры вакцинации; - тсБПВП, ММФ, ЦФ: пропустить применение препарата в течение 1 недели после каждой дозы вакцины; - абатацепт п/к: пропустить применение препарата в течение 1 недели до и 1 недели после первой дозы вакцины, 2-я доза – без изменений; - абатацепт в/в: пропустить применение препарата в течение 4 недель до и 1 недели после первой дозы вакцины, 2-я доза – без изменений; - ритуксимаб: начать вакцинацию через 12 нед.(минимально) – 6 мес. (оптимально) от момента последнего введения препарата и за 4 недели до предстоящей инфузии.	Умеренный
5.8. У пациентов, получающих внутривенную «пульс»-терапию ЦФ и ГК, вакцинация должна выполняться до проведения инфузий или не ранее чем через 1 месяц после плановой инфузии.	Умеренный

Основные положения и рекомендации	Уровень согласия
Постковидный-19 синдром	
Рекомендации не разработаны. В зависимости от спектра клинических проявлений возможно назначение витамина D, НПВП, ГХ, ГК в низких дозах, антикоагулянтов, антидепрессантов и антифиброзной терапии.	Низкий

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция; сБПВП – стандартные базисные противовоспалительные препараты; тБПВП – «таргетные» базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; РТМ – ритуксимаб; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; АРР – Ассоциация ревматологов России; ММФ – микофенолата мофетил; АЗА – азатиоприн; ЦсА – циклоспорин А; БЛМ – белимумаб; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ЦФ – циклофосфамид; п/к – подкожно; в/в – внутривенно; ГХ – гидроксихлорохин

ингибиторов Янус-киназ ассоциировались с более тяжелым течением COVID-19 (OR=4,15 и OR=2,06 соответственно) по сравнению с лечением ингибиторами ФНО-α. Введение абатацепта (блокатор ко-стимуляции Т-клеток) и ингибиторов ИЛ-6 не влияло на тяжесть COVID-19. В серии исследований также обнаружена очевидная связь между неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и применением РТМ у пациентов с ИВРЗ и рассеянным склерозом [60, 110–115]. Недавно установлено, что у пациентов с РА отмечается увеличение риска заболеть COVID-19 (на 25%) и летальности (на 35%) по сравнению с пациентами, не страдающими РА [63]. Ранее было показано, что у пациентов с РА, псориазом и системной красной волчанкой (СКВ), заболевших COVID-19, наблюдается увеличение риска летальности (на 19%) по сравнению с популяционным [76], а у пациентов с ИВРЗ – риска госпитализаций (на 14%) [64]. Примечательно, что, по данным регистра FORWARD (иницирован до начала пандемии COVID-19), у пациентов с РА отмечено нарастание на 50% риска тяжелых инфекций (бактериальных и небактериальных) по сравнению с контролем [116]. Показано также, что наиболее высокий риск (2-кратное увеличение) госпитализаций и летальности имел место у пациентов с РА, получавших ГИБП и «таргетные» базисные противовоспалительные препараты (тБПВП) в комбинации в ГК [63]. Сходные данные получены ранее в отношении риска тяжелых инфекций, не связанных с COVID-19 [117, 118]. Примечательно, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями инфекция SARS-CoV-2 ассоциируется с более тяжелым течением и частотой неблагоприятных исходов, чем гриппозная инфекция [71].

Высказывающиеся в начале пандемии COVID-19 опасения о негативном влиянии НПВП на течение заболевания не подтвердились [119–124]. Тем не менее у пациентов, получающих НПВП или парацетамол, должен проводиться тщательный мониторинг нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в первую очередь при тяжелом течении COVID-19. В случае необходимости (лихорадка, боли, связанные с COVID-19) предпочтительней назначать анальгетики «по требованию»; с учетом гепатотоксичности доза парацетамола не должна превышать 3 г/сут.

Доказательств негативных эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II не получено [125–127].

Хотя метаанализ материалов РКИ свидетельствует об отсутствии ожидаемого позитивного эффекта гидроксихлорохина (ГХ) у пациентов с тяжелым COVID-19 [128], продолжают обсуждаться перспективы профилактического применения этого препарата у пациентов с легким/умеренным COVID-19 для снижения риска госпитализации и даже летальности [36, 129–131]. По данным ряда авторов, позитивного или негативного влияния на течения

COVID-19 у пациентов, страдающих ИВРЗ, на фоне лечения ГХ не наблюдается [132, 133]. Учитывая благоприятные «плейотропные» эффекты ГХ (антиромботический, гипогликемический, гиполипидемический) [134], можно предположить, что применение ГХ может быть целесообразным у пациентов с COVID-19, имеющих клинико-лабораторные проявления коагулопатии в сочетании с аутоиммунными нарушениями (гиперпродукция антител к фосфолипидам) и коморбидной патологией (атеросклеротическое поражение сосудов, метаболический синдром и др.), а также при постковидном-19 синдроме. Следует также напомнить, что длительное применение ГХ входит в рекомендации по лечению СКВ, а отмена ГХ может приводить к обострению заболевания [135]. В то же время следует иметь в виду, что на фоне лечения ГХ, особенно у пациентов с тяжелым течением COVID-19, необходим тщательный мониторинг кардиотоксичности (удлинение интервала QT) [136].

Длительная терапия ГК (>10 мг/сут.) является независимым фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов ИВРЗ, заболевших COVID-19 [59, 65, 81, 73, 137], хотя нельзя исключить, что факт приема ГК является «суррогатным» показателем воспалительной активности ИВРЗ [138]. Прерывание терапии ГК не рекомендуется из-за риска надпочечниковой недостаточности, развитие которой особенно характерно для пациентов с тяжелым COVID-19, даже в отсутствии терапии ГК [139]. Материалы широкомасштабного (mega-trial) исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY), свидетельствуют о достоверном снижении частоты летальных исходов на фоне лечения дексаметазоном у пациентов с тяжелым COVID-19 [140], что нашло подтверждение в метаанализах контролируемых исследований [141]. Однако тактика применения, эффективность и безопасность ГК у пациентов с ИВРЗ, заболевших тяжелым COVID-19 и находящихся на длительной поддерживающей терапии ГК, требуют дальнейшего изучения.

В равной степени это касается и применения ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, ТЦЗ) в том случае, если пациентам, получавшим эти препараты до заболевания COVID-19, показано дополнительное назначение ингибиторов ИЛ-6 вследствие развития COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома, который недостаточно контролируется ГК [142–145].

В контексте рекомендаций, касающихся ведения пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, заслуживают упоминания материалы РКИ COLCORONE [146], посвященного изучению эффективности колхицина, механизм действия которого связан с подавлением синтеза ИЛ-1 и других воспалительных медиаторов за счет блокирования активации инфламасом [147]. Установлено,

что у пациентов с COVID-19 лечение колхицином приводит к снижению риска госпитализаций (на 25%), потребности в ИВЛ (на 50%) и летальности (на 44%). Данные об эффективности колхицина при COVID-19 подтверждены в метаанализах открытых исследований и РКИ [148].

Другим препаратом, широко применяющимся для лечения ИБПЗ, является тБПВП барицитиниб (БАРИ), механизм действия которого связан с ингибированием Янус-киназы, опосредующей противовирусный и противовоспалительный эффекты этого препарата [149]. Данные исследования АСТТ-1 свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированной терапии БАРИ и ремдесивиром (нуклеотидный аналог с противовирусной активностью) по сравнению с монотерапией ремдесивиром в отношении сокращения времени выздоровления и летальных исходов [150]. Однако имеются данные о том, что лечение ингибиторами Янус-киназы пациентов с РА ассоциируется с неблагоприятным течением COVID-19 [62]. Следует также иметь в виду, что ингибиторы Янус-киназы обладают способностью подавлять противовирусный иммунитет, увеличивают риск развития венозных тромбозов [151] и рассматриваются как группа препаратов, применение которых у лиц пожилого возраста (фактор риска тяжелого течения COVID-19) должно осуществляться с особой осторожностью.

Таким образом, несмотря на потенциально тяжелые последствия инфицирования SARS-CoV-2, у большинства больных ИБПЗ, имеющих отрицательные результаты ПЦР и при отсутствии клинических и инструментальных (мультиспиральная компьютерная томография легких с высоким разрешением) признаков инфекции SARS-CoV-2, **противовоспалительная терапия должна быть продолжена в соответствии с рекомендациями APP [152].** Следует избегать неоправданной отмены (или модификации) противовоспалительной терапии, что может привести к увеличению риска обострений ИБПЗ и тем самым создаст предпосылки для более тяжелого течения COVID-19 в случае последующего инфицирования SARS-CoV-2. В случае развития достоверного COVID-19 (как и при других вирусных или бактериальных интеркуррентных инфекциях) проведение противовоспалительной терапии, за исключением ГК и, вероятно, ГХ, следует приостановить до полного выздоровления. Сроки возобновления и характер терапии следует обсудить индивидуально.

Научно обоснованные рекомендации о приоритетном использовании определенных противовоспалительных препаратов (или схем лечения) в период пандемии COVID-19 в настоящее время не сформулированы. **С учетом российской клинической практики следует обратить внимание на относительные противопоказания назначения РТМ [60, 110–115], лечение которым в условиях пандемии COVID-19 должно проводиться с особой осторожностью и только по строгим показаниям.** Кроме того, следует акцентировать внимание на возможных преимуществах ингибиторов ФНО- α , применение которых у пациентов с ИБПЗ ассоциируется с более «мягким» течением COVID-19 [59, 73].

Поскольку пациенты с ИБПЗ составляют группу риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19 и других инфекционных заболеваний, вакцинация должна быть приоритетным направлением оказания высококвалифицированной медицинской помощи в ревматологии. Следует напомнить, что для достижения коллективного иммунитета против SARS-CoV-2 вакцинировать необходимо 60–100%

населения земного шара [153], в то время как частота аутоиммунной патологии в популяции составляет 8% [154]. В условиях пандемии COVID-19 у пациентов с ИБПЗ существенно возрастает необходимость вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, а также профилактика других интеркуррентных инфекций, развитие которых приводит к увеличению летальности у пациентов с COVID-19 [155]. Примечательно, что вакцинация против гриппа ассоциируется со снижением частоты положительных результатов ПЦР-теста на SARS-CoV-2, потребности в госпитализации (OR=0,58; $p<0,01$), ИВЛ (OR=0,45; $p<0,004$) и времени пребывания в стационаре (OR=0,76; $p<0,001$) [156].

К сожалению, приходится констатировать, что данные, касающиеся вакцинации против SARS-CoV-2 пациентов с ИБПЗ в мире и особенно в России, крайне малочисленны. Это затрудняет формулировку научно обоснованных рекомендаций и создает трудно преодолимый психологический барьер на пути вакцинации против SARS-CoV-2, характерный для населения практически всех стран мира [157, 158]. Кроме того, вакцины на основе информационной РНК (иРНК), которые широко применяются во многих странах мира, не зарегистрированы в России, где представлены три вакцины с другими механизмами действия: комбинированная векторная — «Спутник-V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи») [159, 160], пептидная — «ЭпиВакКорона» (ГНЦ ВБ «Вектор»), цельновирионная — «КовиВак» (ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова).

Очевидно, что для более глубокого понимания эффективности и безопасности вакцинации больных ИБПЗ против SARS-CoV-2 необходимы специальные исследования [161, 162]. Существенный вклад могут внести материалы международного регистра EULAR COVAX database (https://www.eular.org/eular_covid19_database.cfm), целью которого является сбор данных об эффективности и переносимости вакцинации у пациентов с ИБПЗ. К нерешенным проблемам вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов с ИБПЗ относятся следующие:

- эффективность: как долго сохраняются протективные уровни анти-SARS-CoV-2 и Т-клеточный противовирусный иммунный ответ после вакцинации или перенесенной инфекции SARS-CoV-2;
- безопасность: расшифровка предполагаемой роли «молекулярной мимикрии» вирусных белков, в первую очередь S (spike) и клеточных белков организма человека, а также глобального влияния инфекции SARS-CoV-2 на иммунную систему для исключения риска развития аутоиммунных нарушений, особенно при наличии генетической предрасположенности.

Первые предварительные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, получающих РТМ, как и ожидалось, отмечается снижение синтеза анти-SARS-CoV-2 (к S-белку и рецептор-связывающему домену) после введения иРНК вакцины BNT161b2 (Pfizer/BioNTech) [163–167], но сохраняется Т-клеточный иммунный ответ (синтез интерферона γ) в ответ на пептиды SARS-CoV-2 *in vitro* [163]. Хотя имеются данные том, что несмотря на иммуносупрессию у пациентов с ИБПЗ наблюдается хорошая иммуногенность иРНК вакцин, по данным другого исследования, у пациентов с ИБПЗ статистически значимо чаще ($p<0,001$) наблюдается отсутствие (и задержка) синтеза нейтрализующих анти-SARS-CoV-2, чем в контроле при вакцинации BNT161b2 (Pfizer/BioNTech) [168]. В целом отсутствие синтеза нейтрализующих антител имело место у каждого 10-го пациента (9,5%),

Таблица 3. Рекомендации по терапии и вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID-19 [90–108]

Терапия	Характеристика COVID-19				Выздоровление	Вакцинация
	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие заболевания		
Парацетамол	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Проводить
НПВП	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Проводить
Глюкокортикоиды	Продолжить	Продолжить (попытаться снизить дозу)	Продолжить (попытаться снизить дозу до ≤10 мг/сут.)	Продолжить	Продолжить	Проводить
Стандартные БПВП						
Гидроксихлорохин	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Метотрексат	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления	Прервать лечение на 1 неделю после проведения вакцинации*
Сульфасалазин	Продолжить	Продолжить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления	Проводить
Лефлуномид	Продолжить	В зависимости от клинической ситуации	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления	Прервать лечение на 1 неделю после проведения вакцинации*
Препараты с предполагаемой иммуносупрессивной активностью						
Азатиоприн	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить *
Циклоспорин	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить *
Микофенолата мофетил	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить *
Такролимус	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить *
Цитотоксические препараты						
Циклофосфамид, хлорамбуцил	Продолжить терапию при наличии абсолютных показаний	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)	Проводить *
«Таргетные» БПВП						
Ингибиторы JAK Тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	При необходимости назначить барицитиниб в стандартной дозе	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Прервать лечение на 1 неделю после проведения вакцинации*
Генно-инженерные биологические препараты						
Ингибиторы ИЛ-6	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить *
Ингибиторы ФНО-α	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить *

Терапия	Характеристика COVID-19					Вакцинация
	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие заболевания	Выздоровление	
Ингибиторы ИЛ-12/23 или ИЛ-23	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить *
Ингибиторы ИЛ-1	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить *
Ингибиторы ИЛ-17	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить *
Абатацепт	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Прервать лечение на 1 неделю до и 1 неделю после вакцинации*
Анти-В-клеточная терапия	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)	Проводить не ранее чем через 12 недель после инфузии препарата; проводить следующую инфузию не ранее чем через 4 недели после 2-й дозы вакцины*
Белимумаб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить *
Другие препараты с различными механизмами действия						
Колхицин	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
Апремиласт	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
Аллопуринол	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
Антиостеопоретические препараты						
Деносумаб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Отменить	Продолжить	Проводить
Бисфосфонаты	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Витамин D	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Антифиброзные препараты						
Нинтеданиб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Нет данных	Продолжить	Проводить
Антиартрозные препараты («хондропротекторы»)						
Диацетин, глюкозамин-сульфат, хондроитин-сульфат, пиаскледин, алфлутоп	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить

Примечание: * – низкий/умеренный уровень доказательности в отношении вакцинации против вируса SARS-CoV-2

страдающего ИВРЗ, и у каждого 100-го (0,5%) в группе контроля. Наконец совсем недавно было показано, что базовое лечение МТ ассоциируется с неадекватным синтезом анти-SARS-CoV-2 (у 62,2% пациентов) и отсутствием вирус-специфической активации CD8⁺-Т-клеток [169]. Все эти данные, хотя и являются сугубо предварительными, свидетельствуют о настоятельной необходимости разработки индивидуальных программ вакцинации пациентов с ИВРЗ. В то же время положительным результатом этих исследований явились данные, свидетельствующие о сходной (или более низкой) частоте поствакцинальных НЛР у пациентов с ИВРЗ по сравнению с группами контроля.

Следует остановиться еще на одной важной проблеме, связанной с применением разработанных на платформе аденовируса (шимпанзе) вакцин, к которым относятся ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca — Vaxzria) и Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson/Janssen), а также «Спутник-V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»), использующие в качестве вектора аденовирус человека. Недавно появились данные о вероятном развитии после вакцинации ChAdOx1 nCoV-19 тяжелой тромботической тромбоцитопении с необычной локализацией тромбозов, затрагивающих мозговые вены, а также вены кишечника и печени, легочной эмболии, артериального тромбоза, напоминающей иммуноопосредованную гепарин-индуцированную тромбоцитопению [170–173]. Примечательно, что патогенез этого осложнения связан с аутоиммунными нарушениями, проявляющимися синтезом антител к тромбоцитарному фактору 4. В качестве терапии предлагается использовать высокие дозы внутривенного иммуноглобулина и плазмаферез. Данные, касающиеся встречаемости этого НЛР на фоне вакцинации «Спутник-V», отсутствуют. Однако высокая эффективность вакцинации и чрезвычайно низкая частота этого осложнения не могут повлиять на отношение к вакцинации в целом и применение аденовирусных вакцин [174, 175] в частности в широкой клинической практике, в том числе в ревматологии.

Несмотря на нерешенные проблемы, связанные с эффективностью и безопасностью вакцинации против SARS-CoV-2,

эксперты поддерживают положение о том, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием НЛР и недостаточной эффективностью, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 [176–179]. Тем не менее решение о проведении вакцинации против SARS-CoV-2 должно быть индивидуализированным, с учетом текущей эпидемической ситуации, активности ИВРЗ, характера проводимой терапии, основываться на достижениях взаимопонимания между врачом и пациентом и происходить при обязательном подписании пациентом информированного согласия. Следует обсудить с пациентом пользу, риск, достоинства и недостатки вакцин на основе представленных в научной медицинской литературе данных клинических исследований.

Рекомендации АРР предназначены для ревматологов и врачей общей практики, их целью является оптимизации ведения пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19. Основные положения рекомендаций суммированы в таблице 3. Рекомендации не следует считать основанием для ограничений подходов к терапии, доступных для пациентов с ИВРЗ в современных условиях регионального здравоохранения. Рекомендации планируются регулярно обновлять при появлении новых данных, касающихся эпидемиологии, клинической картины, лабораторных, инструментальных исследований и осложнений COVID-19 при ИВРЗ, а также возможностей их лечения и профилактики.

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

- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470–473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19). Situation Reports (World Health Organization, 2020).
- Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123–132. [Nasonov EL. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123–132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
- Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5–30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5–30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицына ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353–367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353–367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119–128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119–128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
- Белов БС, Лила АМ. COVID-19 и ревматология: год спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):31–36. [Belov BS, Lila AM. COVID-19 and rheumatology: A year later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):31–36 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-31-36
- Насонов ЕЛ. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):245–

261. [Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):245-261 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261
9. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):537-550. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Contribution of rheumatology. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(5):537-550 (In Russ.)]. doi: 10.2644/00403660.2021.05.200799
10. Merrill J, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):581-589. doi: 10.1038/s41584-020-0474-5
11. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):465-470. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z
12. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):155-162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776
13. Nissen CB, Sciascia S, de Andrade D, Atsumi T, Bruce IN, Cron RQ, et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e447-e459. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00062-X
14. Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, Fan E, Ferguson ND, Husain S, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):655-664. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00139-9
15. Alunno A, Najm A, Mariette X, De Marco G, Emmel J, Mason L, et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: A systematic literature review to inform EULAR points to consider. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):803-815. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219725
16. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(6):315-332. doi: 10.1038/s41584-021-00608-z
17. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):413-414. doi: 10.1038/s41584-020-0448-7
18. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2020;19:141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
19. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMc2009575
20. Zhou T, Su TT, Mudianto T, Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *J Exp Med*. 2020;217(10):e20200674. doi: 10.1084/jem.20200674
21. Machado PM. Pathophysiology of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *RMD Open*. 2021;7(1):e001549. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001549
22. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255-2273. doi: 10.1056/NEJMr2026131
23. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
24. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, Atmar RL, Kulkarni PA. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: Dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6194-6197. doi: 10.1172/JCI145301
25. Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32-52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0
26. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e428-e436. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30120-X
27. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, Cafaro G, Bonifacio AF, Bursi R, et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;111:102468. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102468
28. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567
29. Novelli L, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Gershwin ME, Selmi C. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. *J Autoimmunity*. 2021;117:102592. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102592
30. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, Berardicurti O, Giacomelli R, Ursini F. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2020;4:65. doi: 10.1186/s41927-020-00165-0
31. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3
32. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617
33. Gasparotto M, Framba V, Piovela C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: A case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021 Feb 15:1-6. doi: 10.1007/s10067-020-05550-1
34. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
35. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, L'Andolina M, Tavoni A, Cecchetti R, et al. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: Report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020;39(11):3195-3204. doi: 10.1007/s10067-020-05334-7
36. Zhong J, Shen G, Yang H, Huang A, Chen X, Dong L, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: A multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e557-e564. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30227-7
37. Favalli EG, Monti S, Ingegnoli F, Balduzzi S, Caporali R, Montecucco C. Incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with targeted immunosuppressive drugs: what can we learn from observational data? *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2020;72(10):1600-1606. doi: 10.1002/art.41388
38. Michelena X, Borrell H, López-Corbeto M, López-Lasanta M, Moreno E, Pascual-Pastor M, et al. Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):564-570. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.001
39. Aries P, Iking-Konert C. No increased rate of SARS-CoV-2 infection for patients with inflammatory rheumatic diseases compared with the general population in the city of Hamburg (Germany). *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 7. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218400
40. Quartuccio L, Valent F, Pasut E, Tascini C, De Vita S. Prevalence of COVID-19 among patients with chronic inflammatory rheumatic diseases treated with biologic agents or small molecules: A population-based study in the first two months of COVID-19 outbreak in Italy. *Jt Bone Spine*. 2020;87(5):439-443. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.05.003
41. Zen M, Fuzzi E, Astorri D, Saccon F, Padoan R, Ienna L, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune rheumatic diseases in northeast Italy: A cross-sectional study on 916 patients. *J Autoimmun*. 2020;112:102502. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102502
42. Blanch-Rubió J, Soldevila-Domenech N, Tío L, Llorente-Onandia J, Ciria-Recasens M, Polino L, et al. Influence of anti-osteoporosis treatments on the incidence of COVID-19 in patients with non-inflammatory rheumatic conditions. *Aging*. 2020;12(20):19923-19937. doi: 10.18632/aging.104117
43. Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, Blanco FJ, Blanco R, Castrejón I, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1170-1173. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217763

44. Benucci M, Damiani A, Giannasi G, Li Gobbi F, Quartuccio L, Grossi V, et al. Serological tests confirm the low incidence of COVID-19 in chronic rheumatic inflammatory diseases treated with biological DMARD. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul 6. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218214
45. So H, Mak JW, So J, Lui G, Lun F, Lee J, et al. Incidence and clinical course of COVID-19 in patients with rheumatologic diseases: A population-based study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):885-889. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.07.012
46. Damiani G, Pacifico A, Bragazzi NL, Malagoli P. Biologics increase the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: Real-life data from a large cohort during red-zone declaration. *Dermatol Ther*. 2020;33(5):e13475. doi: 10.1111/dth.13475
47. Salvarani C, Bajocchi G, Mancuso P, Galli E, Muratore F, Boiardi L, et al. Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: A population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):986-988. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217903
48. Mena Vázquez N, Manrique-Ariza S, Cabezas-García P, Godoy-Navarrete FJ, Cabezas-Lucena AM, Morales-Águila M, et al. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with inflammatory articular diseases. *Int J Clin Pract*. 2020 Sep 15. doi: 10.1111/ijcp.13707
49. Jovani V, Calabuig I, Peral-Garrido ML, Tovar-Sugrañes E, López-González MD, Bernabeu P, et al. Incidence of severe COVID-19 in a Spanish cohort of 1037 patients with rheumatic diseases treated with biologics and JAK-inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun 25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218152
50. Pablos JL, Galindo M, Carmona L, Lledó A, Retuerto M, Blanco R, et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: A multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1544-1549. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218296
51. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallesse EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: A comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1156-1162. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888
52. Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L, Andreoli L, Franceschini F. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: A single-centre observational and case-control study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e549-e556. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30169-7
53. Montero F, Martínez-Barrio J, Serrano-Benavente B, González T, Rivera J, Molina Collada J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune and inflammatory conditions: clinical characteristics of poor outcomes. *Rheumatol Int*. 2020;40(10):1593-1598. doi: 10.1007/s00296-020-04676-4
54. Freitas Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, Rodríguez-Rodríguez L, Font Urgelles J, Madrid García A, et al. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1393-1399. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217984
55. Nuño L, Novella Navarro M, Bonilla G, Franco-Gómez K, Aguado P, Peiteado D, et al. Clinical course, severity and mortality in a cohort of patients with COVID-19 with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1659-1661. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218054
56. Fernandez-Ruiz R, Masson M, Kim MY, Myers B, Haberman RH, Castillo R, et al. Leveraging the United States epicenter to provide insights on COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2020;72(12):1971-1980. doi: 10.1002/art.41450
57. Haberman RH, Castillo R, Chen A, Yan D, Ramirez D, Sekar V, et al. COVID-19 in patients with inflammatory arthritis: a prospective study on the effects of comorbidities and disease-modifying antirheumatic drugs on clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2020;72(12):1981-1989. doi: 10.1002/art.41456
58. Scirè CA, Carrara G, Zanetti A, Landolfi G, Chighizola C, Alunno A, et al. COVID-19 in rheumatic diseases in Italy: first results from the Italian registry of the Italian Society for Rheumatology (CONTROL-19). *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(4):748-753.
59. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
60. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance; COVID-19 Global Rheumatology Alliance Consortium. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan 27. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
61. Saadoun D, Vieira M, Vautier M, Baraliakos X, Andreica I, da Silva JAP, et al. SARS-CoV-2 outbreak in immune-mediated inflammatory diseases: The Euro-COVIMID multicentre cross-sectional study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Apr 28. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00112-0
62. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 May 28. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
63. England BR, Roul P, Yang Y, Kalil AC, Michaud K, Thiele GM, et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: A National Veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheum*. 2021 May 5. doi: 10.1002/art.41800
64. D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, McCormick N, Zhang Y, Wallace ZS, et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: A US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(6):914-920. doi: 10.1002/art.41619
65. Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Mota LMH, Albuquerque CP, Silva CR, et al. High levels of immunosuppression are related to unfavorable outcome in hospitalized patients with rheumatic disease and COVID-19: First results of ReumaCoV Brasil Registry. *RMD Open*. 2021;7:e0011461. doi: 10.1136/tmo-dopen-2020-001461
66. Cordtz R, Lindhardsen J, Soussi BG, Vela J, Uhrenholt L, Westermann R, et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic disease: A nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 28;keaa897. doi: 10.1093/rheumatology/keaa897
67. Attauabi M, Seidelin JB, Felding OK, Wewer MD, Vinther Arp LK, Sarikaya MZ, et al. Coronavirus disease 2019, immune-mediated inflammatory diseases and immunosuppressive therapies – A Danish population-based cohort study. *J Autoimmun*. 2021;118:102613. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102613
68. Peach E, Rutter M, Lanyon P, Grainge MJ, Hubbard R, Aston J, et al. Risk of death among people with rare autoimmune diseases compared to the general population in England during the 2020 COVID-19 pandemic. *Rheumatology*. 2020;60(4):1902-1909. doi: 10.1093/rheumatology/keaa855
69. Hsu TY, D'Silva KM, Patel NJ, Wang J, Mueller AA, Fu X, et al. Laboratory trends, hyperinflammation, and clinical outcomes for patients with a systemic rheumatic disease admitted to hospital for COVID-19: A retrospective, comparative cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 May 28. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00140-5
70. FAI2R /SFR/SNFM/IOFREMIP/CR/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;80(4):527-538. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310
71. Tan EH, Sena AG, Prats-Urbe A, You SC, Ahmed WU, Kostka K, et al. COVID-19 in patients with autoimmune diseases: characteristics and outcomes in a multinational network of cohorts across three countries. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 16. doi: 10.1093/rheumatology/keab250

72. Hasseli R, Mueller-Ladner U, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, Pfeil A, et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2021;7(1):e001464. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001464
73. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct 13. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946
74. Wang Q, Liu J, Shao R, Han X, Su C, Lu W. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):851-861. doi: 10.1007/s00296-021-04803-9
75. Yang H, Xu J, Shi L, Duan G, Wang Y. Correspondence on «Prevalence and clinical outcome of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systemic reviews and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021;0:1-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219821
76. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit Md, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: A EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):965-973. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233
77. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):362-365. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-365 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
78. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
79. Bilal J, Berlinberg A, Riaz IB, Faridi W, Bhattacharjee S, Ortega G, et al. Risk of infections and cancer in patients with rheumatologic diseases receiving interleukin inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1913102. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13102
80. Lortholary O, Fernandez-Ruiz M, Baddley JW, Manuel O, Mariette X, Winthrop KL. Infectious complications of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis during targeted and biological therapies: A viewpoint in 2020. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1532-1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217092
81. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305
82. Calabrese LH, Calabrese C, Lenfant T, Kirchner E, Strand V. Infections in the era of targeted therapies: Mapping the road ahead. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:336. doi: 10.3389/fmed.2020.00336
83. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: Epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):71-72. doi: 10.1038/s41584-020-00562-2
84. Jethwa H, Sullivan A, Abraham S. COVID-19 and immunomodulatory therapy – Can we use data from previous viral pandemics? *J Rheumatol*. 2020;47(12):1734-1737. doi: 10.3899/jrheum.200527
85. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, Furst DE; CORONA Investigators. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785-791. doi: 10.1136/ard.2010.128637
86. Grainger R, Machado PM, Robinson PC. Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) in people with rheumatic disease: Epidemiology and outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(1):101657. doi: 10.1016/j.berh.2020.101657
87. Isaacs JD, Burmester GR. Smart battles: immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):991-993. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218019
88. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др., по поручению президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al; on behalf of the Presidium of the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia». Draft recommendations of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia». Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immuno-inflammatory (autoimmune) rheumatic diseases (In Russ.)]. URL: <http://rheumatology.ru> (Дата доступа: ##.##.2021).
89. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева УИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН, и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. М.;2021. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva UI, Bagnenko SF, Baranov AA, Baranova NN, et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Moscow; 2021 (In Russ.)].
90. Landewé RB, Machado PM, Kroon F, Bijlsma HW, Burmester GR, Carmona L, et al. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):851-858. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217877
91. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology guidance for the management of rheumatic disease in adult patients during the COVID-19 pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(2):e1-e12. doi: 10.1002/art.41596
92. Schulze-Koops H, Krüger K, Hoyer BF, Leipe J, Iking-Konert C, Specker C; Commission for Pharmacotherapy and the Board of Directors of the German Society for Rheumatology. Updated recommendations of the German Society for Rheumatology for the care of patients with inflammatory rheumatic diseases in times of SARS-CoV-2 – Methodology, key messages and justifying information. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 27. doi: 10.1093/rheumatology/keab072
93. Richez C, Flipo RM, Berenbaum F, Cantagrel A, Claudepierre P, Debiais F, et al. Managing patients with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic: The French Society of Rheumatology answers to most frequently asked questions up to May 2020. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):431-437. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.05.006
94. Tam LS, Tanaka Y, Handa R, Chang CC, Cheng YK, Isalm N, et al. Care for patients with rheumatic diseases during COVID-19 pandemic: A position statement from APLAR. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(6):717-722. doi: 10.1111/1756-185X.13863
95. Seo MR, Kim JW, Park EJ, Jung SM, Sung YK, Kim H, et al. Korean College of Rheumatology working group. Recommendations for the management of patients with systemic rheumatic diseases during the coronavirus disease pandemic. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1317-1332. doi: 10.3904/kjim.2020.417
96. Saldarriaga Rivera LM, Fernández Ávila D, Bautista Molano W, Jaramillo Arroyave D, Bautista Ramírez AJ, et al. Recommendations on the management of adult patients with rheumatic diseases in the context of SARS-CoV-2/COVID-19 infection. Colombian Association of Rheumatology. *Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16(6):437-446. doi: 10.1016/j.reuma.2020.06.011
97. Akintayo RO, Bahiri R, El Miedany Y, Olaosebikan H, Kalla AA, Adebajo AO, et al. African League Against Rheumatism (AFLAR) preliminary recommendations on the management of rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep 2:1-10. doi: 10.1007/s10067-020-05355-2
98. Price E, MacPhie E, Kay L, Lanyon P, Griffiths B, Holroyd C, et al. Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shielding during the COVID-19 pandemic. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(3):256-261. doi: 10.7861/clinmed.2020-0160

99. Beecker J, Papp KA, Dutz J, Vender RB, Gniadecki R, Cooper C, et al. Position statement for a pragmatic approach to immunotherapeutics in patients with inflammatory skin diseases during the coronavirus disease 2019 pandemic and beyond. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Feb 3. doi: 10.1111/jdv.17075
100. Barlow-Pay F, Htut TW, Khezrian M, Myint PK. Systematic review of immunosuppressant guidelines in the COVID-19 pandemic. *Ther Adv Drug Saf*. 2021;12:2042098620985687. doi: 10.1177/2042098620985687
101. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Mar 17. doi: 10.1002/art.41734
102. Hazlewood GS, Pardo J, Barnabe C, Schieir O, Barber CEH, Bernatsky S, et al. Canadian Rheumatology Association recommendation for the use of COVID-19 vaccination for patients with autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2021 May 15. doi: 10.3899/jrheum.210288
103. Santosa A, Xu C, Arkachaisri T, Kong KO, Lateef A, Lee TH, et al. Recommendations for COVID-19 vaccination in people with rheumatic disease: Developed by the Singapore Chapter of Rheumatologists. *Int J Rheum Dis*. 2021 May 10. doi: 10.1111/1756-185X.14107
104. Park JK, Lee EB, Shin K, Sung YK, Kim TH, Kwon SR, et al. Korean College of Rheumatology task force for COVID-19 vaccine guidance for patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: Clinical guidance of the Korean College of Rheumatology. *J Korean Med Sci*. 2021;36(12):e95. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e95
105. Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 12. doi: 10.1093/rheumatology/keab223
106. Soy M, Keser G, Atagunduz P, Mutlu MY, Gunduz A, Koybaşı G, Bes C. A practical approach for vaccinations including COVID-19 in autoimmune/autoinflammatory rheumatic diseases: a non-systematic review. *Clin Rheumatol*. 2021 Mar 22;1-13. doi: 10.1007/s10067-021-05700-z
107. Furer V, Rondaan C, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Kapetanovic MC, et al. Point of view on the vaccination against COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open*. 2021;7(1):e001594. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001594
108. Ferretti F, Cannatelli R, Benucci M, Carmagnola S, Clementi E, Danelli P, et al. How to manage COVID-19 vaccination in immune-mediated inflammatory diseases: An expert opinion by IMIDs Study Group. *Front Immunol*. 2021;12:656362. doi: 10.3389/fimmu.2021.656362
109. Hooijberg F, Boekel L, Vogelzang EH, Leeuw M, Boers M, van Vollenhoven R, et al. Patients with rheumatic diseases adhere to COVID-19 isolation measures more strictly than the general population. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e583-e585. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30286-1
110. Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al.; FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDATE consortium and contributors; FAIR/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDATE consortium and contributors. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e419-e426. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X
111. Bower H, Frisell T, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Ahlenius GM, Baecklund E, et al.; ARTIS Study Group. Impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality in patients with inflammatory joint diseases and in the general population: a nationwide Swedish cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb 23. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219845
112. Kow CS, Hasan SS. Use of rituximab and the risk of adverse clinical outcomes in COVID-19 patients with systemic rheumatic disease. *Rheumatol Int*. 2020;40:2117-2118. doi: 10.1007/s00296-020-04715-0
113. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, Del Bosque-Granero I, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study. *Rheumatol Int*. 2020;40(12):2015-2021. doi: 10.1007/s00296-020-04699-x
114. Aviv R, Weber A, Anzum T, Federbush M, Horowitz D, Singas E. Prolonged COVID-19 disease in a patient with rheumatoid arthritis on rituximab therapy. *J Infect Dis*. 2021 May 8. doi: 10.1093/infdis/jiab248
115. Jones JM, Faruqi AJ, Sullivan JK, Calabrese C, Calabrese LH. COVID-19 outcomes in patients undergoing B cell depletion therapy and those with humoral immunodeficiency states: A scoping review. *Pathog Immun*. 2021;6(1):76-103. doi: 10.20411/pai.v6i1.435
116. Mehta B, Pedro S, Ozen G, Kalil A, Wolfe F, Mikuls T, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: A US national cohort study. *RMD Open*. 2019;5(1):e000935. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000935
117. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258-265. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9
118. George MD, Baker JF, Winthrop K, Hsu JY, Wu Q, Chen L, et al. Risk for serious infection with low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(11):870-878. doi: 10.7326/M20-1594
119. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Вызывают ли нестероидные противовоспалительные препараты специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19? *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):340-343. [Karateev AE, Nasonov EL, Lila AM. Do NSAIDs cause specific complications in COVID-19 coronavirus infection? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):340-343 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-340-343
120. Kelleni MT. Early use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 might reverse pathogenesis, prevent complications and improve clinical outcomes. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110982. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110982
121. Baghaki S, Yalcin CE, Baghaki HS, Aydin SY, Daghan B, Yavuz E. COX2 inhibition in the treatment of COVID-19: Review of literature to propose repositioning of celecoxib for randomized controlled studies. *Int J Infect Dis*. 2020;101:29-32. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1466
122. Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M, et al.; ISARIC4C Investigators. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: A matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 May 7. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00104-1
123. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003308. doi: 10.1371/journal.pmed.1003308
124. Kow CS, Hasan SS. The risk of mortality in patients with COVID-19 with pre-diagnosis use of NSAIDs: A meta-analysis. *Inflammopharmacology*. 2021 Apr 21:1-4. doi: 10.1007/s10787-021-00810-1
125. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):305-307. doi: 10.1038/s41581-020-0279-4
126. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923
127. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibi-

- tors and risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441-2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975
128. Egeli BH, Sparks JA, Kim AHJ, Liew JW. Hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 and its potential cardiovascular toxicity: Hero or villain? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35(1):101658. doi: 10.1016/j.berh.2020.101658
 129. Ladapo JA, McKinnon JE, McCullough PA, Risch H. Randomized controlled trials of early ambulatory hydroxychloroquine in the prevention of COVID-19 infection, hospitalization, and death: meta-analysis. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.09.30.20204693
 130. Bansal P, Goyal A, Cusick A 4th, Lahan S, Dhaliwal HS, Bhyan P, et al. Hydroxychloroquine: a comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019. *Ann Med.* 2021;53(1):117-134. doi: 10.1080/07853890.2020.1839959
 131. Ferreira A, Oliveira ESA, Bettencourt P. Chronic treatment with hydroxychloroquine and SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;93(2):755-759. doi: 10.1002/jmv.26286
 132. Gentry CA, Humphrey MB, Thind SK, Hendrickson SC, Kurdgelashvili G, Williams RJ 2nd. Long-term hydroxychloroquine use in patients with rheumatic conditions and development of SARS-CoV-2 infection: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(11):e689-e697. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30305-2
 133. Rentsch CT, DeVito NJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al. Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on COVID-19 mortality: A population-based cohort study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the OpenSAFELY platform. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(1):e19-e27. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30378-7
 134. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155-166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x
 135. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
 136. Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(9):1036-1041. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834
 137. Favalli EG, Bugatti S, Klersy C, Biggiongero M, Rossi S, De Lucia O, et al. Impact of corticosteroids and immunosuppressive therapies on symptomatic SARS-CoV-2 infection in a large cohort of patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):290. doi: 10.1186/s13075-020-02395-6
 138. Schäfer M, Strangfeld A, Hyrich KL, Carmona L, Gianfrancesco M, Lawson-Tovey S, et al. Response to: "Correspondence on "Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician reported registry"" by Mulhearn et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 1. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220134
 139. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Pivonello R, et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1141-1147. doi: 10.1007/s40618-020-01266-w
 140. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
 141. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2021;47(5):521-537. doi: 10.1007/s00134-021-06394-2
 142. The REMAP-CAP Investigators, Gordon CA, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19 – Preliminary report. *medRxiv* 2021. doi: 10.1101/2021.01.07.21249390
 143. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): Preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv.* 2021. doi: 10.1101/2021.02.11.21249258
 144. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110698. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110698
 145. Snow TAC, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, Singer M, Arulkumaran N. Tocilizumab in COVID-19: A meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med.* 2021 May 21:1-12. doi: 10.1007/s00134-021-06416-z
 146. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv.* 2021. doi: 10.1101/2021.01.26.21250494
 147. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):183-190. [Alekberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):183-190 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190
 148. Chiu L, Chow R, Chiu N, Lo C-H, Aggarwal R, Lee J, et al. Colchicine use in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2021. doi: 10.1101/2021.02.02.21250960
 149. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Бариситиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуноспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(3):304-316. [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: New pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(3):304-316 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
 150. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 11. doi: 10.1056/NEJMoa2031994
 151. Mehta P, Ciurtea C, Scully M, Levi M, Chambers RC. JAK inhibitors in COVID-19: the need for vigilance regarding increased inherent thrombotic risk. *Eur Respir J.* 2020;56(3):2001919. doi: 10.1183/13993003.01919-2020
 152. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2019:464. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow:GEOTAR-Media;2019:464 (In Russ.)].
 153. Anderson RM, Vegvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. *Lancet.* 2020;396(10263):1614-1616. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32318-7
 154. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11(10):754-765. doi: 10.1016/j.autrev.2012.02.001
 155. Sarkar S, Khanna P, Singh AK. Impact of COVID-19 in patients with concurrent co-infections: A systematic review and meta-analyses. *J Med Virol.* 2021;93(4):2385-2395. doi: 10.1002/jmv.26740
 156. Conlon A, Ashur C, Washer L, Eagle KA, Hofmann Bowman MA. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control.* 2021;49(6):694-700. doi: 10.1016/j.ajic.2021.02.012
 157. Boekel L, Hooijberg F, van Kempen ZLE, Vogelzang EH, Tas SW, Killestein J, et al. Perspective of patients with autoimmune diseases on COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(4):e241-e243. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00037-0
 158. Guidry JPD, Laestadius LI, Vraga EK, Miller CA, Perrin PB, Burton CW, et al. Willingness to get the COVID-19 vaccine with

- and without emergency use authorization. *Am J Infect Control*. 2021;49(2):137-142. doi: 10.1016/j.ajic.2020.11.018
159. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: Two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887-897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
160. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
161. Schulze-Koops H, Specker C, Skapenko A. Vaccination of patients with inflammatory rheumatic diseases against SARS-CoV-2: Considerations before widespread availability of the vaccines. *RMD Open*. 2021;7(1):e001553. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001553
162. Calabrese L, Winthrop KL. Rheumatology and COVID-19 at 1 year: Facing the unknowns. *Ann Rheum Dis*. 2021 March 3. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219957
163. Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, Haslacher H, Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: Evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis*. 2021 May 6. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220408
164. Deepak P, Kim W, Paley MA, Yang M, Carvidi AB, El-Qunni AA, et al. Glucocorticoids and B cell depleting agents substantially impair immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2021 Apr 9. doi: 10.1101/2021.04.05.21254656
165. Boyarsky BJ, Ruddy JA, Connolly CM, Ou MT, Werbel WA, Garonzik-Wang JM, et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar 23. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220289
166. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021 May 11. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220604
167. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar 24. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272
168. Simon D, Tascilar K, Fagni F, Krönke G, Kleyer A, Meder C, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021 May 6. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220461
169. Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 25 May 2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220597
170. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 16. doi: 10.1056/NEJMoa2105385
171. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104840
172. Goldman M, Hermans C. Thrombotic thrombocytopenia associated with COVID-19 infection or vaccination: Possible paths to platelet factor 4 autoimmunity. *PLoS Med*. 2021;18(5):e1003648. doi: 10.1371/journal.pmed.1003648
173. Dotan A, Shoenfeld Y. Perspectives on vaccine induced thrombotic thrombocytopenia. *J Autoimmun*. 2021;121:102663. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102663
174. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1
175. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): A single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021;396(10267):1979-1993. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1
176. Белов БС. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):401-404. [Belov BS. Vaccination in rheumatic diseases: An ally or an enemy? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):401-404 (In Russ.)].
177. Westra J, Rondaan C, van Assen S, Bijl M. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(3):135-145. doi: 10.1038/nrrheum.2014.206
178. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
179. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open*. 2019;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/000-002-1598-8360>

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

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

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

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

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

Никитинская О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7874-1679>

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

Моисеев С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Загребнева А.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>

«Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль

А.Е. Каратеев¹, В.Н. Амирджанова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}, А.М. Лиля^{1,3}, Л.И. Алексеева¹,
Е.Ю. Погожева¹, Е.С. Филатова¹, В.А. Нестеренко¹

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

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

³Russian 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

Борьба с последствиями COVID-19 — заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, — является серьезной и весьма актуальной задачей, стоящей перед современной медициной. COVID-19 нередко имеет тяжелое течение и сопровождается полиорганным поражением, системным иммунным воспалением, коагулопатией, нейроэндокринными и метаболическими нарушениями. Даже при относительно благоприятном течении последствиями инфекции SARS-CoV-2 могут стать дегенеративные изменения многих органов (легочный фиброз, кардиосклероз), различные функциональные и психоэмоциональные расстройства. Вследствие этого у 10–50% пациентов в течение длительного времени после стихания острых проявлений COVID-19 и элиминации вируса сохраняются различные неприятные симптомы. Данная патология обозначается как «постковидный синдром» (ПКС). Основными элементами ПКС являются хроническая боль, утомляемость и психоэмоциональные проблемы. Функциональные нарушения, аутоиммунные процессы и тяжелый психологический дистресс после перенесенного COVID-19 могут вызывать развитие и обострение заболеваний, характеризующихся хронической болью и утомляемостью, таких как фибромиалгия и синдром хронической усталости. Терапия и профилактика ПКС включают коррекцию функциональных нарушений, контроль боли, последовательную физическую, психологическую и социальную реабилитацию.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, скелетно-мышечная боль

Для цитирования: Каратеев АЕ, Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ, Лилля АМ, Алексеева ЛИ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Нестеренко ВА. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль.

Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):255–262.

“POST-COVID SYNDROME”: THE FOCUS IS ON MUSCULOSKELETAL PAIN

Andrey E. Karateev¹, Vera N. Amirdzhanova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Aleksander M. Lila^{1,2}, Lyudmila I. Alekseeva¹,
Elena Yu. Pogozheva¹, Ekaterina S. Filatova¹, Vadim A. Nesterenko¹

Combating the consequences of COVID-19, a disease caused by the new coronavirus infection SARS-CoV-2, is a serious and very urgent task facing modern medicine. COVID-19 often has a severe course and is accompanied by multiple organ damage, systemic immune inflammation, coagulopathy, neuroendocrine and metabolic disorders. Even with a relatively favorable course, the consequences of SARS-CoV-2 infection can be degenerative changes in many organs (pulmonary fibrosis, cardiosclerosis), various functional and psychoemotional disorders. As a result, in 10–50% of patients, various unpleasant symptoms persist for a long time after the acute manifestations of COVID-19 subside and the virus is eliminated. This pathology is referred to as “post-COVID syndrome” (PCS). The main elements of PCS are chronic pain, fatigue, and psychoemotional problems. Functional disorders, autoimmune processes, and severe psychological distress after COVID-19 can cause the development and exacerbation of diseases characterized by chronic pain and fatigue, such as fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Therapy and prevention of PCS include correction of functional disorders, pain control, and consistent physical, psychological, and social rehabilitation.

Key words: COVID-19, post-COVID syndrome, musculoskeletal pain

For citation: Karateev AE, Amirdzhanova VN, Nasonov EL, Lila AM, Alekseeva LI, Pogozheva EYu, Filatova ES, Nesterenko VA. “Post-COVID syndrome”: The focus is on musculoskeletal pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):255–262 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-255-262

Продолжающаяся уже более года пандемия COVID-19 стала величайшим испытанием, выпавшим на долю современного поколения врачей [1]. Уже сейчас популяционная распространенность инфекции SARS-CoV-2 достигает масштабов самой большой пандемии нового времени — «испанки» (1918–1920 гг.), вызванной вирусом гриппа H1N1 и приведшей к гибели более 17 млн человек [2]. По данным Университета Джона Хопкинса, на 18 апреля 2021 г. в мире было зафиксировано более 141 млн случаев COVID-19, с которыми связывают летальный исход более чем у 3 млн пациентов. В России общее число жителей, болеющих в настоящее время COVID-19 или перенесших это заболевание, превышает 4,6 млн, а число смертей, вызванных этим заболеванием, — более 103 тыс. [3].

Без сомнения, эти грозные цифры заставляют считать борьбу с COVID-19, разработку действенных методов лечения и профилактики этой болезни приоритетными задачами для мировой медицинской науки.

COVID-19 — сложное, многоплановое и в ряде случаев весьма тяжелое заболевание. Вирус SARS-CoV-2 благодаря специальному S-гликопротеину («spike») связывается со своей основной «мишенью» — ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), который широко представлен на мембране многих клеток человеческого организма (прежде всего эпителиальных и эндотелиальных), затем с помощью трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) проникает во внутриклеточное пространство и совершает цикл репликации, вызывая некробиотические изменения

Контакты: Каратеев
Андрей Евгеньевич,
aekarat@yandex.ru

Contacts: Andrey
Karateev,
aekarat@yandex.ru

Поступила 21.04.2021
Принята 24.05.2021

и последующую гибель зараженной клетки. Появление антигенов вируса и продуктов клеточной деструкции (DAMP — молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением) провоцирует системную реакцию иммунной системы с активацией клеток моноцитарно-макрофагального ряда, Т- и В-лимфоцитов и волнообразно нарастающую продукцию цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 6, 8 и др., гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли (ФНО) α , интерфероны (ИФН) γ , α и β , различные хемокины. Каскадная активация синтеза цитокинов и хемокинов, резко повышающая их концентрацию в плазме крови, при неблагоприятном течении болезни реализуется в виде «цитокинового шторма». Некробиоз клеток эндотелиальной выстилки сосудов, связанный с цитопатическим действием SARS-CoV-2, фиксацией иммунных комплексов и активацией комплемента, вызывает распространенный васкулит, гиперпродукцию сосудистого эндотелиального фактора роста, активацию свертывающей системы и тромбоцитов. Данная патология проявляется острым воспалением сосудов различного калибра, локальными тромбозами, тромбоэмболиями и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Непосредственная вирусная атака, системная воспалительная реакция, нарушения микроциркуляции и тромбоэмболические осложнения приводят к поражению многих органов и систем. Кроме типичных для инфекции SARS-CoV-2 двусторонней пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), при COVID-19 развивается поражение сердечно-сосудистой системы (перикардит, миокардит, эндокардит, васкулит, тромбоэмболические осложнения), пищеварительной системы (желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и печени), почек, периферической и центральной нервной системы (ЦНС), скелетно-мышечной системы, и др. [1, 4, 5].

К сожалению, массивное разрушение высокодифференцированных клеток и организованного межклеточного матрикса, вызванное инфекцией SARS-CoV-2, иммунными, гипоксическими и микроциркуляторными нарушениями, а также пережитый дистресс (особенно при тяжелом течении болезни) даже при благоприятном завершении COVID-19 и полной элиминации вируса не могут пройти без последствий. В исходе болезни следует ожидать развития — в большей или меньшей степени — дегенеративных и дистрофических изменений (в частности, легочного фиброза), умеренных или выраженных нарушений функции органов и систем, а также психоэмоциональных проблем (включая посттравматическое стрессовое расстройство (ПСТР)) [6]. Сохраняющийся в период реконвалесценции

после перенесенного COVID-19 симптомокомплекс получил наименование «постковидный синдром» (ПКС) и кодируется по МКБ как «Состояние после COVID-19» (10 U09.9). В зарубежной литературе также достаточно широко используется англоязычный термин «Long COVID» («длительный COVID») [7].

Последствия инфекции SARS-CoV-2

Как было отмечено выше, прямой цитопатический эффект SARS-CoV-2 и возникающее в ответ на инфекцию системное иммунное воспаление могут вызывать поражение различных органов и тканей человеческого организма.

Неизбежным следствием вирусной пневмонии (особенно если она осложняется ОРДС и вторичной бактериальной инфекцией) становится диффузный интерстициальный легочный фиброз, распространенность которого определяется объемом разрушения легочной ткани и тяжестью сосудистых изменений. Принципиальную роль здесь играет гиперпродукция трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), основного активатора фиброза, оказывающего противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, стимулирующего пролиферацию и дифференцировку фибробластов, ускоряющего синтез коллагеновых волокон и подавляющего активность коллагеназ. Прогрессирование фиброзных изменений приводит к утрате существенной части активной альвеолярной ткани, снижению жизненной емкости и перфузионной способности легких, что обуславливает хроническую гипоксемию и гипоксию, а также нарастающее повышение давления в системе легочной артерии с развитием «легочного сердца» [8–10].

Фиброзные изменения также захватывают миокард. Причинами развития кардиосклероза могут быть: непосредственный цитопатический эффект SARS-CoV-2, обуславливающий гибель кардиомиоцитов; связанная с блокадой S-белком вируса АПФ-2 стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), приводящая к вторичному гиперальдостеронизму; хроническая гипоксия; нарастание постнагрузки на правый желудочек при пневмонии и последующем развитии легочного фиброза; кардиотоксическое действие лекарств, которые применялись для терапии COVID-19 (таких как гидроксихлорохин и азитромицин). Кардиосклероз приводит к формированию дилатационной кардиомиопатии, снижению фракции выброса и развитию хронической сердечной недостаточности [11, 12].

Принципиальное значение в патогенезе нарушений микроциркуляции, возникающих после перенесенного COVID-19, придается последствиям системных тромбоэмболических

осложнений. По данным А. Di Minno и соавт. [13], которые провели метаанализ 12 исследований ($n=1988$), взведенное среднее число венозных тромбозов при COVID-19 достигает 31%, причем частота тромбозов глубоких вен составляла 19,8% (95% ДИ: 10,5–34,0%), тромбоэмболии сосудов легких – 18,9% (95% ДИ: 14,4–24,3%). При этом, согласно обзору ряда исследований, проведенному М. Zuin и соавт. [14], частота венозных тромбозов у лиц, недавно перенесших COVID-19, составляет 0,2–0,5%.

Одним из частых висцеральных осложнений при тяжелом течении COVID-19 является поражение почек. Непосредственное цитопатическое действие SARS-CoV-2 на нефроны, активация РААС, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и тромбозы ренальных сосудов приводят к нарушениям функции почек вплоть до острой почечной недостаточности (ОПН). Согласно данным серии наблюдательных и когортных исследований, потенциально опасные ренальные осложнения отмечались у каждого пятого пациента, госпитализированного по поводу COVID-19. У 3–4% больных развитие ОПН потребовало проведения гемодиализа. Исходом данной патологии может стать прогрессирующий нефросклероз с развитием или прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) [15–17].

Принципиальную роль в развитии «последствий» инфекции SARS-CoV-2 играет повреждение периферических нервов и ЦНС. Вирус, учитывая широкую представленность АПФ-2 на мембране нейронов, может проникать в нервную ткань, распространяясь по организму как гематогенным путем, так и при помощи ретроградного аксонального транспорта. Вирусная и последующая аутоиммунная «атаки» могут приводить к развитию клинически выраженных форм моно- и полинейропатии, а также энцефалита. С данной патологией связывают, в частности, аносмию и агевзию – характерные ранние симптомы инфекции SARS-CoV-2. Около 10% больных имеют такие симптомы энцефалита, как стойкие головные боли, головокружение, слабость, сонливость и дезориентация. Развитие патологии периферической нервной системы и ЦНС также связано с системным васкулитом, тромбоэмболическими осложнениями на уровне мелких и крупных сосудов, дисбалансом РААС и системной гиперпродукцией цитокинов. Последствиями этого могут стать демиелинизирующие процессы (в частности имеются описания синдрома Гийена – Барре), очаговые некрозы нейронов, функциональные сенсорные, нейромышечные и когнитивные нарушения [18–20].

Активная фаза COVID-19, особенно при тяжелом течении заболевания, нередко сопровождается нарушениями в психоэмоциональной и интеллектуально-мнестической сферах. Так, J. Rogers и соавт. [21], оперируя данными 65 клинических работ, отметили нарушение сознания у 28% больных, депрессию – у 32,6%, нарушение памяти – у 34,1%, инсомнию – у 41,9%. У 65% пациентов, находившихся в критическом состоянии, развивались признаки делирия. Частота ПСР после перенесенной болезни составила в среднем 32,2%. Серьезное значение в развитии последствий COVID-19 придается дисфункции вегетативной нервной системы, определяющей появление ортостатической гипотензии, тахикардии, чувства «перебоев» в сердце, головокружения и др. [22].

В остром периоде COVID-19 подавляющее большинство пациентов отмечают боли в мышцах и суставах, мышечную слабость и выраженную утомляемость. Патогенез

данных проявлений болезни может быть связан с поражением мышечной ткани, вызванным иммунокомплексным воспалением, системными нарушениями микроциркуляции (описана патология капилляров с развитием «сладжа» крови) и тканевой гипоксией. Некробиотические изменения миоцитов при COVID-19 подтверждает повышение уровня креатинфосфокиназы, аспартатаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы. При критическом течении заболевания в качестве крайней степени поражения мышечной ткани описан рабдомиолиз, сопровождающийся тяжелой интоксикацией и быстрым развитием ОПН. Последствиями перенесенного COVID-19 являются рассеянный фиброз мышечной ткани, мышечная атрофия, а также нарушения нейротрансмиттерных процессов [23, 24].

Еще одним осложнением инфекции SARS-CoV-2 могут стать эндокринные нарушения, в т. ч. острая и хроническая надпочечниковая недостаточность. Данный вирус обладает способностью оказывать прямое цитопатическое действие на клетки гипоталамуса, гипофиза и коры надпочечников. Некробиоз клеток эндокринной системы также вызывается васкулитом, гипоксией, системной воспалительной реакцией и вторичными аутоиммунными процессами. Например, зафиксирована молекулярная мимикрия S-протеина SARS-CoV-2 и адренокортикотропного гормона, которая может привести к появлению аутоантител. Относительная и абсолютная недостаточность коры надпочечников в период реконвалесценции может быть последствием предельно высокой синтетической активности («истощения») симпатoadреналовой системы при тяжелых формах COVID-19, особенно при развитии сепсиса или шокового состояния. Следует помнить о возможности развития гипокортицизма по механизму «отрицательной обратной связи» как осложнения после использования экзогенных глюкокортикоидов, которые широко применяются в комплексной терапии госпитальных случаев COVID-19 [25].

Молекулярная мимикрия вируса SARS-CoV-2 и мощный клеточный и гуморальный ответ макроорганизма на его репликацию вызывают серьезный дисбаланс в работе иммунной системы и формирование широкого спектра аутоантител. После перенесенного COVID-19 зафиксировано значительное повышение титра антинуклеарного фактора (АНФ), формирование антифосфолипидных антител, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к Ro, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду, антиэритроцитарных антител и др. Имеются доказательства того, что SARS-CoV-2 может стать пусковым моментом развития ряда аутоиммунных заболеваний, таких как синдром Гийена – Барре, антифосфолипидный синдром, ревматоидный артрит (РА), болезнь Кавасаки, аутоиммунная гемолитическая анемия, сахарный диабет 1-го типа и др. [26, 27].

Клинические проявления ПКС: утомляемость и боль

Миалгии и артралгии относятся к числу характерных проявлений вирусной инфекции. Эти симптомы возникают у 50–90% больных в остром периоде COVID-19, при этом их частота и выраженность коррелируют с тяжестью течения заболевания и наличием стойкой фебрильной лихорадки [28].

В период реконвалесценции и элиминации вируса у многих пациентов остаются предпосылки для хронизации ряда симптомов болезни. Как было отмечено выше, это связано с дегенеративными и воспалительными изменениями скелетно-мышечной системы, иммунными нарушениями, органическим повреждением периферической и центральной нервной системы, определяющими возможность развития периферической и центральной сенситизации, психоэмоциональными проблемами, а также висцеральной патологией, создающей серьезный коморбидный фон [6, 29, 30] (рис. 1).

В настоящее время мы не имеем точной статистики ПКС. Предварительная оценка (например, представленная в статье Н. Кемп и соавт. [31]) показывает, что клиника «длительного COVID» отмечается примерно у 10% больных. В частности, наблюдение когорты из 4182 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 показало сохранение симптомов после завершения острого периода болезни

через 28 дней у 13%, через 8 недель — у 4,5%, через 12 недель — у 2,3% из них [31].

Более высокую частоту развития ПКС продемонстрировали египетские ученые I. Galal и соавт. [32], наблюдавшие когорту из 430 пациентов, перенесших COVID-19. После реконвалесценции при средней длительности наблюдения $176 \pm 35,1$ дня симптомы заболевания сохранялись у 26,5% больных: миалгии — у 60%, артралгии — у 56%, депрессия и тревога — у 50%, инсомния — у 50%, головная боль — у 40%, снижение концентрации — у 35%, нарушения памяти — у 15%.

Похожий результат был получен итальянскими исследователями A. Carfi и соавт. [33], описавшими состояние 143 больных, перенесших COVID-19 и имевших такие критерии выздоровления, как прекращение лихорадки и отрицательный результат ПЦР. Клиническая картина анализировалась в среднем через 2 месяца после завершения острого периода COVID-19. Лишь 12,6% обследованных

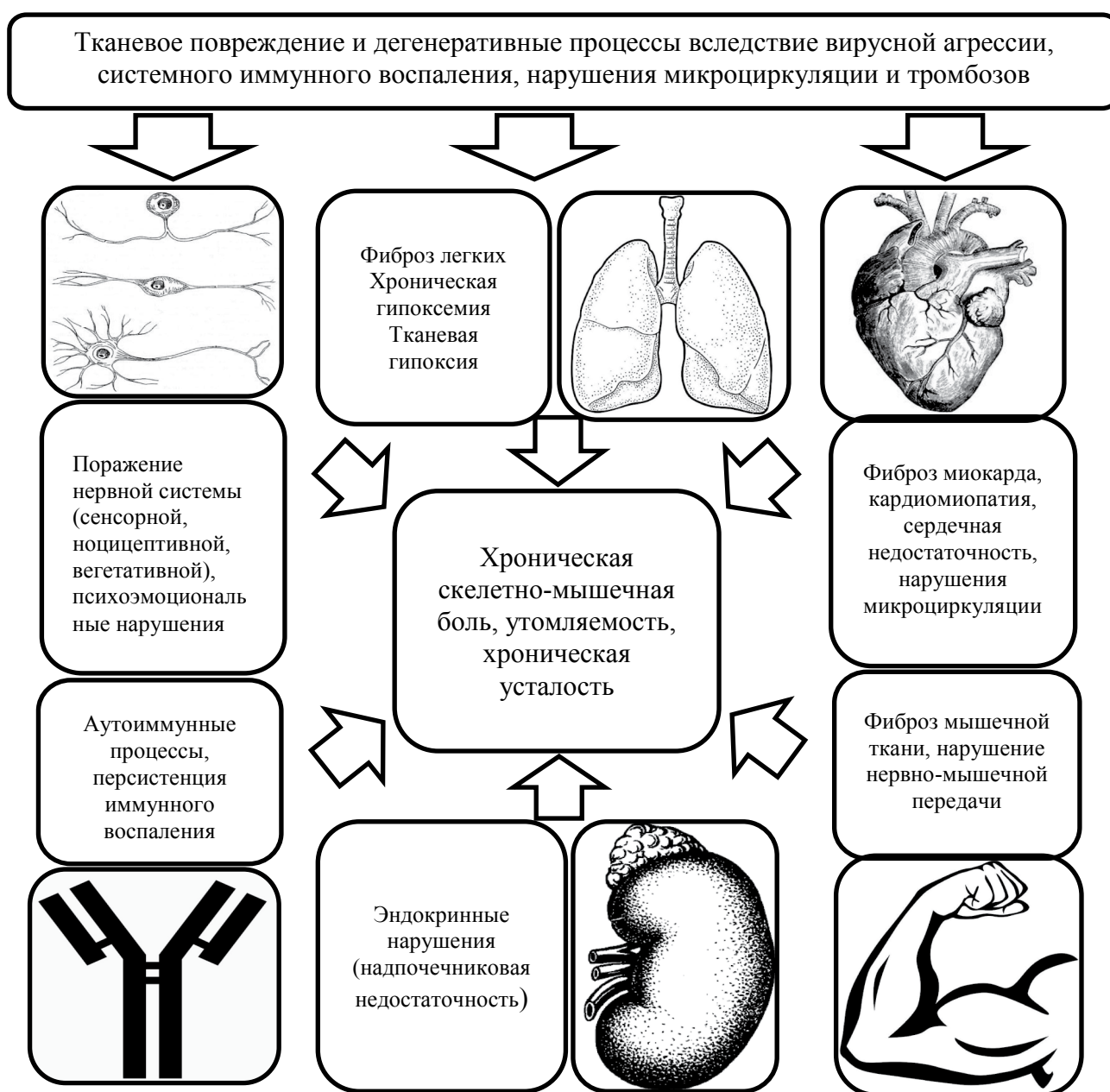


Рис. 1. Схема развития скелетно-мышечной боли после перенесенного COVID-19

не предъявляли каких-либо жалоб, связанных с перенесенной болезнью. Артралгии отмечались у 27,3%, торакалгии — у 21,7%, миалгии — у 12% пациентов, утомляемость — у 53,1%, инсомния — у 43,4% реконвалесцентов.

Британские ученые S. Halpin и соавт. [34] оценили состояние 100 пациентов, перенесших тяжелый («госпитальный») COVID-19. Через 1–2 месяца после выписки скелетно-мышечные боли отмечались у 30% пациентов, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии, и у 15% пациентов с более легким течением заболевания. Утомляемость как кардинальный симптом ПКС отмечалась у 72% и 65% обследованных лиц соответственно.

Ученые из США L. Jacobs и соавт. [35] опросили 183 пациентов, перенесших COVID-19. Опрос проводился через 35 суток после выписки из стационара. Согласно полученным данным, миалгии и повышенная утомляемость беспокоили 55% реконвалесцентов.

В исследовании германских ученых частота скелетно-мышечной боли у лиц, перенесших COVID-19, составила 12% [36].

F. Soares и соавт. [37] сравнили наличие скелетно-мышечной боли у 46 пациентов, находившихся в стационаре для лечения COVID-19, и 73 лиц, госпитализированных в тот же период по другим причинам. После выписки из стационара частота хронической боли (продолжавшейся более 3 месяцев) у пациентов после COVID-19 составила 19,6%, в контрольной группе — 1,4% ($p=0,002$). Жалобы на выраженную утомляемость предъявляли 66,8% и 2,5% обследованных лиц соответственно ($p=0,001$).

Большой интерес представляет работа С. Huang и соавт. [38], оценивших состояние 1733 госпитальных пациентов (средний возраст — 57 лет; 52% мужчин), перенесших COVID-19, при достаточно длительном сроке наблюдения — в среднем через 186 дней (95% ДИ: 175–199 дней). 439 пациентов из числа включенных в исследование перенесли болезнь без кислородной поддержки, 1172 пациента получали ее, 122 потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Через 6 месяцев после выписки утомляемость и мышечная слабость отмечались у 66%, 59% и 81%, нарушение сна — у 27%, 26% и 26%, боль в суставах — у 12%, 8% и 15%, миалгии — у 3%, 2% и 3%, боль в груди — у 4%, 4% и 9% больных соответственно. В целом по группе частота этих нарушений составляла 63%, 26%, 9%, 2% и 5% соответственно (рис. 1).

В настоящее время опубликованы 2 метаанализа, представляющие данные по основным симптомам ПКС при длительном наблюдении. Так, S. Lopez-Leon и соавт. [39] сопоставили результаты 15 исследований ($n=47910$) с длительностью наблюдения больных, перенесших COVID-19, от 14 до 110 дней. Наиболее частыми проявлениями ПКС оказались утомляемость (58%), головная боль (44%), нарушения внимания (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%). Частота артралгий составляла в среднем 19% (от 7% до 34%), боли в груди — 16% (от 10% до 22%). В работе J. Himmels и соавт. [40] обобщаются результаты 11 исследований, в которых оценивалось состояние пациентов, перенесших COVID-19 ≥ 6 месяцев назад. Отмечался существенный «разброс» данных в зависимости от популяции и тяжести перенесенного заболевания. В итоге утомляемость была зафиксирована у 23–80%, боли в суставах — у 9%, миалгии — у 5–43% реконвалесцентов.

Последствием COVID-19 может стать обострение уже имеющихся хронических заболеваний, которые

проявляются скелетно-мышечной болью. Так, N. Attal и соавт. [41] провели анализ состояния 50 пациентов с полиневропатией, радикулопатией, травмой спинного мозга и перенесенным инсультом, заболевших COVID-19. 49 из них перенесли инфекцию SARS-CoV-2 достаточно легко, и лишь 1 пациент погиб вследствие респираторных осложнений. Однако у всех выживших пациентов в период реконвалесценции отмечалось усиление невропатической боли.

Перенесенный COVID-19 может стать причиной развития или обострения фибромиалгии и синдрома хронической усталости (доброкачественный миалгический энцефаломиелит) — патологии, связанной с дисфункцией ноцицептивной и вегетативной нервной системы, для которой характерно наличие выраженной утомляемости, психоэмоциональных нарушений и хронической боли. В настоящее время нет четких данных об увеличении частоты этих заболеваний у лиц, которые перенесли инфекцию SARS-CoV-2. С другой стороны, развитие ПКС, имеющего сходную клинику, может затруднять их своевременную диагностику [42–44].

Имеется еще один важный момент, который может способствовать формированию хронической боли в рамках ПКС. Значительная часть пациентов, перенесших COVID-19, испытывают проблемы в психоэмоциональной сфере. Это демонстрирует, в частности, работа Y. Lee и соавт. [45], выполнивших метаанализ 65 исследований, в которых оценивалось психическое здоровье 97333 работающих пациентов, перенесших COVID-19, из 21 страны мира. Согласно полученным данным, признаки депрессии (в основном умеренно выраженной) были отмечены у 21,7% (95% ДИ: 18,3–25,2%), тревожности — у 22,1% (95% ДИ: 18,2–26,3%), посттравматического стрессового расстройства — у 21,5% (95% ДИ: 10,5–34,9%) пациентов.

Интересно, что инфекция SARS-CoV-2, несмотря на высокую иммуногенность вируса и значительную частоту артралгий, относительно редко сопровождается развитием истинного реактивного артрита. По всей видимости, первыми эту патологию описали в ноябре 2020 г. S. Parisi и соавт. [46]. Они наблюдали пациентку 58 лет, у которой артрит голеностопного сустава развился через 25 дней после появления признаков COVID-19. Подтверждением этиологической роли SARS-CoV-2 стало

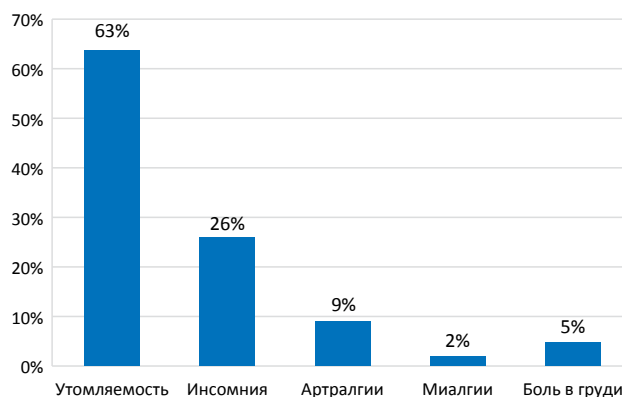


Рис. 2. Проявления постковидного синдрома — анализ состояния 1733 пациентов через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 (адаптировано из статьи С. Huang и соавт. [38])

отсутствие признаков других ревматических заболеваний, включая повышение уровня РФ, АЦП, АНФ, наличие HLA B-27. Позднее М. Gasparotto и соавт. [47] представили собственное наблюдение постковидного артрита и еще 6 случаев развития данной патологии, описанных в публикациях других авторов. На момент подготовки настоящей статьи в системе PubMed нам удалось обнаружить сообщения о 14 случаях артрита, возникшего после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

Принципиальные подходы для профилактики и терапии ПКС

Терапия ПКС должна носить персонализированный характер и определяться особенностями данного состояния у конкретного пациента — выраженностью висцеральной патологии (дыхательная и сердечная недостаточность, ХБП, и др.), наличием признаков системной воспалительной реакции, болей в суставах и мышцах, выраженной утомляемости, проблем в интеллектуально-мнестической и психоэмоциональной сферах [6, 48].

Возможно, в ближайшем будущем для патогенетической терапии ПКС будут применяться лекарственные средства, тормозящие развитие фиброза (проходящие 2–3-ю фазы клинических испытаний в онкологии, включая ингибиторы ТФР- β , ингибитор ангиокиназ нинтеданиб), а также препараты, подавляющие аутоиммунное воспаление [6].

Для некоторой части пациентов, особенно при наличии признаков надпочечниковой недостаточности, может оказаться полезным использование небольших доз глюкокортикоидов [6, 49]. При развитии мультисистемного воспалительного синдрома имеются показания для использования внутривенного иммуноглобулина, глюкокортикоидов, иммуносупрессивных препаратов и антикоагулянтов [48]. Стойкая скелетно-мышечная боль, в т. ч. вызванная обострениями хронических ревматических заболеваний и неврологическими нарушениями, а также реактивным постковидным артритом, требует назначения анальгетиков, а также антидепрессантов и антиконвульсантов. Здесь

важно отметить, что опасения в отношении применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в период пандемии COVID-19 во многом рассеяны последними эпидемиологическими исследованиями. Наиболее веские данные по этому вопросу были получены в масштабной работе OpenSAFELY. В ходе этого исследования А. Wong и соавт. оценили частоту летальных исходов, связанных с COVID-19, у 536423 больных, получавших НПВП, и 1927284 лиц, не принимавших эти препараты, а также у 708781 больного РА и остеоартритом, 175495 из которых регулярно принимали НПВП. Было показано, что риск неблагоприятного исхода COVID-19 практически не различался у лиц, принимавших и не принимавших НПВП (отношение рисков (ОР) — 0,98 (95% ДИ: 0,8–1,14)), и оказался даже ниже у пациентов с ревматическими заболеваниями, использовавшими эти препараты (ОР — 0,78 (95% ДИ: 0,64–0,94) [50].

Без сомнений, ведущее значение для борьбы с осложнениями COVID-19 имеет этапная система физической и психологической реабилитации, включающая дозированное повышение физической активности, аэробные упражнения, регулярные прогулки на свежем воздухе, психофизические занятия и контроль веса. Необходимы специальные образовательные циклы для пациентов, рациональная психотерапия и система социальной поддержки, особенно для пациентов со стойкими функциональными нарушениями, психоэмоциональными и интеллектуально-мнестическими проблемами [51–53].

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123–132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Reflections of a rheumatologist. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123–132 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
- Spreeuwenberg P, Kroneman M, Paget J. Reassessing the global mortality burden of the 1918 influenza pandemic. *Am J Epidemiol*. 2018;187(12):2561–2567. doi: 10.1093/aje/kwy191
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). URL: <https://origin-coronavirus.jhu.edu/map.html>. (Accessed: 18th April 2021).
- Darif D, Hammi I, Kihel A, El Idrissi Saik I, Guessous F, Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microb Pathog*. 2021;18(153):104799. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104799
- Capaccione KM, Yang H, West E, Patel H, Ma H, Patel S, et al. Pathophysiology and imaging findings of COVID-19 infection: An organ-system based review. *Acad Radiol*. 2021;28(5):595–607. doi: 10.1016/j.acra.2021.01.022
- Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;20:1–9. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3
- Summary of ICD coding for COVID-19. URL: <http://www.whofig.org.za/SummaryICDcoding.pdf> (Accessed: 18 April 2021).
- McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(2):L257–L265. doi: 10.1152/ajplung.00238.2020
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Tan K, Yang W, Zhao H, et al. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(3):1378–1386. doi: 10.1002/jmv.26634
- Budi EH, Schaub JR, Decaris M, Turner S, Derynck R. TGF- β as a driver of fibrosis: Physiological roles and therapeutic opportunities. *J Pathol*. 2021;254(62). doi: 10.1002/path.5680
- Shchendrygina A, Nagel E, Puntmann VO, Valbuena-Lopez S. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(1):5–14. doi: 10.1080/14779072.2021.1844005

12. Ferrara F, Vitiello A. Scientific and pharmacological rationale for the treatment of cardiac damage caused by COVID-19. *Discov Med*. 2020;30(161):155-161.
13. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and venous thromboembolism: A meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(7):763-771. doi: 10.1055/s-0040-1715456
14. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Roncon L. The risk of thrombosis after acute-COVID-19 infection. *QJM*. 2021;15:hcab054. doi: 10.1093/qjmed/hcab054
15. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;21:1-23. doi: 10.1080/10408363.2020.1860895
16. Amann K, Boor P, Wiech T, Singh J, Vonbrunn E, Knöll A, et al. COVID-19 effects on the kidney. *Pathologie*. 2021;1:1-5. doi: 10.1007/s00292-020-00900-x
17. Askari H, Sanadgol N, Azarnezhad A, Tajbakhsh A, Rafiei H, Safarpour AR, et al. Kidney diseases and COVID-19 infection: causes and effect, supportive therapeutics and nutritional perspectives. *Heliyon*. 2021;7(1):e06008. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06008
18. Lahiri D, Ardila A. COVID-19 pandemic: A neurological perspective. *Cureus*. 2020;29(12(4):e7889. doi: 10.7759/cureus.7889
19. Javed A. Neurological associations of SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2021;16. doi: 10.2174/1871527320666210216121211
20. Bandeira IP, Schlindwein MAM, Breis LC, Peron JPS, Gonçalves MVM. Neurological complications of the COVID-19 pandemic: What have we got so far? *Adv Exp Med Biol*. 2021;1321:21-31. doi: 10.1007/978-3-030-59261-5_2
21. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
22. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': Rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63-e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896
23. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep*. 2021;9(3):e14726. doi: 10.14814/phy2.14726
24. De Giorgio MR, Di Noia S, Morciano C, Conte D. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. *Acta Myol*. 2020;1;39(4):307-312. doi: 10.36185/2532-1900-034
25. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, et al. The impact of SARS-CoV-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc*. 2020;2;4(8):bvaa082. doi: 10.1210/jendso/bvaa082
26. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597
27. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021;19:102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792
28. Weng LM, Su X, Wang XQ. Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): A literature review. *J Pain Res*. 2021;26;14:147-159. doi: 10.2147/JPR.S269206
29. Walitt B, Bartrum E. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes. *Pain Rep*. 2021;16;6(1):e887. doi: 10.1097/PR9.0000000000000887
30. Marinangeli F, Giarratano A, Petrini F. Chronic pain and COVID-19: Pathophysiological, clinical and organizational issues. *Minerva Anesthesiol*. 2020. doi: 10.23736/S0375-9393.20.15029-6
31. Kemp H, Corner E, Colvin L. Chronic pain after COVID-19: Implications for rehabilitation. *Br J Anaesth*. 2020;125(4):436-440. doi: 10.1016/j.bja.2020.05.021
32. Galal I, Mohamed Hussein A, Amin M, Saad MM, Zayan HEE, Abdelsayed MZ, et al. Determinants of persistent post-COVID-19 symptoms: Value of a novel COVID-19 symptom score. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2021;15:10. doi: 10.1186/s43168-020-00049-4
33. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603
34. Halpin S, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013-1022. doi: 10.1002/jmv.26368
35. Jacobs L, Paleoudis E, Bari D, Nyirenda T, Friedman T, Gupta A, et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020;11;15(12):e0243882. doi: 10.1371/journal.pone.0243882
36. Meyer-Frießem CH, Gierthmühlen J, Baron R, Sommer C, Üçeyler N, Enax-Krumova EK. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: A narrative review of current knowledge. *Pain Rep*. 2021;20;6(1):e893. doi: 10.1097/PR9.0000000000000893
37. Soares FHC, Kubota GT, Fernandes AM, Hojo B, Couras C, Costa BV, et al. Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID-19 survivors, a controlled study. *Eur J Pain*. 2021. doi: 10.1002/ejp.1755
38. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
39. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo P, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Sq*. 2021;rs.3.rs-266574. doi: 10.21203/rs.3.rs-266574/v1
40. Himmels JPW, Qureshi SA, Brurberg KG, Gravingen KM. COVID-19: Long-term effects of COVID-19. Rapid review. URL: <https://www.fhi.no/en/publ/2021/Long-Term-Effects-of-COVID-19> (Accessed: 18th April 2021).
41. Attal N, Martinez V, Bouhassira D. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain Rep*. 2021;6(1):e884. doi: 10.1097/PR9.0000000000000884
42. Mohabbat AB, Mohabbat NML, Wight EC. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;4(6):764-766. doi: 10.1016/j.mayocpiq.2020.08.002
43. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:606824. doi: 10.3389/fmed.2020.606824
44. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021;146:110469. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110469
45. Li Y, Scherer N, Felix L, Kuper H. Prevalence of depression, anxiety and post-traumatic stress disorder in health care workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(3):e0246454. doi: 10.1371/journal.pone.0246454
46. Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(11):e655-e657. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30348-9
47. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: A case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021;1-6. doi: 10.1007/s10067-020-05550-1
48. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
49. Chandrashekhara S, Jaladhar P, Paramshetti S, Ramachandran V, Nizar SF, Kori D. Post COVID inflammation syndrome: Different

- manifestations caused by the virus. *J Assoc Physicians India*. 2020;68(12):33-34.
50. Wong AY, MacKenna B, Morton CE, Schultze A, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: An OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan 21. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219517
 51. Demeco A, Marotta N, Barletta M, Pino I, Marinaro C, Petraroli A, et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: A literature review. *J Int Med Res*. 2020;48(8):300060520948382. doi: 10.1177/0300060520948382
 52. Candan SA, Elibol N, Abdullahi A. Consideration of prevention and management of long-term consequences of post-acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19. *Physiother Theory Pract*. 2020;36(6):663-668. doi: 10.1080/09593985.2020.1766181
 53. Yang YC, Chou CL, Kao CL. Exercise, nutrition, and medication considerations in the light of the COVID pandemic, with specific focus on geriatric population: A literature review. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(11):977-980. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000393

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Алексеева Л.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
Погожева Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>
Филатова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Нестеренко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Коронавирусная болезнь 19 (COVID-19) и остеопороз: проблемы ведения пациентов и влияние терапии остеопороза на частоту развития клинически манифестной инфекции

О.М. Лесняк^{1,2}, Е.Н. Гладкова^{1,2}, К.Е. Зоткина^{2,3}, А.Л. Григорьева², Ю.А. Сафонова^{1,2},
О.Ю. Кузнецова¹, М.А. Похазникова¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 190115, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30
³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41
²Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30
³Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2

Контакты: Зоткина Кира Евгеньевна, kira.zotkina@gmail.com

Contacts: Kira Zotkina, kira.zotkina@gmail.com

Поступила 18.03.2021
Принята 25.05.2021

Отвлечение ресурсов здравоохранения в период пандемии COVID-19 от оказания плановой медицинской помощи, более тяжелое течение этой инфекции у пациентов старших возрастных групп обосновывают необходимость изучения влияния пандемии на ведение пациентов с остеопорозом (ОП).

Цель исследования — оценить влияние пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на организацию помощи пациентам с остеопорозом, а также влияние приема антиостеопорозных препаратов на заболеваемость COVID-19.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование, включающее опрос и анализ амбулаторных карт 304 пациентов с ОП, которым была рекомендована терапия патогенетическими антиостеопорозными препаратами; средний возраст — 70,8±8,8 года. Подавляющее большинство пациентов получали бисфосфонаты в пероральной или парентеральной формах.

Результаты. Проблемы со своевременным проведением денситометрии отметили 98 (32,8%) пациентов, проблемы со своевременным проведением лабораторных исследований — 91 (30,4%). 65 (22,1%) пациентов не смогли своевременно получить лекарственный препарат. Проблемы чаще встречались при использовании парентеральных средств ($p=0,002$). Кумулятивная заболеваемость COVID-19 составила 12,2%, что в 2 раза выше по сравнению с популяционной. Отмечена тенденция к меньшей частоте развития подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 при лечении деносуабом и золедроновой кислотой. Случаи COVID-19 не ассоциировались ни с дозой витамина D, ни с уровнем 25(OH)D.

Выводы. В период пандемии COVID-19 отмечается существенное снижение качества оказания медицинской помощи пациентам с ОП, что не может не привести в будущем к новой эпидемии — эпидемии низкоэнергетических переломов. Наши данные подтвердили предрасположенность старших возрастных групп к более высокой заболеваемости COVID-19. Однако не зарегистрировано отчетливой ассоциации терапии ОП с риском развития клинических проявлений COVID-19.

Ключевые слова: остеопороз, COVID-19, деносуаб

Для цитирования: Лесняк ОМ, Гладкова ЕН, Зоткина КЕ, Григорьева АЛ, Сафонова ЮА, Кузнецова ОЮ, Похазникова МА. Коронавирусная болезнь 19 (COVID-19) и остеопороз: проблемы ведения пациентов и влияние терапии остеопороза на частоту развития клинически манифестной инфекции. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):263–268.

COVID-19 AND OSTEOPOROSIS: PROBLEMS IN PATIENT MANAGEMENT AND THE IMPACT OF OSTEOPOROSIS THERAPY ON THE INCIDENCE OF CLINICAL INFECTION

Olga M. Lesnyak^{1,2}, Elena N. Gladkova^{1,2}, Kira E. Zotkina^{2,3}, Alexandra L. Grigoryeva², Yulia A. Safonova^{1,2},
Olga Yu. Kuznetsova¹, Marina A. Pokhaznikova¹

The global diversion of health resources during the COVID-19 pandemic from the provision of routine medical care, and the more frequent and severe course of this infection in older patients justify the need to study the impact of the pandemic on the management of patients with osteoporosis.

Aim — to assess the impact of the COVID-19 pandemic on the management of patients with osteoporosis, as well as the impact of anti-osteoporotic drugs on the incidence of COVID-19.

Material and methods. A cross-sectional study was conducted, including a telephone survey and analysis of outpatient records of 304 patients with osteoporosis, who were recommended therapy with anti-osteoporotic medications. The average age was 70.8±8.8 years. The vast majority of patients took bisphosphonates in oral or parenteral forms.

Results. Problems with the timely conduct of laboratory tests were noted by 91 (30.4%) subjects, DXA testing — 98 (32.8%). 65 (22.1%) were unable to receive the drug in a timely manner. Problems were more common when taking parenteral drugs ($p=0.002$). The cumulative incidence of COVID-19 was 12.2%, which is twice as high as in the population. There was a tendency to a lower incidence of confirmed SARS-CoV-2 infection when treated with denosumab or zoledronic acid. COVID-19 cases were not associated with either a vitamin D dose or a 25(OH)D level.

Conclusions. During the COVID-19 pandemic, there is a significant decline in the quality of medical care for patients with osteoporosis, which cannot but lead to a new epidemic in the future — an epidemic of low-energy fractures. Our data confirmed the predisposition of older age groups to a higher incidence of COVID-19. However, there is no clear association of osteoporosis therapy with the risk of developing clinical manifestations of COVID-19.

Key words: osteoporosis, COVID-19, denosumab

For citation: Lesnyak OM, Gladkova EN, Zotkina KE, Grigoryeva AL, Safonova YuA, Kuznetsova OYu, Pokhaznikova MA. COVID-19 and osteoporosis: Problems in patient management and the impact of osteoporosis therapy on the incidence of clinical infection. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):263–268 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-263-268

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19. К моменту подготовки данной статьи в мире число заболевших приближалось к 120 млн, умерших — к 2,6 млн. Россия занимает пятое место в мире по числу заболевших (более 4 млн). Количество умерших в РФ превысило 85 тыс. чел. [1]. Глобальная пандемия существенным образом влияет на здоровье людей старшего возраста, а также на здоровье пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), к которым относится остеопороз (ОП). С одной стороны, больные ОП старших возрастных групп могут иметь предрасположенность к COVID-19 либо к его более тяжелому течению как в силу возраста, так и под влиянием проводимой терапии. Однако фактического материала для подтверждения этого предположения пока недостаточно. С другой стороны, глобальное отвлечение ресурсов системы здравоохранения от стандартной помощи при ХНИЗ может существенно увеличивать сроки постановки диагноза, затруднять процесс лечения и реабилитации, что также влияет на тяжесть течения ХНИЗ и смертность в популяции.

По данным опроса медицинских работников 53 стран Европы, Северной и Южной Америки, Азиатско-Тихоокеанского региона и Ближнего Востока, в период пандемии DXA-денситометрия проводилась только в 29%, парентеральное введение медикаментов для лечения ОП — в 43% случаев. Треть опрошенных могли только выписывать повторные рецепты пациентам, уже получавшим лечение, но не назначали его впервые [2]. Важно также, что причиной низкой посещаемости лечебных учреждений пациентами с ОП, помимо закрытия приемов, был страх инфицирования. Так, из пациентов, имевших доступ к очной консультации врача, воспользовались этой возможностью только 18% [3]. Косвенным свидетельством существенного снижения уровня диагностики ОП во время пандемии явилось снижение числа подсчетов FRAX в среднем на 58%. Россия оказалась в подавляющем большинстве стран, в которых число подсчетов снизилось на 50–75% [4]. В России для оказания помощи пациентам с COVID-19 ряд травматологических стационаров были перепрофилированы в инфекционные, что также снизило доступность и качество оказания медицинской помощи пациентам с ОП, перенесшим переломы.

Остеопороз — хроническое заболевание, требующее непрерывного лечения. Перерывы, т. н. «лекарственные каникулы», возможны только при использовании бисфосфонатов, тогда как лечение другим антирезорбтивным агентом — моноклональным антителом к RANKL деносумабом — должно проводиться непрерывно [5, 6]. Эксперты ряда международных организаций уже высказали свое мнение о том, что медикаментозное лечение ОП необходимо продолжать в условиях пандемии, поскольку есть основания предполагать его безопасность и нежелательность перерывов в лечении. Также обсуждаются альтернативные варианты ведения больных, например, перевод на пероральные препараты или увеличение периодов времени между внутривенными инфузиями бисфосфонатов [7–9].

В России данная проблема не была освещена, что и определило **цель** данного исследования — оценить влияние пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на организацию помощи пациентам с остеопорозом, а также влияние приема антиостеопорозных препаратов на заболеваемость COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе центра ОП СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» и одобрено локальным этическим комитетом этого учреждения. План исследования: одномоментное исследование, включающее опрос и анализ амбулаторных карт.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз ОП (M80, M81 в соответствии с классификацией МКБ-10) у пациентов, обратившихся в центр ОП в 2019 г., которым была рекомендована терапия патогенетическими антиостеопорозными препаратами.

Исследование было проведено с использованием локального регистра пациентов, наблюдающихся в центре ОП. Всего в 2019 г. по поводу ОП обратился 2421 пациент, сведения о рекомендованной патогенетической терапии этого заболевания имелись у 1892 из них. Из их числа методом рандомизации (генератор случайных чисел) были отобраны 350 больных для телефонного опроса. Его проводил лечащий врач, заполнявший соответствующий опросник. Одновременно пациенты информировались об основных особенностях лечения ОП в условиях пандемии, изложенных в рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу [8], в частности о необходимости соблюдения режима введения лекарственных препаратов либо, в случае лечения бисфосфонатами, о возможности перерыва.

Вопросы анкеты включали информацию о соблюдении пациентом рекомендаций по лечению ОП, возможностях проведения лабораторного и денситометрического исследований, а также о перенесенном COVID-19. Опрос проводился в декабре 2020 г. и в январе 2021 г. В анализ также включена информация по уровню 25(OH)D в 2020 и 2021 гг., имевшаяся в амбулаторных картах 81 больного.

В целом информация получена о 307 (87,7%) из 350 пациентов, отобранных в регистре. 304 из них ответили на вопросы анкеты. О смерти 3 пациентов сообщили их родственники. Все умершие — мужчины в возрасте 67, 79 и 79 лет, причины смерти не связаны с COVID-19.

Статистический анализ выполнен в программе R-studio, версия 1.3.1073. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего арифметического значения и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$); описание признаков, отличающихся от нормального распределения — в виде медианы и межквартильного промежутка (МКП). Качественные признаки представлены в виде процентов и абсолютных чисел. Связь принимаемой дозы витамина D и соблюдения мер изоляции (предикторы) с заболеваемостью COVID-19 (исход) оценивалась с помощью логистической регрессии с коррекцией по полу и возрасту; связь уровня 25(OH)D в крови (предиктор) с заболеваемостью COVID-19 (исход) оценивалась посредством логистической регрессии без поправки на возраст и пол. Связь между группой принимаемого препарата (пероральные бисфосфонаты либо парентеральные препараты) и проблемами с его получением оценивалась с помощью теста χ^2 . Критический уровень значимости выбран как 0,05.

Результаты

В исследование включены 304 пациента: 12 (4%) мужчин и 292 (96%) женщины. Средний возраст составил

70,8±8,8 года. Медиана давности постановки диагноза ОП составила 4 года, МКП — 5 лет.

В таблице 1 приведен спектр препаратов, которые были назначены пациентам при консультации в центре, либо они получали эти препараты еще до консультации в центре ОП. 15 больных на момент опроса в силу разных причин с 2019 г. не получали лечение по поводу ОП (нежелание лечиться, отмена врачом по месту жительства и т. д.). Как следует из таблицы, подавляющее большинство пациентов принимали бисфосфонаты в пероральной или парентеральной формах. Также всем назначался colecalciferol (витамин D3) в дозе от 1000 до 2000 МЕ в день и давались рекомендации по поддержанию необходимого уровня физической активности.

В связи с перепрофилированием медицинских учреждений и режимом самоизоляции проблемы со своевременным проведением лабораторного исследования отметил 91 (30,4%) больной. 98 (32,8%) сообщили о том, что не смогли вовремя пройти денситометрическое исследование в связи с закрытием кабинета денситометрии, соблюдением мер самоизоляции либо невозможностью консультации участкового врача, который должен был дать направление на денситометрию. Чаще всего проблемы с проведением денситометрии возникали у пациентов, принимавших золедроновую кислоту (отношение шансов (ОШ) — 5,25; $p < 0,05$).

65 (22,1%) больных не могли своевременно получать медикаменты (табл. 1). Проблемы коснулись всех групп препаратов, однако при использовании пероральных бисфосфонатов (13,7%) встречались реже, чем при назначении других средств (29,2%) ($p = 0,002$) и были связаны с отсутствием возможности посетить аптеку для своевременной покупки таблеток. Наиболее частой причиной нарушения графика введения парентеральных лекарств была невозможность получения помощи среднего медицинского персонала.

При изучении влияния пандемии на двигательную активность (табл. 2) было показано, что большинство анкетированных смогли продолжить прогулки и занятия гимнастикой в том же объеме, что и до пандемии. Вместе с тем довольно много пациентов снизили свою активность. 14% из них чаще всего объясняли это снижение закрытием фитнес-центров и плавательных бассейнов либо нежеланием посещать их из-за опасности инфицирования. Единицы во время пандемии увеличили свою двигательную активность.

С марта 2020 г. у 5 больных произошли переломы. У двоих пациенток 71 и 82 лет на фоне длительного

приема бисфосфонатов выявлены атипичные переломы диафиза бедренной кости. У одной пациентки 74 лет через 12 мес. после последнего введения деносумаба (очередная инъекция пропущена из-за пандемии) развились множественные компрессионные переломы тел Th8, Th9, Th12, L1, L2 позвонков. Еще у двоих пациенток (79 и 72 лет) после двух лет лечения бисфосфонатами произошел перелом дистального отдела предплечья.

Подавляющее большинство опрошенных (233 из 287 ответивших на этот вопрос) соблюдали рекомендованные ограничения — совсем не выходили из дома, переехали жить на дачу или выходили только в случае крайней необходимости. В общественных местах носили маску, некоторые пациентки — также перчатки. За весь период пандемии 37 больных перенесли новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (кумулятивная заболеваемость составила 12,2%). Средний возраст переболевших (69,6 года) и непереболевших пациентов (70,9 года) существенно не различался.

В группе пациентов 41–50 лет заболевших не было, в группе 51–60 лет заболеваемость составила 11,4%, в группе 61–70 лет — 15,7%, в группе 71–80 лет — 9,6%, в группе 81 года и старше — 11,4% без статистически значимой разницы между группами ($p = 0,6312$). Выявлена значимая связь между заболеваемостью COVID-19 и полом: женщины болели в 4 раза чаще (ОШ=3,91 [95% доверительный интервал (ДИ): 1,09–13,99]; $p = 0,02$). У всех заболевших отмечалось повышение температуры тела от 37,1 до 40°C в течение 1–14 дней (в среднем 5 дней). Общая продолжительность заболевания составляла от 4 до 30 дней. 9 (24,3%) пациентов были госпитализированы. Вирусное поражение легких диагностировано у 12 больных, у 11 инструментальное обследование органов грудной клетки не проводилось. Никто не нуждался в лечении в палате интенсивной терапии или в реанимационном отделении. Одна пациентка 83 лет с двусторонним поражением легких, вызванным коронавирусной инфекцией и идентифицированным вирусом, в течение короткого времени получала терапию кислородом. Еще одна женщина 75 лет на фоне COVID-19 перенесла острое нарушение мозгового кровообращения. У 8 из 13 обследованных больных обнаружены IgG антитела к SARS-CoV-2. Их наличие не ассоциировалось с каким-либо лекарственным препаратом. На момент проведения опроса прививочная кампания против SARS-CoV-2 в России еще не началась.

В таблице 1 приведена частота COVID-19 при использовании различных препаратов для лечения ОП. По сравнению с больными, которым такая терапия не проводилась,

Таблица 1. Лечение остеопороза и частота COVID-19

Лечение	Количество пациентов	Трудности в своевременном получении/введении препаратов	Частота COVID-19
Без лечения	15 (4,9%)	—	3 (20,0%)
Пероральные бисфосфонаты	131 (43,1%)	18 (13,7%)	18 (13,7%)
Парентеральный ибандронат	8 (2,6%)	2 (25,0%)	2 (25,0%)
Золедроновая кислота	103 (33,9%)	32 (31,1%)	10 (9,7%)
Деносуаб	44 (14,5%)	12 (27,3%)	2 (4,5%)
Терипаратид	3 (1,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)

Таблица 2. Двигательная активность пациентов с остеопорозом в сравнении со аналогичным показателем до пандемии

Вид активности	Так же часто	Реже	Чаще	Сохраняют низкую активность
Прогулки	205 (67%)	78 (26%)	7 (2%)	14 (5%)
Занятия гимнастикой/ЛФК/плавание	212 (70%)	42 (14%)	3 (1%)	46 (15%)

статистически значимо чаще болели COVID-19 только пациенты, получавшие терипаратид ($p < 0,01$). Отмечена тенденция к наименьшей частоте развития подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 при лечении деносумабом и золедроновой кислотой, однако разница с пациентами без лечения не достигала статистической значимости ($p = 0,064$).

Большинство пациентов использовали рекомендованные дозы витамина D, однако 13 больных на момент опроса его не принимали. Только один из них заболел COVID-19. Зависимости между отсутствием приема витамина D и развитием COVID-19 не было ($p = 0,94$). Случаи COVID-19 также не ассоциировались с определенной дозой витамина D. Так, медиана дозы витамина D в группе перенесших COVID-19 была такой же, как и среди неболевших, и составила 2000 МЕ (МКП – 50 МЕ) для обеих групп. При тестировании логистической регрессии с учетом возраста и пола статистически значимой связи между дозой принимаемого витамина D и заболеванием COVID-19 не было (ОШ=1 [95% ДИ: 1,00; 1,00]).

Среднее значение уровня 25(ОН)D в крови во время пандемии, информация о котором была в амбулаторных картах 81 пациента, составило $37,91 \pm 15,09$ нг/мл. У 21 из них уровень 25(ОН)D был в зоне недостаточности (20–29 нг/мл), у 5 – в зоне дефицита (10–19 нг/мл), у 1 – в зоне тяжелого дефицита (9 нг/мл). Логистическая регрессия не выявила статистически значимой связи между уровнем витамина D и заболеваемостью COVID-19 (ОШ=0,98 [95% ДИ: 0,93, 1,03]; $p = 0,44$). Пациентка с тяжелым дефицитом витамина D COVID-19 не болела.

Обсуждение

Проблема ведения пациентов с ОП в период широкого распространения инфекции COVID-19 четко обозначилась уже в первые недели пандемии. Уже тогда ряд международных экспертов и организаций дали рекомендации по особенностям ведения пациентов и, в частности, по подходам к медикаментозному лечению ОП в условиях пандемии. Высказывалось мнение о том, что лекарственные средства, применяемые при ОП скорее всего безопасны, а для поддержания их эффективности необходимо четко соблюдать рекомендации по введению, и перерывы в лечении допустимы только для бисфосфонатов [9]. Между тем на тот период времени фактических данных, которые могли бы поддержать или опровергнуть эти рекомендации, не было. Закономерно также было ожидать возникновения проблем с организацией медицинской помощи пациентам с ОП. В России данная проблема не изучалась.

В нашем исследовании, основанном на опросе и анализе амбулаторных карт пациентов, наблюдающихся в городском центре ОП г. Санкт-Петербурга, отмечены существенные проблемы в доступности медицинской помощи больным ОП: практически каждый третий пациент сообщил о невозможности своевременного проведения как лабораторного, так и денситометрического исследований. Наши данные не являются исключением, поскольку такая же тенденция отмечена и в других странах [2], а в Нидерландах ситуация была еще более драматичной: из 77 опрошенных медработников 50,6% сообщили о снижении частоты DXA-тестирования, 46,8% – о полном отсутствии возможности его проведения [10]. Контроль за эффективностью лечения ОП в большинстве случаев не является urgentной ситуацией, более того, вероятность

инфицирования пациента при посещении лечебного учреждения для выполнения дополнительных исследований остается высокой, и этот риск перевешивает их ценность. Однако отсутствие возможности провести лабораторный контроль может привести к тому, что больному не будет оказана своевременная помощь, например при гипокальциемии или повышении уровня креатинина. Следовательно, на случай таких ограничений, как пандемия, должны разрабатываться дополнительные рекомендации по обследованию пациентов с ОП.

Следует подчеркнуть, что в ряде стран во время пандемии стали шире использоваться средства телекоммуникаций и телемедицины. Так, опрос посетителей сайта Национального фонда остеопороза США показал, что 36% пациентов с ОП получили телеконсультации, при этом большинство из них были удовлетворены результатами [11]. В Нидерландах 62% опрошенных медицинских работников предоставляли своим пациентам удаленные консультации для диагностики новых случаев ОП, 82% – для осуществления контрольных визитов [10]. При опросе, проведенном среди медицинских работников 53 стран, 33% из них указали, что регулярно проводят телефонные консультации, 21% – видеоконсультации [2]. К сожалению, в России подобные средства коммуникации с пациентами еще не стали частью рутинной практики. Между тем еще в июле 2020 г. Национальным медицинским исследовательским центром терапии и профилактической медицины были выпущены методические рекомендации по ведению пациентов с ХНИЗ в условиях пандемии, где указывалось на такую необходимость [11].

Еще более серьезная проблема, выявленная в нашем исследовании, заключалась в том, что 22% пациентов не смогли своевременно получить инъекцию парентерального препарата либо купить упаковку таблетированного лекарственного средства для лечения ОП. Похожие данные получены при опросе медработников в Нидерландах: об увеличении сроков между внутривенными инфузиями бисфосфонатов у своих пациентов сообщили 45% респондентов, о задержках введения деносумаба – 6,3% [10]. Между тем доказано, что перерывы в лечении ОП сопровождаются значительно меньшей динамикой маркеров костного метаболизма, меньшим приростом минеральной плотности кости (МПК), чем ожидается при регулярном лечении, и более частыми переломами [12]. При использовании деносумаба в силу физиологической обратимости его действия такие перерывы приводят к снижению МПК с возвращением биохимических маркеров ремоделирования костной ткани к уровню, который был до лечения, что сопровождается повышением вероятности развития свежих переломов позвонков [5, 6]. Именно по такому сценарию сформировались множественные компрессионные переломы тел позвонков у нашей пациентки через 1 год после последнего введения деносумаба (через 6 мес. после пропущенной инъекции). Этот случай подчеркивает важность регулярного введения данного препарата.

Как и следовало ожидать, большинство наших пациентов, испытывавших проблемы с медикаментозной терапией, лечились парентеральными средствами. В этой связи некоторые эксперты рекомендуют на время пандемии парентеральные средства заменять на пероральные [7], что имеет смысл в ситуациях, когда отсрочка введения парентерального препарата становится критичной, например в случае деносумаба. Имеются веские основания

предполагать, что алендронат может до некоторой степени удержать эффект, достигнутый при лечении деносу-мабом, и предотвратить вызванную его отменой потерю костной массы [13]. Так поступали 13% участников крупного международного опроса медицинских работников в период пандемии [3]. Для того чтобы обеспечить непрерывность лечения пациентов, получающих деносу-маб, важно обучить пациента технике самостоятельных подкожных инъекций препарата.

Пандемия оказала отрицательное влияние и на физическую активность пациентов: 26% из них ограничили свои прогулки, 14% стали меньше заниматься гимнастикой. Эти данные также вызывают беспокойство с учетом важности ежедневной физической нагрузки для здоровья костной ткани. Такие периоды вынужденного снижения активности должны быть очень кратковременными.

12% наших пациентов заболели COVID-19. С учетом кумулятивной заболеваемости COVID-19 в Санкт-Петербурге, составившей на 31 января 2021 г. 6242,9 случая на 100 тыс. населения (6,2%) [14], в нашей группе заболеваемость превысила городскую практически в 2 раза. Интересно, что в одной клинике Барселоны заболеваемость COVID-19 у пациентов с ОП за два весенних месяца 2020 г. (4,68%) также была выше, чем в общей городской популяции (3,69%), но не так значительно, как в нашей группе. В этом же исследовании двукратный рост заболеваемости в популяции наблюдался с возраста 80 лет [15]. Таким образом, с учетом того, что средний возраст в нашей выборке составил 70 лет, выявленное соотношение не вызывает удивления. К сожалению, на момент подготовки статьи мы не нашли опубликованных данных по заболеваемости COVID-19 в различных возрастных группах в России, в том числе среди лиц старшего возраста, что не позволяет сравнить наши данные с популяционными. В нашем исследовании женщины болели COVID-19 практически в 4 раза чаще, чем мужчины.

Особый интерес представляет заболеваемость COVID-19 в группах, получающих различные патогенетические препараты. Определенное беспокойство у медицинской общественности вызывал деносу-маб, поскольку в метаанализе 33 рандомизированных клинических исследований, включавшем 22253 пациента, был зарегистрирован более высокий риск серьезных инфекционных осложнений при лечении деносу-мабом по сравнению с любыми другими препаратами (относительный риск (ОР) составил 1,21 [95% ДИ: 1,04; 1,40]). Особенно это касалось инфекций уха, горла и носа (ОР=2,66 [95% ДИ: 1,20–5,91]) [16]. Между тем в нашей выборке заболеваемость COVID-19 среди пациентов, получавших деносу-маб, оказалась самой низкой. Интересно, что подобную тенденцию ранее также отметили в Испании: ОР COVID-19 при лечении деносу-мабом составил 0,58 (95% ДИ: 0,28–1,22) [15].

Механизм действия деносу-маба заключается в предотвращении связывания лиганда рецептора $\text{NF-}\kappa\text{B}$ (RANKL) со своим рецептором RANK, что приводит к подавлению дифференцировки остеокластов и, соответственно, к снижению костной резорбции. Вместе с тем подавление деносу-мабом RANKL также снижает активность провоспалительных цитокинов [17]. Поскольку при прогрессировании COVID-19 повышается уровень провоспалительных цитокинов, предполагается, что такой эффект деносу-маба может играть положительную роль при этом заболевании,

как это ранее было продемонстрировано при других инфекциях [18].

Эти результаты нуждаются в дальнейшем анализе и осторожной интерпретации вследствие вышеприведенных данных о более высокой частоте инфекции при лечении деносу-мабом. Вместе с тем есть основания предполагать, что у пациентов с ОП в условиях пандемии COVID-19 лечение деносу-мабом не сопровождается повышенным риском развития клинически манифестной инфекции.

Такой же вывод можно сделать и относительно золедроновой кислоты. В нашем исследовании частота COVID-19 при использовании этого препарата была ниже, чем на фоне лечения другими бисфосфонатами, хотя статистически не значимо. Это также созвучно результатам испанского исследования, в котором ОР COVID-19 у этих пациентов составил 0,62 (95% ДИ: 0,27–1,41) [15]. Предполагается, что аминобисфосфонаты, к которым относится золедроновая кислота, могут модулировать течение COVID-19 (предотвращать развитие или снижать тяжесть его проявлений) посредством нескольких механизмов: 1) стимулируя экспансию $\gamma\delta$ Т-клеток, что имеет значение при развитии острого ответа в легких; 2) ограничивая способность дендритных клеток частично активировать Т-клетки; 3) подавляя пренилирование малых ГТФаз в эндосомальном пути дендритных клеток, что предотвращает вытеснение лизосом, содержащих вирионы SARS-CoV-2 [19].

Самая высокая частота COVID-19 отмечалась у пациентов, получавших терипаратид, однако ввиду малочисленности этой группы (всего 3 больных, из которых 2 заболели COVID-19) вывод об их предрасположенности к инфекции сделать невозможно. Ранее не было выявлено влияния терипаратида на иммунную функцию либо связи терипаратида с инфекциями у пациентов, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α [20]. В ранее упомянутом испанском исследовании ассоциации COVID-19 с приемом терипаратида не было выявлено [19].

Обзоры, опубликованные в последнее время, приводят обоснования того, что витамин D может снижать риск инфицирования и тяжелого течения, а также летальность при COVID-19 [21]. Вместе с тем до сих пор нет достаточного количества клинических исследований, которые подтвердили бы эти предположения. В нашей работе прием витамина D не влиял на заболеваемость COVID-19, возможно, потому что все наши пациенты за небольшим исключением длительно принимали рекомендованные дозы витамина D. Наши данные подтвердили результаты другого зарубежного исследования, при котором зависимости развития инфекции COVID-19 от приема витамина D не было выявлено [15].

Наше исследование имеет ограничения. Оно проведено в виде телефонного опроса пациентов, ответы которых не были подтверждены документально. Часть пациентов, соответствовавших критериям включения, остались неопрошенными в результате ряда причин. Мы не можем исключить, что они перенесли COVID-19 или даже умерли от этого заболевания. Вместе с тем мы использовали медицинскую документацию для анализа назначенного лечения и уровня 25(OH)D в крови.

Таким образом, в период пандемии COVID-19 отмечается существенное снижение качества оказания медицинской помощи пациентам с ОП, что не может не привести в будущем к новой эпидемии — эпидемии

низкоэнергетических переломов. Эта проблема требует более широкого внедрения телеконсультаций, обучения пациентов в том числе технике подкожных инъекций, а также разработки специфических рекомендаций по ведению пациентов в условиях пандемии. Наши данные подтвердили предрасположенность старших возрастных групп к более высокой заболеваемости COVID-19. Однако нами не зарегистрировано отчетливой ассоциации терапии ОП с риском развития клинических проявлений COVID-19.

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. Коронавирус COVID-19: официальная информация о коронавирусе в России. [COVID-19: Official information about coronavirus in Russia (In Russ.)] URL: <https://стопкоронавирус.рф> (Дата доступа: 05.03.2021).
2. Fuggle NR, Singer A, Gill C, Patel A, Medeiros A, Mlotek AS, et al. How has COVID-19 affected the treatment of osteoporosis? An IOF-NOF-ESCEO global survey. *Osteoporos Int*. 2021;1-7. doi: 10.1007/s00198-020-05793-3
3. Singer AJ, Fuggle NR, Gill CB, Patel AR, Medeiros AP, Greenspan SL. COVID-19 and effects on osteoporosis management: The patient perspective from a National Osteoporosis Foundation survey. *Osteoporos Int*. 2021;32(4):619-622. doi: 10.1007/s00198-021-05836-3
4. McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Lorentzon M, Vandenput L, Liu E, et al. Global impact of COVID-19 on non-communicable disease management: Descriptive analysis of access to FRAX fracture risk online tool for prevention of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2021;32(1):39-46. doi: 10.1007/s00198-020-05542-6
5. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):972-980.
6. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: A post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):190-198.
7. Yu EW, Tsourdi E, Clarke BL, Bauer DC, Drake MT. Osteoporosis management in the era of COVID-19. *J Bone Miner Res*. 2020;35(6):1009-1013. doi: 10.1002/jbmr.4049
8. COVID-19 и остеопороз [COVID-19 and osteoporosis]. URL: <http://www.osteoporoz.ru/press-tsentr/novosti/novosti-patientam/2763-covid-19-i-osteoporoz> (Дата доступа: 05.03.2021).
9. Osteoporosis and COVID-19. URL: <https://www.osteoporosis.foundation/osteoporosis-and-covid19> (Accessed: 5th March 2021).
10. Peeters JJM, van den Berg P, van den Bergh JP, Emmelot-Vonk MH, de Klerk G, Lems WF, et al. Osteoporosis care during the COVID-19 pandemic in the Netherlands: A national survey. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):11. doi: 10.1007/s11657-020-00856-8
11. Драпкина ОМ, Дроздова ЛЮ, Бойцов СА, Булгакова ЕС, Иванова ЕС, Куняева ТА, и др. Временные методические рекомендации «Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащими диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19». *Профилактическая медицина*. 2020;23(3-2):4-41. [Drapkina OM, Drozdova LYu, Boitsov SA, Bulgakova ES, Ivanova ES, Kunyaeva TA, et al. Temporary guidelines "Provision of outpatient medical care to patients with chronic diseases subject to dispensary monitoring in the context of the COVID-19 pandemic". *Profilakticheskaya meditsina = Preventive medicine*. 2020;23(3-2):4-41 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed2020230324
12. Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Herings RM. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):511-517. doi: 10.1007/s00198-007-0466-1
13. Kendler D, Chines A, Clark P, Ebeling PR, McClung M, Rhee Y, et al. Bone mineral density after transitioning from denosumab to alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):e255-e264.
14. Коронавирус: статистика [Coronavirus: statistics]. URL: https://yandex.ru/covid19/stat?utm_source=main_graph&utm_source=main_notif&geoId=10174 (Дата доступа: 05.03.2021).
15. Blanch-Rubió J, Soldevila-Domenech N, Tío L, Llorente-Onaindia J, Ciria-Recasens M, Polino L, et al. Influence of anti-osteoporosis treatments on the incidence of COVID-19 in patients with non-inflammatory rheumatic conditions. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(20):19923-19937. doi: 10.18632/aging.104117
16. Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, Shepshelovich D, Tsvetov G, Gaftor-Gvili A. Risk for infections during treatment with denosumab for osteoporosis: A systematic review and meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):dgz322. doi: 10.1210/clinem/dgz322
17. Chiu YG, Ritchlin CT. Denosumab: Targeting the RANKL pathway to treat rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17:119-128. doi: 10.1080/14712598.2017.1263614
18. Kobayashi-Sakamoto M, Tamai R, Kiyoura Y. Beyond bone remodeling-emerging functions of osteoprotegerin in host defense and microbial infection. *Integr Mol Med*. 2015;2:384-390. doi: 10.15761/IMM.1000173
19. Brufsky A, Marti JL, Nasrazadani A, Lotze MT. Boning up: amino-bisphosphonates as immunostimulants and endosomal disruptors of dendritic cell in SARS-CoV-2 infection. *J Transl Med*. 2020;18:261. doi: 10.1186/s12967-020-02433-6
20. Migliore A, Massafra U, Capuano A, Martin SM. Combined use of teriparatide and TNFalpha blockade: safety. *Aging Clin Exp Res*. 2007;19(3 Suppl):18-20.
21. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(5):R133-R147. doi: 10.1530/EJE-20-0665

Лесняк О.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>

Гладкова Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-6941>

Зоткина К.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8188-1289>

Григорьева А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0888-8991>

Сафонова Ю.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2923-9712>

Кузнецова О.Ю. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2440-6959>

Похазникова М.А. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9894-5974>

Отдаленные результаты интенсивной терапии раннего ревматоидного артрита в дебюте заболевания (по данным Российского регистра ОРЕЛ)

В.В. Рыбакова¹, А.С. Авдеева¹, Д.А. Дибров¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Рыбакова Валерия Владимировна, Rybakova.doc@yandex.ru

Contacts: Valeriia Rybakova, Rybakova.doc@yandex.ru

Поступила 20.04.2021
Принята 25.05.2021

Цель — проанализировать отдаленные результаты интенсивной терапии у пациентов с ревматоидным артритом в дебюте заболевания в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ).

Материал и методы. В анализ были включены 93 пациента с ревматоидным артритом (РА). Всем больным назначалась терапия метотрексатом (МТ) подкожно (п/к) в начальной дозе 10–15 мг/нед. с ее эскалацией до 20–30 мг/нед. (в зависимости от переносимости). При сохранении высокой клинико-лабораторной активности осуществлялся перевод пациента на комбинацию п/к МТ с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) α — адалимумабом (АДА), или цертолизумаба пэголом (ЦЗП), или абатацептом (АБЦ).

Результаты. На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение активности заболеваний и уровня острофазовых показателей; через 12 месяцев лечения значения индексов были следующими: DAS28-СОЭ — 2,76 [2; 3,7], SDAI — 5,34 [1,8; 9,7], CDAI — 5 [1,5; 9,5], — и соответствовали низкой активности заболевания; ремиссия была достигнута у 48,6% больных, низкая активность — у 17,5%, умеренная активность сохранялась у 31%, высокая активность — у 2,7% больных. Через 6 лет значения индексов активности составили: DAS28 — 4 [3,4; 4,59], SDAI — 15,06 [9,32; 21], CDAI — 15 [9; 21]; ремиссия заболевания была выявлена у 7,7%, низкая активность — у 21,1%, умеренная активность — у 60%, высокая активность — у 11,1% пациентов.

Заключение. Применение интенсивной терапии в дебюте РА имеет хорошие отдаленные результаты, позволяя добиться ремиссии/низкой активности заболевания примерно у 30% пациентов, оптимизировать лечение путем отмены ГИБП при достижении ремиссии или низкой активности заболевания, а у части больных — достичь и безлекарственной ремиссии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, регистр ОРЕЛ, реальная клиническая практика
Для цитирования: Рыбакова ВВ, Авдеева АС, Дибров ДА, Насонов ЕЛ. Отдаленные результаты интенсивной терапии раннего ревматоидного артрита в дебюте заболевания (по данным Российского регистра ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):269–274.

THE IMPACT OF T2T THERAPY ON THE TREATMENT OF THE PATIENTS WITH THE EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS (DATA FROM OREL REGISTRY)

Valeriia V. Rybakova¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Danil A. Dibrov¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Aim — to analyze long-term results of intensive treatment initiated at rheumatoid arthritis (RA) onset in real clinical practice.

Material and methods. 93 RA patients were included. Subcutaneous MTX was initiated at 10–15 mg per week with further dose escalation up to 20–30 mg per week. If MTX monotherapy did not allow to achieve treatment target of remission or low disease activity, biologics were added.

Results. Against the background of observation, there was a significant decrease in the activity of diseases and the level of acute phase indicators, after 12 months of treatment, the values of the DAS28-ESR indices were 2.76 [2; 3.7], SDAI — 5.34 [1.8; 9.7], CDAI — 5 [1.5; 9.5], corresponded to low disease activity; remission was achieved in 48.6%, low activity — in 17.5%, moderate activity remained in 31%, high activity — in 2.7% of patients. After 6 years the median age of patients was 58 [49; 66] years, the disease duration — 84 [79; 89] months, the low disease activity was documented in 21.3%, and remission — in 7.8% of patients.

After 6 years, the value of the activity indices was: DAS28 — 4 [3.4; 4.59], SDAI — 15.06 [9.32; 21], CDAI — 15 [9; 21]; remission — in 7.7%, low disease activity — in 21.1%, moderate activity — in 60%, high activity — in 11.1% of patients.

Conclusion. Intensive therapy initiated at RA onset demonstrates high effectiveness, allowing to achieve remission/low disease activity in about 30% of patients. Adherence to this strategy allowed to discontinue biologics in and synthetic DMARDs after achieving treatment target.

Key words: rheumatoid arthritis, OREL registry, real clinical practice

For citation: Rybakova VV, Avdeeva AS, Dibrov DA, Nasonov EL. The impact of T2T therapy on the treatment of the patients with the early rheumatoid arthritis (data from OREL registry). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):269–274 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-269-274

Ревматоидный артрит (РА) — это наиболее частое иммуновоспалительное заболевание, распространенность которого в популяции составляет около 1%, а экономические потери для общества сопоставимы с таковыми при ишемической болезни сердца [1]. В последнее время стало очевидно, что, несмотря на огромное количество данных, полученных в результате проведения рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ), которые по-прежнему являются «золотым стандартом» для оценки эффективности и безопасности терапии, остается ряд принципиально важных вопросов, связанных с оптимальным ведением пациентов, страдающих РА, в реальной клинической практике. В связи с этим крайне актуальной представляется оценка результатов терапии в реальной клинической практике по данным национальных регистров [2].

Создание регистров больных РА и другими воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ) относится к числу важнейших подходов к изучению клинических, научных и социальных проблем ревматологии. Хотя эти регистры, которые стали создаваться во многих странах и на международном уровне в течение последних 10–15 лет, решают разные задачи, основная из них — изучение эффективности и безопасности фармакотерапии РА [3–5]. Такая постановка проблемы связана, с одной стороны, с широким внедрением новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а с другой — с кардинальными изменениями стратегии лечения РА: внедрением концепции «*Treat to target*» (Т2Т, «лечение до достижения цели»), которая основывается на концепции раннего

назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и строгом контроле за эффективностью и переносимостью терапии [6–9].

Регистр ОРЕЛ построен на основе компьютерных технологий, что подразумевает в качестве основного метода ввода данных прямое их внесение в базу через сеть Интернет (непосредственно врачом или средним медперсоналом, имеющим соответствующие права доступа), хотя также существует возможность работы с бумажными носителями. Регистр функционирует на основе лицензионного персонального обеспечения с соблюдением всех требований Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных» (информированное согласие, деперсонификация данных о пациенте, уникальная система ID-кодов, разграничение прав доступа пользователей, надежность хранения данных в data-центре, возможность восстановления данных). Персональное обеспечение регистра характеризуется гибкой масштабируемостью, мобильностью, простотой и доступностью: внесение данных в базу, которая располагается на защищенном сервере, производится в режиме online с любого цифрового устройства, при этом не требуется дополнительного оборудования и предустановки программного обеспечения. Работа регистра находится под контролем Единого координационного центра, куда входят авторитетные эксперты в области РА.

Целью работы стала оценка отдаленных результатов интенсивной терапии у пациентов с РА в дебюте заболевания в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ).

Материал и методы

В анализ были включены 93 пациента с ранним ревматоидным артритом (критерии ACR/EULAR (2010)), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2020 гг. (табл. 1). Как видно из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) IgM и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности.

Всем больным назначалась терапия метотрексатом (МТ) подкожно (п/к) в начальной дозе 10–15 мг/нед. с ее эскалацией до 20–30 мг/нед. (в зависимости от переносимости). У части больных эскалация дозы п/к МТ проводилась по активной схеме по сравнению с обычно рекомендуемой: стартовая доза составляла 15 мг/нед. и в дальнейшем повышалась на 5 мг каждые 1–2 нед. Таким образом, максимально переносимая доза обычно достигалась через 4–6 нед. от начала терапии (группа быстрой эскалации дозы). У других пациентов начальная доза п/к МТ составляла 10 мг/нед. и в дальнейшем повышалась на 5 мг каждые 2–4 нед., максимальная доза достигалась за 8–12 нед. (группа обычной эскалации дозы). Распределение по группам с быстрой и обычной эскалацией дозы проводилось случайным образом по мере поступления пациентов, однако учитывались анамнестические указания на патологию печени, почек, гепатотоксичность лекарственных препаратов в прошлом — при их наличии быстрая эскалация дозы не использовалась. Всем пациентам назначали фолиевую кислоту в дозе ≥ 5 мг/нед.

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных до включения в исследование (n=93)

Показатель	Значения
Мужчины/женщины, n (соотношение)	16/77 (1:4,8)
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й процентиля]	58 [49; 66]
РФ-позитивные, n (%)	76 (81,7)
АЦЦП-позитивные, n (%)	68 (73,1)
Рентгенологическая стадия, n (%)	
I	13 (13,9)
II	70 (75,2)
III	8 (8,6)
IV	2 (2,1)
Функциональный класс, n (%):	
I	23 (24,7)
II	56 (60,2)
III	14 (15,05)
IV	0
СОЭ по Вестергрену (мм/ч), Me [25-й; 75-й процентиля]	35 [19,5; 45,5]
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й процентиля]	26,9 [6,4; 43,9]
DAS28-СОЭ, Me [25-й; 75-й процентиля]	5,4 [4,79; 6,27]
ЧБС, Me [25-й; 75-й процентиля]	9 [5; 15]
ЧПС, Me [25-й; 75-й процентиля]	6 [4; 12]
SDAI, Me [25-й; 75-й процентиля]	28,4 [19,2; 38,46]
CDAI, Me [25-й; 75-й процентиля]	26,5 [17; 36,1]
HAQ, Me [25-й; 75-й процентиля]	1,377 [0,87; 2,12]

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; DAS28-СОЭ — индекс активности DAS28 с включением СОЭ; SDAI (Simplified Disease Activity Index) — упрощенный индекс активности болезни; CDAI (Clinical Disease Activity Index) — клинический индекс активности болезни; HAQ (Health Assessment Questionnaire) — опросник оценки здоровья

Таблица 2. Динамика индексов активности на фоне терапии

Параметры	Исходно	12 месяцев	6–7 лет
DAS28-COЭ (баллы)	5,31 [4,79; 6,14]	2,85 [2; 3,90]*	4,008 [3,4; 4,59]*
SDAI (баллы)	28,27 [18,79; 40,73]	5,67 [2; 11,98]*	15,06 [9,32; 21]*
CDAI (баллы)	25 [17; 36]	5 [1,7; 11]*	15 [9; 21]*
COЭ (мм/ч)	32 [19; 50]	16 [8; 30]*	16 [10; 25]*
СРБ (мг/л)	26,55 [6,4; 45,30]	3,85 [1,5; 11,3]*	2,2 [0,9; 4,9]*

Примечание: * – различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы при $p < 0,05$

(через 24 ч после приема МТ). Терапию корректировали каждые 3 мес. (или ранее – в случае неконтролируемой активности РА). В рамках протокола глюкокортикоиды (ГК) применялись преимущественно внутрисуставно; допускалось продолжение приема ГК, если больные получали перорально низкие дозы ГК до включения в исследование. Всего 24 (17%) больных принимали ГК внутрь, доза – 6 [4; 8] мг/сут. При достижении ремиссии или низкой активности заболевания в сочетании с «хорошим» эффектом (снижение индекса активности болезни (Simplified Disease Activity Index, SDAI) на 15–17 баллов и более от первоначального значения) больные продолжали получать монотерапию п/к МТ. При отсутствии достижения этих результатов путем проведения врачебного консилиума на основании совместного решения врачей и пациента осуществлялся перевод пациента на комбинацию п/к МТ с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) α адалимумабом (АДА), или цертолизумаба пэголом (ЦЗП), или абатацептом (АБЦ). В соответствии с современными стандартами и клиническими рекомендациями больных обследовали каждые 3 мес., включая определение числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, подсчет индекса активности DAS28 с включением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (DAS28-COЭ), индекса SDAI, клинического индекса активности болезни (Clinical Disease Activity Index, CDAI). В течение 12 мес. все больные получали терапию согласно стратегии T2T. Далее пациенты наблюдались в рамках реальной клинической практики.

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ), IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность – 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ 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 (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания) (верхняя граница нормы – 5,0 ЕД/мл). Исследуемые сыворотки хранили при -70°C .

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., 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 – Уоллеса. Результаты представляли в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й процентиля]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии значения индексов активности были следующими: DAS28-COЭ – 5,31 [4,79; 6,14], SDAI – 28,27 [18,79; 40,73], CDAI – 25 [17; 36] (индекс ремиссии (ИР) DAS28-COЭ $< 2,6$, ИР SDAI $\leq 3,3$, ИР CDAI $\leq 2,8$), – и соответствовали высокой воспалительной активности заболевания. На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение активности заболеваний и уровня острофазовых показателей: через 12 мес. лечения значения индексов были следующими: DAS28-COЭ – 2,76 [2; 3,7], SDAI – 5,34 [1,8; 9,7], CDAI – 5 [1,5; 9,5], – и соответствовали низкой активности заболевания (табл. 2). Ремиссия была достигнута у 48,6%, низкая активность – у 17,5% пациентов, умеренная активность сохранялась у 31%, высокая активность – у 2,7% больных (рис. 1).

Далее пациенты наблюдались в рамках реальной клинической практики и были обследованы через 6 лет.

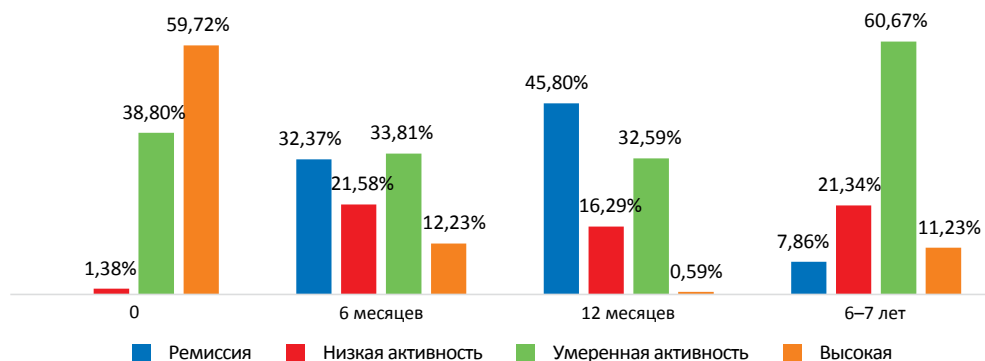


Рис. 1. Динамика активности заболевания по DAS

Значение индексов активности составило: DAS28-СОЭ – 4 [3,4; 4,59], SDAI – 15,06 [9,32; 21], CDAI – 15 [9; 21] (ИР DAS28-СОЭ < 2,6, ИР SDAI < 3,3, ИР CDAI < 2,8). Ремиссия заболевания была выявлена у 7,7%, низкая активность – у 21,1%, умеренная активность – у 60%, высокая активность – у 11,1% пациентов (рис. 1). Продолжали монотерапию БПВП 37%, комбинированную терапию 1 ГИБП+БПВП – 37%, 2 ГИБП+БПВП – 14%, 3 ГИБП+БПВП и более – 8% пациентов; не проводилась терапия 7% больных. Отмена ГИБП при достижении ремиссии или низкой активности была возможна у 15 человек, отмена БПВП при достижении ремиссии – у 5 пациентов

Обсуждение

Анализ данных реальной клинической практики показал, что применение активной терапии в соответствии с концепцией Т2Т в дебюте заболевания приводит к снижению активности заболевания, уровня острофазовых показателей и имеет хорошие отдаленные результаты, позволяя достичь ремиссии/низкой активности заболевания примерно у 30% пациентов. Сходные с нашими данные были получены в ряде крупных клинических исследований. В исследовании BeSt (многоцентровое рандомизированное одинарное слепое исследование), включающем пациентов с ранним РА ($n=508$), было продемонстрировано преимущество интенсивной терапии в дебюте РА. В протокол вошли пациенты с высокой активностью заболевания, разделенные на 4 группы в зависимости от проводимой терапии: монотерапия МТ; комбинированная базисная терапия (МТ, сульфазалин (СУЛЬФ), глюкокортикостероиды (ГКС)); МТ+1 ГИБП (инфликсимаб (ИНФ)); МТ+2 ГИБП. Каждые три месяца больные осматривались экспертом, при сохранении DAS28 > 2,4 лечение было усилено. Исходный уровень DAS28 составил $6,1 \pm 1,0$; через 12 мес. терапии ремиссия заболевания была достигнута у 55% больных. Интерес вызывает то, что в протокол исследования BeSt была включена стратегия отмены всех лекарственных препаратов. За 7-летний период наблюдения 115/508 (23%) пациентов на какой-то промежуток времени находились в состоянии лекарственной ремиссии, что согласуется с нашими данными. Первоначальная комбинированная терапия приводила к быстрому снижению активности заболевания и замедлению темпов рентгенологического прогрессирования [10–12].

В исследовании CAMERA II (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) оценивалась эффективность «интенсивной» стратегии терапии МТ при раннем РА. В протокол были включены 299 пациентов,

разделенных на 2 группы. В первой группе ($n=151$) пациенты получали МТ с постепенной эскалацией дозы до 25–30 мг/нед.; во второй ($n=148$) – комбинированную терапию МТ + ингибитор ФНО- α (АДА). Длительность исследования составила 2 года. Исходный уровень DAS28 составлял $5,8 \pm 1,3$; через 12 мес. терапии ремиссии достигли 35% больных. Хорошие результаты лечения достигались у пациентов с ранней стадией РА. Ответ на лечение через 6 мес. терапии в первом испытании CAMERA значительно улучшил прогноз у пациентов через 5 лет [13–15]. Сходные данные были получены в исследовании TICORA (Tight Control for RA) – открытом рандомизированном контролируемом исследовании, включающем 110 пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет (медиана – 19–20 мес.). Исходный уровень DAS28 составил 4,9. Использование выбранной стратегии терапии сопровождалось статистически значимым снижением активности заболевания и приводило к снижению скорости рентгенологического прогрессирования примерно на 50%: 65% пациентов интенсивной группы находились в ремиссии (DAS28 < 1,6) через 18 мес. по сравнению с 16% больных группы реальной практики [16, 17].

Комбинированная терапия БПВП+ГК оказалась эффективнее монотерапии в отношении подавления активности заболевания и темпов рентгенологического прогрессирования, что было продемонстрировано в исследовании COBRA (COmbinatietherapie Bij Reumatoïde Artritis). Пациенты, включенные в протокол, получали СУЛЬФ, МТ и первоначально высокие дозы преднизолона (60 мг/сут.). На фоне терапии отмечалось снижение активности заболевания и замедление темпов рентгенологического прогрессирования, сохраняющееся при длительном наблюдении. Несмотря на подтвержденную клиническую эффективность, безопасность и экономичность, ревматологи нечасто назначают COBRA-терапию пациентам по следующим причинам: риск развития побочных эффектов высоких доз ГК; сложность схемы лечения. Таким образом, была разработана стратегия, сочетающая более низкую дозу преднизолона и более высокую дозу МТ и исключающая прием сульфасалазина, под названием «COBRA-light». В исследовании COBRA ($n=81$) исходный уровень DAS44-CPБ составил $3,98 (\pm 0,73)$, через 26 нед. Δ DAS44-CPБ – $2,15 (\pm 1,09)$. В исследовании COBRA-light ($n=81$) исходный уровень DAS44-CPБ составил $3,83 (\pm 0,85)$, через 26 нед. Δ DAS44-CPБ – $2,10 (\pm 1,09)$. Обе стратегии эффективно снижают активность заболевания у пациентов с ранним РА [18–20].

Результаты исследования OPTIMA (Optimal Protocol for Treatment Initiation with Methotrexate and Adalimumab) – двойного слепого плацебо-контролируемого исследова-

Таблица 3. Сопоставление собственных результатов с данными, представленными в литературе

Название исследования	Дизайн	n	Терапия	Исходный уровень DAS28	Результаты
BeSt [10–12]	Открытое (Т2Т, длительность наблюдения – 7 лет)	508	Монотерапия МТ; комбинированная (МТ, СУЛЬФ, ГК), МТ+1 ГИБП (ИНФ), МТ+2 ГИБП	$6,1 \pm 1,0$	Ремиссия – 23% через 7 лет
CAMERA II [13–15]	2 года	299	Монотерапия МТ; МТ+АДА	$5,8 \pm 1,3$	Ремиссия – 35%
TICORA [16, 17]	Открытое РКИ, 5 лет	110	Комбинированная МТ+ГИБП	4,9	DAS28 < 1,6 – у 65%
COBRA [18–20]	26 нед.	151	МТ, СУЛЬФ, ГК	$5,67 (\pm 1,13)$	Δ DAS44-CPБ – $2,15 (\pm 1,09)$
COBRA-light [18–20]	26 нед.	148	МТ+ГК	$5,45 (\pm 1,29)$	Δ DAS44-CPБ – $2,10 (\pm 1,09)$
OPTIMA [21, 22]	26 нед.	515	МТ+АДА	6,0 (1,0)	Низкая активность – 44%
Собственные данные (регистр ОРЕЛ)	6–7 лет	93	МТ; МТ+1 ГИБП, МТ+2 ГИБП; 3 ГИБП	5,31 [4,79; 6,14]	Ремиссия/низкая активность – 30% через 6 лет

ния — также подтверждают большую эффективность интенсивной терапии раннего РА по сравнению с реальной клинической практикой. В анализ были включены 1032 пациента с активным РА, разделенные на две группы — комбинированная терапия и монотерапия МТ. Авторами было показано, что комбинированная терапия превосходит монотерапию по количеству достигнутой низкой активности болезни и статистически значимому снижению DAS28 через 6 мес. (44% против 24% соответственно) [21, 22]. Сопоставление собственных данных с литературными представлено в таблице 3.

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что применение интенсивной терапии в дебюте РА имеет хорошие отдаленные результаты, позволяя добиться ремиссии/низкой активности заболевания примерно у 30% пациентов, оптимизировать лечение путем

отмены ГИБП при достижении ремиссии или низкой активности заболевания, а у части больных — достичь безлекарственной ремиссии.

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

Источник финансирования

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме АААА-А20-120040190015-5.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(2):169-182. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — problems of immunopathology and personalized therapy. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(2):169-182 (In Russ.)]. doi: 15690/vramn.v70i2.1310
2. Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(8):503-510. doi: 10.1038/nrrheum.2017.81
3. Watson K, Symmons D, Griffiths I, Silman A. The British Society for Rheumatology biologics register. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 4):iv42-3. doi: 10.1136/ard.2005.042499
4. Hyrich KL, Symmons DPM, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1786-1794. doi: 10.1002/art.21830
5. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ, Лучихина ЕЛ, Лукина ГВ, Николенько МВ, и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):472-484. [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, Luchikhina EL, Lukina GV, Nikolenko MV, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-484 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
6. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
7. Smolen JS. Treat-to-target: rationale and strategies. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S2-S6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
8. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017:456. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow:GEOTAR-Media;2017:456 (In Russ.)].
9. Jurgens MS, Welsing PMJ, Jacobs JW. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting on remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S56-S63.
10. Broek M, Lems WF, Allaart CF. BeSt practice: The success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S35-8.
11. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BAC, FARR study group. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: The BeSt study. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(6 Suppl 43):S77-S82.
12. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, Kooij SM, Han KH, Rondoy HK, Pit JSM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1039-1046. doi: 10.1136/ard.2010.141234
13. Jacobs JW, Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort study group. The Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis programme tool used in the CAMERA-I and CAMERA-II studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5 Suppl 101):S69-S72.
14. Jacobs JW. The CAMERA (Computer-Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S39-S43.
15. Jacobs JW, Bijlsma JW, van Laar JM. Glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: are the benefits of joint-sparing effects offset by the adverse effect of osteoporosis? The effects on bone in the Utrecht study and the CAMERA-II study. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):66-71. doi: 10.1159/000362729
16. Porter D. Intensive management of early rheumatoid arthritis: The TICORA and TEAR studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S32-S4.
17. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263-269. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16676-2
18. den Uyl D, ter Wee ME, Boers M, Kerstens P, Voskuyl A, Nurmohamed M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA-light') compared to the original COBRA strategy: Clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1071-1078. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202818
19. Rasch LA, van Tuyl LHD, Lems WF, Boers M. Initial high-dose prednisolone combination therapy using COBRA and COBRA-light in early rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):51-56. doi: 10.1159/000362728

20. Wee MM, Uyl D, Boers M, Kerstens P, Nurmohamed M, Schaardenburg D, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1233-1240. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205143
21. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):64-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201247
22. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: The randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014;383(9914):321-332. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1

Рыбакова В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1404-4963>

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

Дибров Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

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

Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориатическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориатическим артритом

Ю.Л. Корсакова¹, Т.В. Коротаева¹, Е.Ю. Логинова¹, Е.Е. Губарь¹, Е.А. Василенко²,
А.А. Василенко³, Н.А. Кузнецова⁴, И.М. Патрикеева⁵, Е.Л. Насонов^{1,6}

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

³ГБОУЗ «Новгородская областная клиническая больница» 173008, Российская Федерация, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14

⁴ГБУЗ Свердловской области «Городская клиническая больница № 40» 620102, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189

⁵ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1» 625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Котовского, 55

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой гетерогенный воспалительный артрит, ассоциированный с псoriasisом (Пс); он относится к группе спондилоартритов и сопровождается поражением как позвоночника, так и периферических суставов, а также развитием энтезита и дактилита.

Помимо поражения кожи и суставов, при ПсА наблюдаются многочисленные коморбидные состояния, патогенетически взаимосвязанные с основным заболеванием, такие как воспалительные заболевания кишечника и аутоиммунные заболевания глаз, а также сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и метаболический синдром, диабет, остеопороз, злокачественные новообразования, психические расстройства, и различные сопутствующие заболевания. Нами представлены данные о распространенности этих патологических состояний среди когорты больных ПсА, вошедших в Общероссийский регистр.

Цель работы — изучить распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний у больных псориатическим артритом.

Материал и методы. В общероссийское многоцентровое наблюдательное исследование с ретроспективно-проспективным сбором данных о больных ПсА включены 614 больных с установленным диагнозом «псориатический артрит», соответствующим критериям CASPAR, из 39 субъектов РФ: 331 (54%) женщина, 283 (46%) мужчины. Средний возраст больных составил $45,2 \pm 0,52$ года. Длительность течения ПсА — $5,7 \pm 0,27$ года, Пс — $15,71 \pm 0,56$ года. Длительность наблюдения: январь 2016 г. — 26 ноября 2019 г. Диагноз коморбидных и сопутствующих заболеваний подтверждали врачи-специалисты в соответствии с кодом по МКБ-10. Проведен анализ частоты и структуры (в %) этих заболеваний.

Результаты. У большей части больных ПсА наблюдался ограниченный Пс: площадь поражения кожи Пс (BSA, Basic Surface Area) составила менее 3% у 372 (61,5%) больных, 3–10% — у 185 (30,6%), >10% — у 47 (7,8%).

У 297 (48%) из 614 больных были выявлены коморбидные и сопутствующие заболевания. 183 (61,6%) больных имели 2 и более заболевания, помимо Пс и ПсА.

Болезни системы кровообращения были выявлены у 229 (77,1%) больных ПсА с коморбидными и сопутствующими заболеваниями: артериальная гипертензия — у 194 (65,3%), ишемическая болезнь сердца — у 22 (7,4%). Заболевания эндокринной системы, метаболические нарушения выявлены у 156 (52,5%) больных ПсА: сахарный диабет — у 44 (14,8%), гиперлипидемия — у 44 (14,8%), метаболический синдром — у 36 (12,1%), ожирение — у 7 (2,4%), и др. Заболевания желудочно-кишечного тракта наблюдались у 62 (20,9%), заболевания желчевыводящей системы — у 33 (11,1%) больных. Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, не связанные с ПсА, выявлены у 44 (14,8%) больных, заболевания мочеполовой системы — у 23 (7,7%), болезни органов дыхания — у 17 (5,7%), инфекционные заболевания — у 11 (3,7%), заболевания глаз — у 10 (3,4%) больных, гематологические заболевания — у 6 (2,0%). У 4 (1,3%) больных была выявлена депрессия.

Выводы. Среди 297 больных ПсА с коморбидными и сопутствующими заболеваниями, чаще всего выявлялись болезни системы кровообращения (у 77,1%), реже — болезни эндокринной системы, нарушение обмена веществ (у 52,5%) и болезни органов пищеварения (у 32%), еще реже — другие заболевания. В нашей когорте больных ПсА редко выявлялись увеит (2,7%), воспалительные заболевания кишечника (1,3%) и депрессия (1,3%). У большинства (61,5%) больных Общероссийского регистра наблюдались нетяжелые формы Пс, а распространенный Пс (BSA>10%) наблюдался только у 7,8%.

Таким образом, ПсА ассоциируется с высокой распространенностью коморбидных и сопутствующих заболеваний, особенно кардиоваскулярных. Это следует учитывать при ведении пациентов. В связи с новыми возможностями терапии необходимо оценивать потенциальное влияние терапии на больных с коморбидными и сопутствующими заболеваниями в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: псориатический артрит, регистр, распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний

Для цитирования: Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Василенко ЕА, Василенко АА, Кузнецова НА, Патрикеева ИМ, Насонов ЕЛ. Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориатическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):275–281.

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

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

³Novgorod Regional Clinical Hospital 173008, Russian Federation, Veliky Novgorod, Pavla Levitta str., 14

⁴Yekaterinburg City Clinical Hospital N 40 620102, Russian Federation, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 189

⁵Tyumen Regional Clinical Hospital N 1 625023, Russian Federation, Tyumen, Kotovskogo str., 55

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Корсакова Юлия Леонидовна, yulkorsakova@bk.ru

Contacts:

Yulia Korsakova, yulkorsakova@bk.ru

Поступила 15.09.2020

Принята 25.05.2021

THE PREVALENCE OF COMORBID AND CONCOMITANT DISEASES IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS, DATA FROM RUSSIAN REGISTER

Yulia L. Korsakova¹, Tatiana V. Korotaeva¹, Elena Yu. Loginova¹, Elena E. Gubar¹, Elizaveta A. Vasilenko², Alexey A. Vasilenko³, Natalia A. Kuznetsova⁴, Irina M. Patrikeeva⁵, Evgeny L. Nasonov^{1,6}

Psoriatic arthritis (PsA) is a heterogeneous inflammatory arthritis associated with psoriasis (Ps); it belongs to the group of spondyloarthritis and is accompanied by damage to both the spine and peripheral joints, as well as the development of enteritis and dactylitis.

In addition to skin and joint damage, PsA has numerous comorbid conditions that are pathogenetically related to the underlying disease, such as inflammatory bowel disease (IBD) and autoimmune eye disease, as well as cardiovascular diseases, obesity and metabolic syndrome, diabetes, osteoporosis, malignancies, mental disorders, and various concomitant diseases. We present data of the prevalence of these pathological conditions among the cohort of PsA patients included in the Russian register.

Objective — to study the prevalence of comorbid and concomitant diseases in PsA patients.

Materials and methods. The Russian multicenter, observational study with retrospective and prospective data collection of PsA patients included 614 patients with the established diagnosis psoriatic arthritis, corresponding to the CASPAR criteria, from 39 subjects of the Russian Federation, female/male — 331 (54%)/283 (46%). The average age was 45.2 ± 0.52 years, duration of PsA — 5.7 ± 0.27 years, Ps — 15.71 ± 0.56 . Duration of observation period: January 2016 — November 26, 2019. The diagnosis of comorbid and concomitant diseases was confirmed by medical specialists in accordance with the ICD-10 code. The analysis of the frequency and structure (%) of these diseases was carried out.

Results. The majority of PsA patients had limited Ps: the area of Ps skin lesion (BSA, Basic Surface Area) was less than 3% in 372 (61.5%) patients, BSA from 3% to 10% — in 185 (30.6%), BSA > 10% — in 47 (7.8%).

Comorbid and concomitant diseases were detected in 297 (48%) of 614 patients. 183 (61.6%) patients had 2 or more diseases in addition to Ps and PsA.

Diseases of the circulatory system were detected in 229 (77.1%) PsA patients with comorbid and concomitant diseases (arterial hypertension — in 194 (65.3%), coronary heart disease — in 22 (7.4%)). Diseases of the endocrine system, metabolic disorders were detected in 156 (52.5%) patients with PsA (diabetes mellitus in 44 (14.8%), hyperlipidemia in 44 (14.8%), metabolic syndrome in 36 (12.1%), obesity in 7 (2.4%), and others). Gastrointestinal diseases were observed in 62 (20.9%) patients. Diseases of the biliary system — in 33 (11.1%) patients. Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue that are not associated with PsA — in 44 (14.8%). Diseases of the genitourinary system — in 23 (7.7%) patients. Respiratory diseases — in 17 (5.7%) patients. Infectious diseases — in 11 (3.7%). Eye diseases were detected — in 10 (3.4%) patients. Hematological diseases were diagnosed in 6 (2.0%) patients. Depression — in 4 (1.3%) patients.

Conclusions. Among 297 patients with PsA with comorbid and concomitant diseases, diseases of the circulatory system are the most common (in 77.1%), less often — diseases of the endocrine system, metabolic disorders (in 52.5%) and diseases of the digestive system (in 32%). Uveitis (2.7%), IBD (1.3%), and depression (1.3%) were rarely detected in our cohort. The majority of patients in the Russian registry had mild forms of Ps (61.5%), and severe Ps (BSA > 10%) was observed only in 7.8%.

Thus, PsA is associated with a high prevalence of comorbid and concomitant diseases, especially cardiovascular. When choosing a treatment, these diseases should be taken into account. In connection with the new possibilities of therapy, it is necessary to evaluate the potential impact of therapy on patients with comorbid and concomitant diseases in real clinical practice.

Key words: psoriatic arthritis, registry, prevalence of comorbid and concomitant diseases.

For citation: Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EL, Gubar EE, Vasilenko EA, Vasilenko AA, Kuznetsova NA, Patrikeeva IM, Nasonov EL. The prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis patients, data from Russian register. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):275–281 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-275-281

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой гетерогенный воспалительный артрит, ассоциированный с псориазом (Пс); он относится к группе спондилоартритов и сопровождается поражением как позвоночника, так и периферических суставов, а также развитием энтезита и дактилита [1].

Согласно данным анализа 266 исследований (976 408 пациентов с Пс), распространенность ПсА среди больных Пс варьирует в зависимости от того, какие диагностические инструменты были использованы, и при применении критериев ПсА CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), опубликованных в 2006 г. [2], ПсА выявляется у 23,8% больных Пс [3]. ПсА встречается реже у детей и подростков, чем у взрослых, но одинаково часто среди мужчин и женщин. Примечательно, что ПсА развивается чаще

у пациентов со средне-тяжелым и тяжелым Пс, чем при легкой форме Пс [3]. По данным Н.В. Баткаевой и соавт., среди госпитальной когорты больных тяжелым псориазом ПсА выявлен у 39,4% обследованных [4].

Последние годы большое внимание уделяется выявлению и анализу ассоциации Пс и ПсА с поражением других органов и систем. Ряд состояний, выявленных у больных ПсА, принято называть «коморбидными». В настоящее время под этим термином понимают сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически связанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента независимо от активности каждого из них [5, 6], в то время как сопутствующим заболеванием называют патологию, не связанную патогенетически с основным заболеванием.

Помимо поражения кожи и суставов, при ПсА наблюдаются многочисленные внесуставные иммуноопосредованные состояния, такие как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и аутоиммунные заболевания глаз. Исследования показали, что больные Пс страдают также от коморбидных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и метаболический синдром, диабет, остеопороз, злокачественные новообразования, жировую болезнь печени, депрессию и тревожность [7–9]. Выявление этих коморбидных состояний влияет на эффективность терапии и правильный подбор препаратов. Однако данных по коморбидным и сопутствующим состояниям при ПсА меньше, чем при других хронических воспалительных заболеваниях суставов [10].

Наблюдательные когортные исследования являются важным способом изучения различных заболеваний, включая ПсА, и дают возможность составить наиболее полный «портрет» пациента как в момент включения, так и в режиме динамического наблюдения [11].

Нами представлены данные о распространенности сопутствующих заболеваний среди когорты больных ПсА, вошедших в Общероссийский регистр больных ПсА. Данные о сопутствующих заболеваниях и факторах риска были собраны в соответствии с рекомендациями Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) о регистрации сопутствующих заболеваний при хронических воспалительных ревматических заболеваниях в повседневной практике [12].

Цель работы — изучить распространенность сопутствующих заболеваний у больных псориатическим артритом.

Материал и методы

Дизайн исследования: российское многоцентровое наблюдательное исследование с ретроспективно-проспективным сбором данных.

Методология сбора данных: сбор данных проводится на постоянной основе. Кратность введения данных — 1 раз в 6 месяцев. Собранные данные загружаются медицинскими центрами, включенными в регистр, в электронную систему, с использованием утвержденной электронной индивидуальной регистрационной карты пациента (e-CRF*).

Длительность наблюдения: январь 2016 г. — 26 ноября 2019 г.

Диагноз коморбидных и сопутствующих заболеваний подтверждали врачи-специалисты в соответствии с кодом по МКБ-10. Проведен анализ частоты и структуры (в %) этих заболеваний. Диагноз сопутствующей патологии регистрировали по кодам МКБ-10: ПсА — L40.5, M07.0–M07.3, M09; заболевания сердечно-сосудистой системы — I00–I99; заболевания органов пищеварения — K00–K93, B15–B19; болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, не связанные с псориазом, — M00–M99; болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ — E00–E90; болезни мочеполовой системы — N00–N99.

В многоцентровое наблюдательное исследование с ретроспективно-проспективным сбором данных о больных ПсА включены 614 больных с установленным диагнозом «псориатический артрит», соответствующим критериям CASPAR, из 39 субъектов РФ: 331 (54%) женщина, 283 (46%) мужчины. Средний возраст больных составил $45,2 \pm 0,52$ года, длительность течения ПсА — $5,7 \pm 0,27$ года, Пс — $15,71 \pm 0,56$ года.

Методы медико-статистического анализа

Применялись следующие статистические методы для обработки данных: методы описательной статистики (математическое ожидание, среднее квадратическое отклонение, медиана, квартили, минимум/максимум) для обобщения первичных результатов, полученных из электронных карт пациентов; доверительная оценка параметров (математическое ожидание, стандартное отклонение (SD)), позволяющая оценивать исследуемые параметры с заданной надёжностью. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы IBM SPSS Statistics, v. 24. Статистический анализ данных проводился на выборке пациентов, имеющих данные об анализируемом параметре. Определялись $M \pm m$, %, Me [Q25; Q75], χ^2 или тест Фишера.

Результаты

У большей части больных ПсА наблюдался ограниченный Пс: площадь поражения кожи Пс (BSA, Basic Surface Area) составила менее 3% у 372 (61,5%) больных, 3–10% — у 185 (30,6%), >10% — у 47 (7,8%). Пс без клинических проявлений наблюдался у 8 (1%) больных, бляшечный (вульгарный) Пс был выявлен у 542 (89%), каплевидный — у 18 (3,0%), инверсный — 14 (2%), пустулезный — у 12 (2%), псориаз ногтевых пластин — у 120 (20%) больных (рис. 1).

В регистре наблюдаются больные с различными проявлениями поражения опорно-двигательного аппарата: дистальная межфаланговая псориатическая артропатия (M07.0) — 30 (5%) больных; мутилирующий артрит (M07.1) — 13 (2,1%); псориатический спондилит (M07.2) — 186 (30,7%); другие псориатические артропатии (M07.3) — 324 (53,6%); юношеский артрит при Пс (M09.0) — 1 (0,2%); диагноз «псориаз атропатический» (L40.5) — 49 (8,1%).

У 297 (48%) из 614 пациентов были выявлены коморбидные и сопутствующие заболевания. 183 (61,6%) больных имели 2 и более заболевания, помимо ПсА и Пс.

Болезни системы кровообращения (I00–I99) были выявлены у 229 (77,1%) больных ПсА с коморбидными и сопутствующими заболеваниями. В большинстве случаев выявлялась артериальная гипертензия (I10–I15) — у 194 (65,3%), реже — ишемическая болезнь сердца (I25.9) — у 22 (7,4%). Кроме того, диагностированы другие **сердечно-сосудистые заболевания** (ССЗ), атеросклеротические процессы, нарушение ритма: атеросклероз аорты — у 3 (1%); диастолическая дисфункция левого желудочка 1-го типа — у 1 (0,3%); дилатация обоих предсердий — у 1 (0,3%); кальциноз аорты аортального и митрального клапана — у 1 (0,3%); миокардит — у 1 (0,3%); нарушение ритма сердца (редкая наджелудочковая

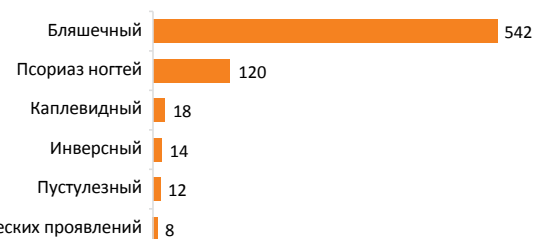


Рис. 1. Характеристика псориаза у больных ПсА, наблюдающихся в регистре (n=614)

экстрасистолия, пробежки наджелудочковой тахикардии, желудочковая экстрасистолия 2а градации по Лоуну, синоартериальная блокада 2-й ст.) – у 1 (0,3%); пролапс митрального клапана – у 1 (0,3%); синдром укороченного интервала PQ – у 1 (0,3%); стенозирующий коронаросклероз – у 1 (0,3%); хроническая ревматическая болезнь сердца (митральный порок с преобладанием недостаточности 2-й степени; аортальный порок с преобладанием недостаточности 1-й стадии) – у 1 (0,3%); хроническая сердечная недостаточность – у 1 (0,3%); тромбоэмболия легочной артерии – у 1 (0,3%). **Заболевания периферических сосудов** (I80–I89) диагностированы у 8 (2,7%) больных: варикозная болезнь вен нижних конечностей (I83.9) – у 6 (2,0%); лимфостаз нижних конечностей – у 1 (0,3%); тромбоз подколечной вены (I80) – у 1 (0,3%) (рис. 2).

Заболевания эндокринной системы, метаболические нарушения выявлены у 156 (52,5%) больных ПсА с коморбидными и сопутствующими заболеваниями: сахарный диабет (E10–E11) – у 44 (14,8%); гиперлипидемия (E78.2) – у 44 (14,8%); метаболический синдром (E00–E90) – у 36 (12,1%); ожирение (E66) – у 7 (2,4%); гиперурикемия (E79.0) – у 2 (0,6%); аутоиммунный тиреоидит (E06.3) – у 2 (0,6%); гипотиреоз – у 3 (1,0%); диффузный токсический зоб – у 1 (0,3%); узловой зоб (E04.9) – у 12 (4,0%); медикаментозный синдром Иценко – Кушинга (E24.2) – у 1 (0,3%); несахарный диабет (E23.2) – у 1 (0,3%); пангипопитуитаризм (E23.0), возникший вследствие хирургического лечения краниофарингиомы, – у 1 (0,3%);

гипогонадизм (E29.1) – у 1 (0,3%); аденома надпочечника – у 1 (0,3%) (рис. 3).

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдались у 62 (20,9%) больных: хронический гастрит (K29) – у 13 (4,4%); язвенная болезнь желудка (K25) и двенадцатиперстной кишки (K26) – у 12 (4,0%); воспалительные заболевания кишечника (K50–K51) – у 4 (1,3%); рецидивирующий афтозный стоматит (K12.0) – у 1 (0,3%); эзофагит (K20) – у 1 (0,3%); пищевод Барретта (K22.7) – у 1 (0,3%); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (K21) – у 1 (0,3%); синдром раздраженной кишки (K58) – у 1 (0,3%); колит (K52.3) – у 1 (0,3%) (рис. 4).

Заболевания желчевыводящей системы выявлены у 33 (11,1%) больных (рис. 5): у 19 (6,4%) – неалкогольная жировая болезнь печени (K76.0, K74) (гепатоз, стеатогепатоз, фиброз); у 4 (1,3%) – гепатомегалия (R16.0); у 1 (0,3%) – аутоиммунный гепатит (K73.2); у 4 (1,3%) – холецистит (K81.1); у 1 (0,3%) – полипы желчного пузыря (K82); у 1 (0,3%) – перегиб желчного пузыря (K82); у 1 (0,3%) – желчекаменная болезнь (K80.3); 2 (0,6%) больных перенесли холецистэктомия (K80–K87).

Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, не связанные с ПсА, выявлены у 44 (14,8%) больных: остеопороз (M80–M85) – у 26 (8,8%); остеоартрит (M15–M19) – у 8 (2,7%); дорсопатия и остеохондроз (M40–M54) – у 6 (2,0%); комбинированное плоскостопие (Q66.5) – у 1 (0,3%); подвывих стопы кнаружи (Q66) – у 1 (0,3%); ревматическая полимиалгия (M35.3) – у 1 (0,3%); наличие эндопротеза тазобедренного сустава (Z96.6) – у 1 (0,3%).

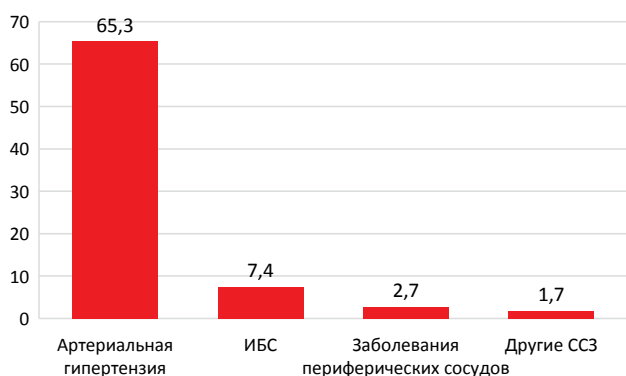


Рис. 2. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных ПсА (%): ИБС – ишемическая болезнь сердца

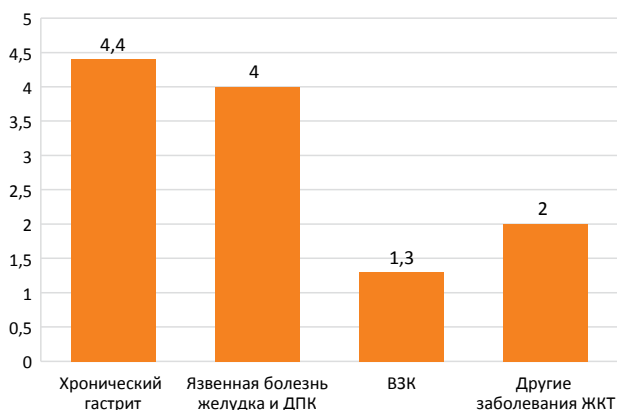


Рис. 4. Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных ПсА (%): ДПК – двенадцатиперстная кишка

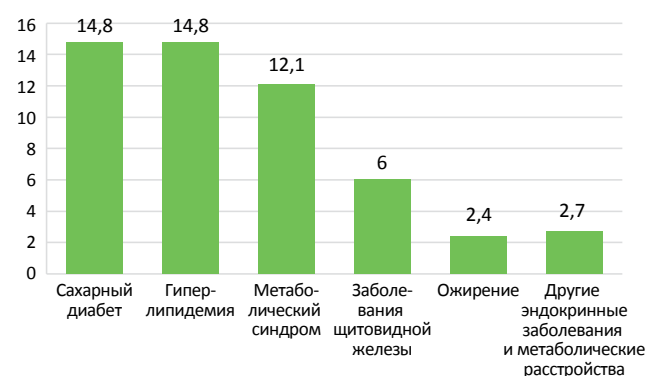


Рис. 3. Структура заболеваний эндокринной системы, метаболических нарушений у больных ПсА (%)

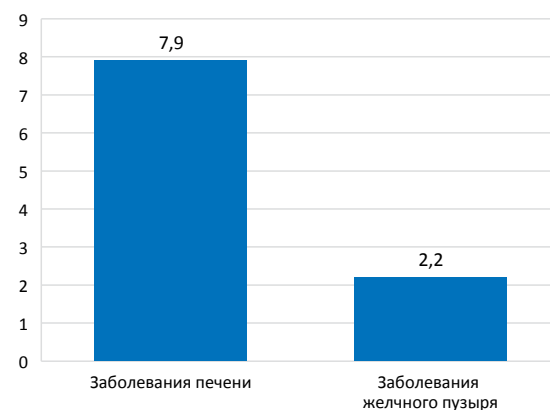


Рис. 5. Структура заболеваний желчевыводящей системы у больных ПсА (%)



Рис. 6. Структура сопутствующих заболеваний у больных ПСА (n=297) (%)

Заболевания мочеполовой системы наблюдались у 23 (7,7%) больных: гломерулонефрит (N18) — у 2 (0,6%); IgA-нефропатия (N03.9) — у 1 (0,3%); нефрит (N11.9) — у 1 (0,3%); хронический пиелонефрит (N11) — у 1 (0,3%); киста почки (N28.1) — у 1 (0,3%); мочекаменная болезнь (N20) — у 7 (2,4%); нефроптоз (N28.8) — у 1 (0,3%); хронический простатит (N41.1) — у 1 (0,3%); аденома простаты (D29.1) — у 1 (0,3%); доброкачественная гиперплазия предстательной железы (N40) — у 1 (0,3%); киста яичника (N83.2) — у 1 (0,3%); миома матки (D39.0) — у 3 (1,0%); эндометриоз (N80) — у 1 (0,3%); нарушение менструального цикла (гиперполименорея) (N92.0) — у 1 (0,3%).

Болезни органов дыхания выявлены у 17 (5,7%) больных: бронхиальная астма (J40–J47) — у 6 (2,0%); интерстициальный пневмонит (J84) — у 1 (0,3%); хроническая обструктивная болезнь легких (J44.1) — у 1 (0,3%); хронический бронхит (J42) — у 2 (0,6%); хронический гайморит (J32.0) — у 1 (0,3%); заболевания легких без указания диагноза (J40–J47) — у 6 (2,0%).

Инфекционные заболевания были зарегистрированы у 11 (3,7%) больных: вирусный гепатит С (B18.2) — у 5 (1,7%); латентный туберкулез (R76.1) — у 3 (1,0%); хламидиоз (A74.9) — у 3 (1,0%).

Заболевания глаз выявлены у 10 (3,4%) больных: увеит (иридоциклит) (H20) — у 8 (2,7%); миопия средней степени (H52) — у 1 (0,3%); факосклероз (H25–H28) — у 1 (0,3%).

Гематологические заболевания диагностированы у 6 (2,0%) больных: анемия (D64.9) — у 4 (1,3%); эссенциальная тромбоцитемия (D47.3) — у 2 (0,6%).

У 4 (1,3%) больных была выявлена **депрессия** (F41.2).

В единичных случаях были диагностированы следующие заболевания: полиноз (J30.1) — у 1 (0,3%) больного; хронический тонзиллит (J35.0) — у 1 (0,3%); фиброзно-кистозная мастопатия (N60.1) — у 1 (0,3%); дисциркуляторная энцефалопатия (G93.4) — у 1 (0,3%); экстрадуральная киста на уровне S3 — у 1 (0,3%); тиббиальная нейропатия (G60) — у 1 (0,3%); розовый лишай (L42) — у 1 (0,3%); угри (L40) — у 1 (0,3%).

Таким образом, среди 297 больных ПСА с коморбидными и сопутствующими заболеваниями, чаще всего выявлялись болезни системы кровообращения (у 77,1%), реже — болезни эндокринной системы, нарушение обмена веществ (у 52,5%) и болезни органов пищеварения (у 32%), еще реже — другие заболевания (рис. 6). В нашей когорте больных ПСА редко выявлялись увеит (2,7%), ВЗК

(1,3%) и депрессия (1,3%). Еще одной особенностью пациентов Российского регистра оказалось наличие у большинства нетяжелых форм Пс (у 61,5%), а распространенный Пс (BSA>10%) наблюдался только у 7,8% пациентов.

Наличие у больных тех или иных заболеваний кроме Пс и ПСА оказывает влияние на выбор лечения, порой заметно ограничивая терапевтические возможности.

Обсуждение

При ПСА часто встречается коморбидная патология, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, остеопороз, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные заболевания глаз, неалкогольную жировую болезнь печени, депрессию и фибромиалгию, что сопровождается повышенным уровнем заболеваемости и смертности, наличие которых может повлиять на эффективность проводимого лечения [13]. Для достижения оптимального эффекта лечения необходимо вовремя выявлять и контролировать как коморбидные заболевания, так и любые другие сопутствующие состояния [1]. В клинические испытания такие больные обычно не включаются, и анализ влияния заболеваний на результат лечения возможен только в рамках наблюдательных исследований. Такая работа проводилась, например, на базе регистра DANBIO. Было показано, что больные ПСА с индексом коморбидности Чарлсона ≥ 2 хуже отвечали на терапию ингибиторами ФНО- α . На момент включения в регистр больные с высоким индексом Чарлсона имели более высокие показатели воспаления и повышенную частоту депрессии. [14] У женщин с ПСА отмечался больший объем талии, чем у больных РА. Ожирение у больных ПСА (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) ассоциировалось с более высокой активностью заболевания, причем у этой когорты больных наблюдались более низкая приверженность к лечению и снижение вероятности ответа на ингибиторы ФНО- α в течение первых шести месяцев терапии [15, 16]. По данным регистра DANBIO, использование ингибиторов ФНО- α не сопровождалось увеличением риска развития онкологических заболеваний [17].

Согласно данным наблюдательного перекрестного исследования, включавшего 129 взрослых, больных ПСА, чаще встречались следующие состояния: дислипидемия (у 79,8%), гипертензия (у 51,9%), ожирение (у 34,1%), диабет (у 16,3%) и ишемическая болезнь сердца (у 11,6%).

У 32,6% больных развились различные сердечно-сосудистые заболевания после установления диагноза ПсА, среди которых: инфаркт — у 2 больных, инсульт — у 4, сердечная недостаточность — у 4, заболевание периферических артерий — у 1. Наличие кардиоваскулярных заболеваний коррелировало с курением ($r=0,893$; $p<0,001$) и среднетяжелым и тяжелым Пс ($r=0,218$; $p=0,013$) [10]. Среди инфекционных заболеваний были выявлены туберкулез, хронические вирусные гепатиты В и С и другие инфекционные заболевания. У 3,9% пациентов были диагностированы неоплазии, но не было выявлено корреляции ни с одной из клинических, биологических или связанных с лечением переменных. Депрессия была диагностирована у 8,5% пациентов [10].

По данным анализа госпитальной когорты больных Пс, распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний составила 85,1%. Авторами был сделан вывод о том, что у большинства пациентов с тяжелым Пс наиболее часто наблюдаются заболевания опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и ЖКТ [4].

По данным многочисленных исследований, сахарный диабет, метаболический синдром и ожирение имеют повышенную распространенность среди больных ПсА. У больных ПсА и тяжелыми формами Пс выявлен высокий риск развития сахарного диабета 2-го типа (отношение шансов (OR) — 2,18; 95% ДИ: 1,36–3,50) [18–20]. Пс у больных диабетом обычно ассоциируется с более высокими показателями микрососудистых и макрососудистых осложнений. [21]. У больных ПсА широко распространены метаболический синдром и резистентность к инсулину, и было обнаружено, что эти состояния ассоциированы с тяжестью ПсА [22]. Связь между ПсА и диабетом могут объяснить несколько механизмов, например, нездоровый образ жизни пациентов [23] или воспалительная цитокиновая среда, которая способствует развитию резистентности к инсулину [24–26], а также общие генетические локусы для развития Пс и диабета [1, 27, 28]. Большое исследование пациентов с ПсА, проведенное в Израиле, также обнаружило ассоциацию с диабетом даже после учета потенциальных факторов риска, включая возраст, ожирение и лечение стероидами [29]. Выявленные данные могут изменить терапию, а продолжающиеся

исследования изучают влияние противодиабетических препаратов на Пс [30, 31].

В эпоху пандемии COVID-19 больные хроническими ревматическими заболеваниями должны находиться под особым пристальным вниманием врачей в силу наличия у них иммунных нарушений, проводимого лечения иммуносупрессивными препаратами. Состояния, связанные с тяжелыми исходами инфекции SARS-CoV-2, совпадают с коморбидными заболеваниями, характерными для ПсА и Пс, а именно: сахарный диабет, артериальная гипертензия, цереброваскулярные нарушения, ишемическая болезнь сердца, ожирение [32–35], — что может свидетельствовать о том, что пациенты, страдающие ПсА, имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19.

Таким образом, ПсА ассоциируется с высокой распространенностью коморбидных и сопутствующих заболеваний, особенно кардиоваскулярных. Это следует учитывать при ведении пациентов. В связи с новыми возможностями терапии, появлением инновационных таргетных синтетических и генно-инженерных биологических препаратов очевидна необходимость оценки влияния терапии на больных в условиях реальной клинической практики, где приходится сталкиваться с коморбидной патологией, различными сопутствующими заболеваниями, которые отягощают течение основного заболевания и затрудняют ведение больного.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», рег. № 0514-2019-0009, утвержденной ученым советом ФГНБУ НИИР им. В.А. Насоновой. 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Haddad A, Zisman D. Comorbidities in patients with psoriatic arthritis. *Rambam Maimonides Med J*. 2017;8(1):e0004. doi: 10.5041/RMMJ.10279
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–2673. doi: 10.1002/art.21972
- Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:251–265. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027
- Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Распространенность псориатического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: Данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. *Современная ревматология*. 2017;11(1):19–22. [Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. Prevalence of psoriatic arthritis and comorbidities in patients with severe psoriasis: Data of a retrospective analysis of a hospital cohort. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):19–22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-19-22
- Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med*. 1995;14:721–723. doi: 10.1002/sim.4780140803
- van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: What's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract*. 1996;2(2):65–70. doi: 10.3109/13814789609162146
- Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):326–332. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675
- Husni ME, Mease PJ. Managing comorbid disease in patients with psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(4):281–287. doi: 10.1007/s11926-010-0112-3
- Gudu T, Peltea A, Abobului M, Balanescu A, Berghia F, Bojinca V, et al. Prevalence of comorbidities in psoriatic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):1460.2–1460. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.5838

10. Gladman DD, Coates LC, Jadon DR, Tillett W, Mease PJ, Vis M. The benefits and challenges of setting up a longitudinal psoriatic arthritis database. *J Rheumatol Suppl.* 2018;94:26-29. doi: 10.3899/jrheum.180132
11. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit Md, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):965-973. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233
12. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher incidence rates of comorbidities in patients with psoriatic arthritis compared with the general population using US. Administrative Claims Data. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25:122-132. doi: 10.18553/jmcp.2018.17421
13. Ballegaard C, Højgaard P, Dreyer L, Cordtz R, Jørgensen TS, Skougaard M, et al. Impact of comorbidities on tumor necrosis factor inhibitor therapy in psoriatic arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(4):592-599. doi: 10.1002/acr.23333
14. Højgaard P, Glinthorg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: Results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(12):2191-2199. doi: 10.1093/rheumatology/kew326
15. Nissen CB, Hørslev-Petersen K, Primdahl J. Cardiovascular risk profiles in a hospital-based population of patients with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):113-120. doi: 10.1007/s00296-016-3614-0
16. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glinthorg B, Jacobsson LT, Kristensen LE, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO register. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):105-111. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209270
17. Labitigan M, Bahçe-Altuntas A, Kremer JM, Reed G, Greenberg JD, Jordan N, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:600-607. doi: 10.1002/acr.22185
18. Johnsson H, McInnes IB, Sattar N. Cardiovascular and metabolic risks in psoriasis and psoriatic arthritis: pragmatic clinical management based on available evidence. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:480-483. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200567
19. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, Gonzalez-Lara L, Queiro-Silva R, Martinez-Camblor P, Maldonado-Seral C, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2013;169:783-793. doi: 10.1111/bjd.12473
20. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, Wu EQ, Faust ES, Ionescu-Ittu R, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated micro-vascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:968-977.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1095
21. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, FitzGerald O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol.* 2014;41:1357-1365. doi: 10.3899/jrheum.140021
22. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:718-723. doi: 10.1093/rheumatology/ken090
23. Gottlieb AB, Dann F, Menter A. Psoriasis and the metabolic syndrome. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:563-572.
24. Channul J, Wu JJ, Dann FJ. Effects of tumor necrosis factor- α blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther.* 2009;22:61-73. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.01217.x
25. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res.* 2004;12:180-186. doi: 10.1038/oby.2004.24
26. Das SK, Elbein SC. The search for type 2 diabetes susceptibility loci: the chromosome 1q story. *Curr Diab Rep.* 2007;7:154-164. doi: 10.1007/s11892-007-0025-3
27. Yoo H, Kim SJ, Kim Y, Lee H, Kim TY. Insulin-like growth factor-II regulates the 12-lipoxygenase gene expression and promotes cell proliferation in human keratinocytes via the extracellular regulatory kinase and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39:1248-1259. doi: 10.1016/j.biocel.2007.04.009
28. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet.* 2008;45:114-116. doi: 10.1136/jmg.2007.053595
29. Pershadsingh HA. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ : Therapeutic target for diseases beyond diabetes: Quo vadis? *Expert Opin Investig Drugs.* 2004;13:215-228. doi: 10.1517/13543784.13.3.215
30. Mastrofrancesco A, Kovacs D, Sarra M, Bastonini E, Cardinali G, Aspie N, et al. Preclinical studies of a specific PPAR γ modulator in the control of skin inflammation. *J Invest Dermatol.* 2014;134:1001-1011. doi: 10.1038/jid.2013.448
31. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8
32. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
33. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
34. Guan W, Ni Z, Hu Y, Xie M, Shi Z, Tang Z, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *J Emerg Med.* 2020;58(4):711-712. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004
35. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;00:1-12. doi: 10.1111/all.14238

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

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

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

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

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

Василенко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-2576>

Кузнецова Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4972-7716>

Патрикеева И.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0530-0080>

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

Композиционный состав тела и состояние минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом

Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская, О.А. Никитинская, А.О. Ефремова, А.Ю. Феклистов, Н.В. Демин

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@irramn.ru

Contacts: Natalia Toroptsova, torop@irramn.ru

Поступила 20.07.2020
Принята 24.05.2021

Цель исследования — определить взаимосвязь компонентов состава тела и минеральной плотности кости (МПК) у женщин с ревматоидным артритом (РА) в постменопаузе.

Материал и методы. В исследование включены 68 женщин (медиана возраста — 59 [54; 63] лет) в постменопаузе с РА. Всем пациенткам проводилась двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual energy X-ray Absorptiometry, DXA) для определения МПК и состава тела.

Результаты. У 33 (48,5%) женщин выявлена остеопения, у 17 (25,0%) — остеопороз (ОП). Низкая мышечная масса обнаружена у 10 (14,7%) пациенток. Установлены позитивные корреляционные связи между МПК различных отделов скелета и массой тела, жировой и мышечной массой туловища и общим содержанием мышечной массы. В ходе многофакторного линейного регрессионного анализа установлено влияние общего содержания мышечной массы на МПК поясничного отдела позвоночника ($\beta=0,638$; $p=0,001$) и проксимального отдела бедра в целом ($\beta=0,473$; $p=0,008$), мышечной массы конечностей, оцененной с помощью аппендикулярного мышечного индекса, — на МПК шейки бедра ($\beta=0,360$; $p=0,014$).

Заключение. У 73,5% пациенток с РА выявлена сниженная МПК, у 14,7% — низкая мышечная масса. Обнаруженная значимая взаимосвязь между мышечным компонентом состава тела и МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра указывает на важность выявления и коррекции низкой мышечной массы, а также профилактики ее снижения с целью предотвращения потерь МПК и остеопоротических переломов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, минеральная плотность кости, состав тела, саркопения
Для цитирования: Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Никитинская ОА, Ефремова АО, Феклистов АЮ, Демин НВ. Композиционный состав тела и состояние минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):282–287.

BODY COMPOSITION AND BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Natalia V. Toroptsova, Olga V. Dobrovolskaya, Oksana A. Nikitinskaya, Arina O. Efremova, Alexey Yu. Feklistov, Nikolay V. Demin

Aim — to study the relationship between body composition and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 68 postmenopausal women, median age 59 [54; 63] years, with RA were included in the study. Bone mineral density (BMD) and body composition were assessed with dual energy X-ray absorptiometry.

Results. 33 (48.5%) women had osteopenia, and 17 (25.0%) — osteoporosis (OP). Low lean muscle mass was found in 10 (14.7%) patients. There were positive correlations between different areal BMD and body weight, trunk fat, trunk lean muscle mass and total lean muscle mass. In the multivariate linear regression analysis total lean muscle mass was associated with BMD of lumbar spine ($\beta=0.638$; $p=0.001$) and total hip ($\beta=0.473$; $p=0.008$), and appendicular lean muscle mass, estimated using the appendicular muscle index, with femoral neck BMD ($\beta=0.360$; $p=0.014$).

Conclusion. 73.5% of patients with RA had a reduced BMD, and 14.7% women — low muscle mass. The revealed significant association between the lean muscle mass and BMD of lumbar spine and proximal femur indicates the importance of detecting and correcting low lean muscle mass, as well as preventing its decline in order to prevent loss of BMD and osteoporotic fractures.

Key words: rheumatoid arthritis, bone mineral density, body composition, sarcopenia

For citation: Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Efremova AO, Feklistov AY, Demin NV. Body composition and bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):282–287 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-282-287

Ревматоидный артрит (РА) — это воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и поражением внутренних органов, которое может приводить к быстрой инвалидизации и преждевременной смерти пациента. РА рассматривается как одна из вторичных причин снижения минеральной плотности

кости (МПК) и относится к независимым факторам риска развития остеопороза (ОП) и переломов [1]. По данным предшествующих исследований, частота сниженной МПК при РА может достигать 55–56% [2, 3].

Остеопоротические переломы также являются одной из причин сокращения продолжительности жизни больных РА [4, 5].

Относительный риск переломов проксимального отдела бедра и позвонков у больных РА соответственно в 2,0 и 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующего пола и возраста без воспалительных ревматических заболеваний [6]. Тем не менее, определение состояния МПК в реальной клинической практике пациентам с РА проводится с недостаточной частотой, риск переломов недооценивается, и, как следствие этого, не проводятся потенциально жизненно важные мероприятия [7].

Патогенез снижения МПК у больных РА сложен и многогранен. Наряду с хроническим воспалением и воздействием на костную ткань применяемых лекарственных препаратов, прежде всего глюкокортикоидов (ГК), фактором развития ОП является снижение двигательной активности пациентов вследствие поражения суставов. Еще одной причиной этого могут быть потеря мышечной массы и слабость мышц, являющиеся признаками саркопении (СП). СП при РА рассматривается как вторичная, развивающаяся на фоне повышенной продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли α и других.

Взаимосвязь МПК и композиционного состава тела изучалась в ряде исследований. Показано, что в популяции у лиц с более высоким индексом массы тела (ИМТ) повышенное содержание как жировой, так и мышечной массы ассоциировалось с более высокой МПК [8]. Для пациентов с РА по сравнению с общей популяцией характерно снижение мышечной и увеличение жировой массы. Такие изменения состава тела, в частности низкая мышечная масса, могут влиять на показатели МПК у пациентов с РА [9].

Лучшее понимание взаимосвязи состава тела и МПК у больных РА будет дополнительным шагом к выявлению лиц с более высоким риском переломов и поможет в выборе вариантов вмешательства для их предотвращения.

Цель исследования — определить взаимосвязь компонентов состава тела и минеральной плотности кости у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом.

Материал и методы

В исследование включены 68 женщин в постменопаузе с РА, диагностированным в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010), I–II функционального класса заболевания, никогда не получавшие лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и не имеющие асептических некрозов, анкилозов суставов и эндопротезов. Критериями исключения было наличие тяжелых сопутствующих соматических и психических заболеваний, а также выраженных когнитивных нарушений. Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие до включения в исследование.

Социально-демографические данные, сведения о сопутствующих заболеваниях и их терапии, потреблении кальция с пищей, вредных привычках были получены в результате опроса пациенток по оригинальной анкете. Антропометрические показатели включали измерение роста, массы тела, окружности плеча, голени и бедра. В рамках обследования проводились клинический, биохимический и иммунологический анализы крови. Характеристика обследованной группы представлена в таблице 1.

Состав тела (жировая и мышечная масса верхних и нижних конечностей, туловища и всего тела)

и МПК определялись при проведении DXA (Discovery A, Hologic, США). Рассчитывались аппендикулярные жировая (АЖМ) и мышечная (АММ) массы — сумма жировой или мышечной массы рук и ног (кг), а также аппендикулярный мышечный индекс (АМИ), определяемый как отношение АММ к квадрату роста человека (кг/м²). Величина АМИ $\leq 5,5$ кг/м² считалась пороговой для определения сниженной мышечной массы в соответствии с критериями Европейской рабочей группы по изучению саркопении в Older People, EWGSOP2, 2018) [10].

Измерение МПК проводилось в стандартных областях в соответствии с критериями, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения в 1994 г. для диагностики ОП у женщин постменопаузального периода, в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и проксимальном отделе бедра (общий показатель бедра (ОПБ) и шейка бедра

Таблица 1. Характеристика женщин с РА

Параметры	n=68
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	59 [54; 63]
Рост (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	160 [157; 164]
Масса тела (кг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	69,5 [63,0; 78,5]
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,5 [24,2; 31,0]
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	20 (29,4)
Возраст начала менопаузы (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	49 [45; 52]
Длительность постменопаузы (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [5; 14]
Длительность РА (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [3; 10]
Индекс коморбидности Charlson, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]
Прием ГК, n (%)	33 (48,5)
Доза ГК на момент включения в исследование (мг), Ме [25-й; 75-й перцентили]*	5,0 [2,5; 10,0]
Кумулятивная доза ГК (мг), Ме [25-й; 75-й перцентили]*	4141 [2288; 9813]
Базисные препараты, n (%)	
метотрексат	37 (54,4)
лефлюнамид	7 (10,3)
плаквенил	6 (8,8)
сульфасалазин	8 (11,8)
Окружность плеча (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	
правое	30 [28; 33]
левое	30 [28; 33]
Окружность голени (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	
правая	35 [33; 38]
левая	36 [34; 38]
Окружность бедра (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	
правое	56 [52; 60]
левое	55 [53; 61]
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,3 [4,6; 6,0]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,9 [1,8; 17,5]
СРБ $> 5,0$ мг/л, n (%)	38 (55,9)
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	19 [14; 29]
СОЭ > 30 мм/ч, n (%)	16 (23,5)

Примечание: * — в пересчете на преднизолон

Таблица 2. МПК у женщин в постменопаузе с РА

Область измерения	n=68
L1–L4	
МПК (г/см ²), М±СО	0,92±0,16
Т-критерий (СО), Ме [25-й; 75-й перцентили]	–1,2 [–2,3; 0]
ШБ	
МПК (г/см ²), М±СО	0,73±0,13
Т-критерий (СО), Ме [25-й; 75-й перцентили]	–1,25 [–1,85; –0,50]
ОПБ:	
МПК (г/см ²), М±СО	0,84±0,15
Т-критерий (СО), Ме [25-й; 75-й перцентили]	–1,0 [–1,5; 0]

Таблица 3. Композиционный состав тела у женщин в постменопаузе с РА

Показатель	n=68
Общее содержание костного компонента (кг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,7; 2,3]
Общее содержание мышечной массы (кг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	42,4 [38,5; 46,7]
Мышечная масса туловища (кг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,5 [18,9; 23,9]
АММ (кг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	17,8 [15,8; 19,4]
АМИ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,9 [6,5; 7,7]
Общее содержание жировой массы (кг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,0 [22,3; 32,1]
Жировая масса туловища (кг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,4 [9,0; 15,6]
АЖМ (кг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	13,2 [11,7; 16,6]
Общее содержание жировой массы (%), Ме [25-й; 75-й перцентили]	38,0 [34,3; 42,5]

(ШБ)). Для оценки применялся Т-критерий – количество стандартных отклонений (СО) от среднего значения пика костной массы у молодых взрослых. Т-критерий $\leq -2,5$ СО соответствовал ОП; $-2,5$ СО < Т-критерий $\leq -1,0$ СО – остеопении; Т-критерий $> -1,0$ СО во всех областях измерения – нормальному состоянию МПК.

Статистический анализ (Statistica 10.0, StatSoft Inc., США) проводился с предварительной проверкой всех данных на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде М±СО (среднее арифметическое±стандартное отклонение) или Ме [25-й; 75-й перцентили] (медиана и межквартильный размах).

Для выявления взаимосвязи между МПК и показателями состава тела использованы корреляционный и линейный регрессионный анализы. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средние значения МПК и медианы показателей Т-критерия для основных локализаций измерения в обследованной группе женщин представлены в таблице 2.

У 50 (73,5%) женщин выявлена сниженная МПК, в том числе у 17 (25,0%) пациенток обнаружен ОП хотя бы в одном отделе аксиального скелета, а у 33 (48,5%) – остеопения. 18 (26,5%) женщин имели нормальные значения МПК во всех трех областях измерения. ОП чаще встречался в L1–L4 – у 14 (20,6%) пациенток. У 9 (13,2%) женщин имелся ОП в области ШБ, а у 2 (2,9%) – в ОПБ. Лишь у одной пациентки ОП обнаружен во всех областях измерения, в то время как ОП в двух областях выявлен у 7 (10,3%), в одной области – у 9 (13,2%) пациенток. 12 (36,4%) пациенток из числа лиц с остеопенией принимали ГК и имели Т-критерий $\leq -1,5$ СО.

Результаты исследования композиционного состава тела представлены в таблице 3. Выявлено, что у 10 (14,7%) женщин мышечная масса была снижена (АМИ < 6 кг/м²), при этом абсолютное снижение АММ (< 15 кг) обнаружено только у 5 человек. У 47 (69,1%) пациенток было повышено общее содержание жировой массы (35% и более). В то же время ИМТ, соответствующий ожирению, отмечен лишь у 20 (29,4%) женщин (см. табл. 1). Из 10 пациенток со сниженной мышечной массой у 6 (60,0%) общее содержание жировой массы превысило 35%.

Для выявления взаимосвязи между МПК различных областей измерения и композиционным составом тела был проведен корреляционный анализ по методу Спирмена. Показатели, которые продемонстрировали значимую связь с МПК (коэффициенты корреляции R), представлены в таблице 4. Наиболее сильные корреляционные связи были выявлены между МПК и массой тела, жировой и мышечной массой туловища и общим содержанием мышечной массы.

Для установления силы связи между МПК и выделенными при корреляционном анализе значимыми показателями состава тела выполнен однофакторный линейный регрессионный анализ, который показал, что практически все исследуемые факторы оказывали значимое влияние на МПК в L1–L4 и обеих зонах проксимального отдела бедра (табл. 5).

Таблица 4. Ассоциации между МПК различных отделов скелета и показателями композиционного состава тела ($p < 0,05$)

Показатель	МПК L1–L4	МПК ШБ	МПК ОПБ
Масса тела	0,46	0,50	0,56
ИМТ	0,35	0,48	0,45
Жировая масса туловища	0,4	0,37	0,51
Общее содержание жировой массы	0,27	0,34	0,43
АЖМ	–	–	0,28
Мышечная масса туловища	0,55	0,51	0,54
Общее содержание мышечной массы	0,51	0,52	0,5
АММ	0,31	0,37	0,29
АМИ	0,26	0,51	0,33

Таблица 5. Однофакторная линейная регрессия между компонентами состава тела и МПК у женщин в постменопаузе с РА

МПК	Параметр							
	Масса тела	ИМТ	Жировая масса туловища	Общее содержание жировой массы	АЖМ	Мышечная масса туловища	Общее содержание мышечной массы	АМИ
L1–L4								
β	0,50	0,35	0,42	0,35	0,210	0,59	0,56	0,25
SEE	0,11	0,11	0,11	0,11	0,128	0,09	0,10	0,12
p	<0,0001	0,003	0,0003	0,003	0,107	<0,0001	<0,0001	0,03
ШБ								
β	0,50	0,52	0,41	0,39	0,29	0,46	0,49	0,50
SEE	0,16	0,16	0,12	0,12	0,13	0,12	0,12	0,12
p	<0,0001	<0,0001	0,002	0,002	0,023	0,0003	<0,0001	<0,0001
ОПБ:								
β	0,63	0,53	0,58	0,53	0,37	0,58	0,57	0,36
SEE	0,10	0,11	0,11	0,11	0,12	0,11	0,11	0,12
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,004	<0,0001	<0,0001	0,005

Примечание: SEE (standard error of estimate) – стандартная ошибка оценки

Таблица 6. Результаты многофакторной линейной регрессии зависимости МПК L1–L4 от компонентов состава тела у женщин в постменопаузе с РА

Члены уравнения регрессии	β	Стандартная ошибка β	B	Стандартная ошибка B	t	p
Свободный член уравнения регрессии	–	–	0,448	0,142	3,159	0,003
Жировая масса туловища	0,269	0,158	0,000	0,000	1,703	0,094
АЖМ	–0,210	0,144	0,000	0,000	–1,463	0,149
АМИ	–0,208	0,153	–0,035	0,025	–1,366	0,177
Общее содержание мышечной массы	0,638	0,175	0,000	0,000	3,651	0,001

Характеристики регрессионной модели: $R=0,613$; $R^2=0,375$; $R^2_{\text{корр.}}=0,330$; $F(4,55)=8,256$; $p<0,0001$; стандартная ошибка оценки – 0,131

Таблица 7. Результаты многофакторной линейной регрессии зависимости МПК ОПБ от компонентов состава тела у женщин в постменопаузе с РА

Члены уравнения регрессии	β	Стандартная ошибка β	B	Стандартная ошибка B	t	p
Свободный член уравнения регрессии	–	–	0,381	0,135	2,827	0,007
Общее содержание жировой массы	–0,055	0,141	0,000	0,000	–0,393	0,696
АМИ	0,104	0,149	0,017	0,024	0,697	0,489
Общее содержание мышечной массы	0,473	0,172	0,000	0,000	2,755	0,008

Характеристики регрессионной модели: $R=0,614$; $R^2=0,377$; $R^2_{\text{корр.}}=0,343$; $F(3,55)=11,107$; $p<0,00001$; стандартная ошибка оценки – 0,125

Таблица 8. Результаты многофакторной линейной регрессии зависимости МПК ШБ от компонентов состава тела у женщин в постменопаузе с РА

Члены уравнения регрессии	β	Стандартная ошибка β	B	Стандартная ошибка B	t	p
Свободный член уравнения регрессии	–	–	0,205	0,124	1,655	0,104
Жировая масса туловища	0,109	0,184	0,000	0,000	0,594	0,555
АЖМ	–0,054	0,152	0,000	0,000	–0,357	0,722
АМИ	0,360	0,142	0,049	0,019	2,535	0,014
Мышечная масса туловища	0,210	0,170	0,000	0,000	1,236	0,222

Характеристики регрессионной модели: $R=0,552$; $R^2=0,304$; $R^2_{\text{корр.}}=0,253$; $F(4,54)=5,912$; $p<0,0005$; стандартная ошибка оценки – 0,114

Факторы, коррелировавшие с МПК (табл. 5), были включены в многофакторный пошаговый регрессионный анализ для каждой области измерения. В результате проведенного анализа обнаружено, что МПК в L1–L4 и ОПБ зависела от общего содержания мышечной массы (табл. 6, 7), а в ШБ – от АМИ (табл. 8).

Обсуждение

В представленный фрагмент исследования были включены женщины в постменопаузе с РА, не получавшие ГИБП. Частота ОП в набранной группе составила 25,0%, остеопении – 48,5%. Исследования, посвященные проблеме ОП у больных РА, показывали весьма различающиеся

результаты. Например, в работах K.S. Sarkis и соавт. и G. Naugeborg и соавт. частота ОП у женщин с РА практически не отличалась от наших данных и составила 25,3% и 22% соответственно [11, 12]. В то же время в ряде других исследований она была значительно выше и превышала результат нашей группы пациентов в 2 раза и больше — 43–56% [2, 3, 13, 14].

АМИ менее 6 кг/м² нами выявлен у 14,7% пациентов, что было несколько ниже, чем в некоторых других исследованиях, проводившихся в группах, сопоставимых по возрасту с нашей. Так, по данным M. Bagone и соавт. и L. Vlietstra и соавт., частота СП и низкого АМИ у женщин с РА составляла 20% и 17%, средний возраст — 56,5±8,8 и 61,1±13,3 года соответственно [15, 16]. В то же время в двух японских исследованиях СП встречалась чаще — в 29,6% и 37,1% случаев. Однако средний возраст пациентов в первом из них составил 75±6 года, во втором — 65 (54–72) лет [17, 18]. Вероятно, более высокую частоту СП и низкой мышечной массы можно объяснить как расовыми особенностями, так и различными способами определения низкой мышечной массы. Так, японские исследователи применяли биоимпедансный метод для анализа состава тела, а в нашем исследовании использовалась DXA.

При изучении ассоциаций между костной плотностью и компонентами состава тела выявлены умеренные корреляционные связи между МПК в различных областях измерения и массой тела, жировой и мышечной массой туловища и общим содержанием мышечной массы. Также корреляции МПК с количеством жировой и мышечной массы были установлены Н. Не и соавт. [8] для общей популяции и M. Sharma и соавт. [19] — у женщин в постменопаузе с РА.

В исследованиях, рассматривающих влияние компонентов состава тела на МПК, проводимых в различных популяциях, было показано, что на МПК в большей степени влияет состояние мышечной ткани, чем количество жировой массы. Так, в рамках исследования KNHANES IV-3 (The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey) была продемонстрирована взаимосвязь между костной и мышечной составляющей: после исключения факторов, которые могли оказывать влияние на костную ткань, оказалось, что лица с высокой мышечной массой реже имели низкую МПК [20]. В вышеупомянутой работе Н. Не и соавт. МПК зависела от величины мышечной массы во всех областях измерения, а от количества жировой ткани — только в ШБ [8].

Работы, проводившиеся среди пациентов с РА, также обнаружили сходные взаимосвязи. Так, значимое влияние мышечной массы на МПК во всех изучаемых областях было показано в работах M. Sharma и соавт. и T. Okano и соавт. [19, 21]. Приведенные данные согласуются с нашими результатами: в ходе выполненного анализа было установлено, что в регрессионных моделях для L1–L4, ШБ и ОПБ различные мышечные компоненты состава тела вносят позитивный вклад в значения МПК этих областей.

Заключение

Проведенное исследование показало, что частота ОП у женщин постменопаузального возраста с РА 1–2-го функциональных классов составила 23,5%, а низкой мышечной массы — 14,7%. Выявлена прямая корреляционная связь между МПК в различных областях измерения и массой тела, жировой и мышечной массой туловища и общим содержанием мышечной массы. Ассоциация МПК с мышечными компонентами состава тела по сравнению с показателями содержания жира оказалась более значимой как в позвоночнике, так и в проксимальном отделе бедра, а проведенный многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что сниженная мышечная масса является предиктором низкой МПК у больных РА. Разработка специальных комплексов лечебной физкультуры для повышения мышечной массы у больных РА может в дальнейшем способствовать профилактике ОП и снижению риска остеопоротических переломов.

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 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» (Рег. № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6), утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;21(S2):407–413. doi: 10.1007/s00198-010-1253-y
- Ghazi M, Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Roux C. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;23(2):581–587. doi: 10.1007/s00198-011-1584-3
- Forsblad d'Elia H. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(7):617–623. doi: 10.1136/ard.62.7.617
- Lin YC, Li YH, Chang CH, Hu CC, Chen DW, Hsieh PH, et al. Rheumatoid arthritis patients with hip fracture: A nationwide study. *Osteoporos Int.* 2014;26(2):811–817. doi: 10.1007/s00198-014-2968-y
- Kwon H, Kim H, Sung Y, Ha Y. Incidence and mortality of osteoporotic fracture in rheumatoid arthritis in South Korea using nationwide claims data. *J Bone Metab.* 2019;26(2):97. doi: 10.11005/jbm.2019.26.2.97
- van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3104–3112. doi: 10.1002/art.22117
- Watt J, Thompson A, Le Riche N, Pope J. There is still a care gap in osteoporosis management for patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81(4):347–351. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.02.001
- He H, Liu Y, Tian Q, Papasian CJ, Hu T, Deng HW. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2015;27(2):473–482. doi: 10.1007/s00198-015-3241-8

9. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios G, Koutedakis Y, Nevill AM, Douglas KM, Jamurtas A, et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1316-1321. doi: 10.1136/ard.2006.060319
10. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer JM, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
11. Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, Silva RG, Zerbin CA, Martini LA. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(4):216-222. doi: 10.1590/s1516-31802009000400007
12. Haugeberg G, Ørstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(12):1085-1089. doi: 10.1136/ard.61.12.1085
13. Lee JH, Sung YK, Choi CB, Cho SK, Bang SY, Choe JY, et al. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:98. doi: 10.1186/s12891-016-0952-8
14. Koumakis E, Avouac J, Winzenrieth R, Toth E, Payet J, Kahan A, et al. Trabecular bone score in female patients with systemic sclerosis: Comparison with rheumatoid arthritis and influence of glucocorticoid exposure. *J Rheumatol*. 2014;42(2):228-235. doi: 10.3899/jrheum.140752
15. Barone M, Viggiani MT, Anelli MG, Fanizzi R, Lorusso O, Lopalco G, et al. Sarcopenia in patients with rheumatic diseases: Prevalence and associated risk factors. *J Clin Med*. 2018;7(12):504. doi: 10.3390/jcm7120504
16. Vlietstra L, Stebbings S, Meredith-Jones K, Abbott JH, Trehan GJ, Waters DL. 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
17. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(9):907-912. doi: 10.1111/ggi.13747
18. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, Fujii T, Furu M, Ito H, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018;29(4):589-595. doi: 10.1080/14397595.2018.1510565
19. Sharma M, Dhakad U, Wakhlu A, Bhadu D, Dutta D, Das SK. Lean mass and disease activity are the best predictors of bone mineral loss in the premenopausal women with rheumatoid arthritis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(2):236. doi: 10.4103/ijem.ijem_665_17
20. Lee K. Soft tissue composition and the risk of low bone mineral density: The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-3), 2009. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(3):186-192. doi: 10.1007/s00223-012-9573-x
21. Okano T, Inui K, Tada M, Sugioka Y, Mamoto K, Wakitani S, et al. Loss of lean body mass affects low bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis — results from the TOMORROW study. *Mod Rheumatol*. 2017;27(6):946-952. doi: 10.1080/14397595.2017.1289645

Торопцова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>
 Добровольская О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>
 Никитинская О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>
 Ефремова А.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8155-6101>
 Феклистов А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>
 Демин Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

Лекарственная терапия анкилозирующего спондилита во время беременности

О.А. Кричевская, Т.В. Дубинина, Е.В. Ильиных, С.И. Глухова, А.Б. Дёмина

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: Кричевская Ольга Аркадьевна,
o.krichevskaya@mail.ru

Contacts: Olga Krichevskaya,
o.krichevskaya@mail.ru

Поступила 22.02.2021
Принята 24.05.2021

Цель исследования — изучить частоту применения лекарственных препаратов у беременных с анкилозирующим спондилитом (АС), определить влияние отмены препаратов различных групп, а также используемой дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на активность АС в ходе гестации.

Материал и методы. Прослежено 50 беременностей у 49 пациенток, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Средний возраст больных — $31,7 \pm 4,9$ года, продолжительность болезни — $134,4 \pm 85,8$ мес. Визиты проводились на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й неделях беременности. Медиана индекса BASDAI в месяц зачатия, в I, II и III триместрах беременности составила 1,4 [0,6; 3,3], 2,3 [1,2; 4,4], 2,8 [1,4; 4,2] и 2,2 [1,6; 4,0] соответственно. Суммарная доза НПВП определялась по индексу приема НПВП (Dougados M., 2011).

Результаты и обсуждение. НПВП. После включения в исследование препаратом выбора был ибупрофен, который отменялся всем женщинам не позднее 32-й недели беременности. На момент зачатия, в I, II и III триместры НПВП принимали 23 (46%), 20 (40%), 30 (60%) и 21 (43,8%) женщины соответственно. Индекс приема НПВП в I триместре (5,8 [2,9; 11,8]) был ниже, чем до беременности (28,6 [16,7; 50]), во II (15,5 [4,7; 30,9]) и III триместрах (24,4 [9,5; 50]) ($p < 0,05$). Не выявлена связь индекса приема НПВП и факта отмены НПВП с активностью АС на протяжении всей гестации.

Сульфасалазин (СС) в связи с артритом за 3 месяца до зачатия принимали 11 (22%) женщин, во время беременности — 6 (12%), в средней дозе $1,25 \pm 0,25$ г. Отмена СС не ассоциировалась с рецидивированием артрита.

Глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе $7,5 \pm 2,5$ мг за 3 месяца до беременности, в I, II и III триместрах принимали соответственно 1 (2%), 4 (8%), 8 (16%) и 10 (20,8%) женщин; у 1 из них имелся артрит и у 1 — воспалительное заболевание кишечника. Остальные пациентки получали ГК в связи с высокой активностью АС, обусловленной аксиальными проявлениями и недоступностью ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α). На фоне приема ГК активность АС не снижалась: BASDAI во II и III триместрах в среднем составлял $5,5 \pm 0,6$ и $5,8 \pm 1,3$ соответственно ($p > 0,05$).

иФНО- α : за 3 месяца до беременности, в I, II и III триместрах иФНО- α получали соответственно 11 (22%), 7 (14%), 6 (12%) и 2 (4,2%) больных. У отменивших терапию (как самостоятельно, так и по рекомендации ревматолога) накануне беременности отмечено увеличение активности АС. Медиана BASDAI в месяц зачатия, в I, II и III триместрах составила 2,7 [0,8; 3,5], 5,1 [3,1; 5,9], 5,5 [5; 6] и 6,7 [5,3; 7,3] соответственно ($p < 0,05$). Отмена иФНО- α в месяц зачатия являлась фактором риска высокой активности АС (BASDAI > 4) во II (отношение шансов (ОШ) — 30,4; 95% доверительный интервал (ДИ); $1,5$ – $612,3$; $p = 0,03$) и в III триместрах (ОШ = $32,7$; 95% ДИ: $1,6$ – $662,2$; $p = 0,02$).

Заключение. Отмена иФНО- α накануне беременности является предиктором высокой активности АС на протяжении гестации. НПВП и ГК в низких дозах у таких пациентов не снижают активность АС.

Необходимо повышать знания ревматологов и больных о терапевтических возможностях во время беременности для предотвращения необоснованной отмены препаратов.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, беременность, лекарственная терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ФНО- α

Для цитирования: Кричевская ОА, Дубинина ТВ, Ильиных ЕВ, Глухова СИ, Дёмина АБ. Лекарственная терапия анкилозирующего спондилита во время беременности. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):288–295.

TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS DURING PREGNANCY

Olga A. Krichevskaya, Tatiana V. Dubinina, Ekaterina V. Ilinykh, Svetlana I. Glukhova, Anastasia B. Demina

Aims of the trial — to study the frequency of drug use in pregnant women with ankylosing spondylitis (AS), to determine the effect of discontinuation of drugs of various groups, as well as the dose of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) used, on AS activity during gestation.

Material and methods. 50 pregnancies in 49 patients with AS that met the modified New York criteria of 1984.

The average age of the patients was 31.7 ± 4.9 years, the duration of the disease was 134.4 ± 85.8 months. The visits were conducted at 10–11, 20–21 and 31–32 weeks of gestation. The BASDAI in the month of conception and in the I, II and III trimesters of pregnancy was: 1.4 [0.6; 3.3], 2.3 [1.2; 4.4], 2.8 [1.4; 4.2] and 2.2 [1.6; 4.0], respectively. The total dose of NSAIDs was determined by the NSAID intake index (Dougados M., 2011).

Results and discussion. NSAIDs. After inclusion in the study, the drug of choice was ibuprofen, which was canceled for all women not later than on 32 week of gestation. At the time of conception and in the first, second and third trimesters were taken by 23 (46%), 20 (40%), 30 (60%) and 21 (43.8%) women, respectively. NSAIDs intake index in I trimester (5.8 [2.9; 11.8]) was lower than before pregnancy (28.6 [16.7; 50]) and in II (15.5 [4.7; 30.9]) and III trimesters (24.4 [9.5; 50]) ($p < 0.05$). No relationship between the index of ibuprofen intake, as well as the fact of withdrawal of NSAIDs and AS activity throughout gestation was found.

Sulfasalazine (SS) in correspondence with arthritis was taken 3 months before conception by 11 (22%) women, during pregnancy — by 6 (12%) women at a dose of 1.25 ± 0.25 g. Withdrawal of SS was not associated with recurrence of arthritis.

Glucocorticoids (GC) at a dose of 7.5 ± 2.5 mg 3 months before pregnancy and in the I, II and III trimesters of pregnancy were taken by 1 (2%), 4 (8%), 8 (16%) and 10 (20.8%) women, of whom 1 patient had arthritis and 1 had inflammatory

bowel disease. The rest of the patients received GC due to high AS activity due to axial manifestations and the unavailability of TNF α inhibitors. Against the background of taking GC, the AS activity did not decrease: BASDAI in the II and III trimesters was 5.5 ± 0.6 and 5.8 ± 1.3 ($p > 0.05$).

TNF α inhibitors: 3 months before pregnancy and in the trim. of pregnancy were taken by 11 (22%), 7 (14%), 6 (12%) and 2 (4.2%) patients. In those who canceled therapy (both independently and on the recommendation of a rheumatologist) on the eve of pregnancy, an increase in AS activity was noted; BASDAI in the month of conception and in I, II, III trimesters was: 2.7 [0.8; 3.5], 5.1 [3.1; 5.9], 5.5 [5; 6] and 6.7 [5.3; 7.3] ($p < 0.05$) compared to the month of conception. Cancellation of TNF- α in the month of conception was a risk factor for high AS activity (BASDAI > 4) in the II trimester (OR=30.4; 95% CI: 1.5–612.3; $p=0.03$) and in the III trimester (OR=32.7; 95% CI: 1.6–662.2; $p=0.02$).

Conclusion. NSAIDs and GC in low doses do not reduce the activity of AS. Withdrawal of TNF- α inhibitors on the eve of pregnancy is a predictor of high AS activity. It is necessary to increase the knowledge of rheumatologists and patients about the therapeutic possibilities during pregnancy to avoid unjustified drug withdrawal.

Key words: ankylosing spondylitis, pregnancy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, TNF- α inhibitors

For citation: Krichevskaya OA, Dubinina TV, Ilinykh EV, Glukhova SI, Demina AB. Treatment of ankylosing spondylitis during pregnancy.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2021;59(3):288–295 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-288-295

Проведение медикаментозной терапии по поводу анкилозирующего спондилита (АС) во время беременности остаётся сложной задачей как для ревматологов, так и для пациенток. Отсутствие убедительных данных о безопасности ряда лекарственных препаратов (ЛП), с одной стороны и организационные проблемы и недостаточная доступность в части регионов ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α) — с другой, а также дефицит знаний врачей о терапевтических возможностях во время гестации обуславливают трудность решения данного вопроса. Кроме того, традиционное представление о несовместимости ЛП и беременности, основанное на стандартной фразе в инструкции о том, что прием препарата возможен, если «польза для матери превышает риск для плода» [1], приводит к частой и необоснованной отмене терапии самими больными. По данным анкетирования [2] 302 российских женщин с АС (со средней продолжительностью заболевания $10,2 \pm 7,4$ года) оказалось, что всего лишь четверть из них допускают продолжение терапии при подготовке к зачатию и во время гестации, при этом факт наблюдения у ревматолога во время беременности не влиял на мнение пациенток о возможностях использования ЛП. В реальной клинической практике [2] количество больных, получающих ЛП при планировании и во время беременности, несколько выше, чем по данным приведённого анкетирования. Тем не менее, при подготовке к беременности и в первом триместре нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) отменяют 41 и 60% женщин, сульфасалазин (СС) — 50 и 86%, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — 46 и 82% соответственно. Несмотря на появление в 2016 г. рекомендаций EULAR [3] и в 2017 г. — отечественных клинических рекомендаций [4] по применению ЛП, включая ГИБП, при планировании и наступлении беременности информированность российских ревматологов о терапевтических возможностях в эти периоды жизни пациенток остаётся низкой [2]. Треть из 214 опрошенных специалистов отменяют разрешённые ЛП на этапе планирования беременности, и до 50% врачей считают, что на время гестации следует отменять ЛП, приём которых обозначен в рекомендациях как возможный. Аналогичные проблемы имеют место и в других странах. По данным многоцентрового исследования [5], проведённого в ряде стран Западной Европы, США и Японии и включавшего опрос более 1000 пациенток с ревматическими заболеваниями (РЗ), в т. ч. большой группы больных спондилоартритами (СпА), 47% женщин при наступлении беременности прекратили лечение иФНО- α по совету врача и ещё 22% самостоятельно приняли решение о прекращении этой терапии. По данным Т. Нагоуп и соавт.

[6], в США при беременности до 50% больных с суставным синдромом отменяют ЛП, в т. ч. 20% — иФНО- α , самостоятельно или по рекомендации врача, несмотря на то, что у части женщин сохраняется активность заболевания.

Другим фактором, приводящим к необоснованной отмене терапии, является низкая приверженность беременных лечению. Необходимо отметить, что больные АС демонстрируют самый низкий уровень приверженности лечению по сравнению с больными другими РЗ, в частности ревматоидным (РА) и псориатическим артритом (ПсА) [7, 8], что, возможно, объясняется недооценкой ими тяжести заболевания. Так, по данным J.S. Smolen и соавт. [7], высокая приверженность НПВП в виде монотерапии имеет место только у 28,2% страдающих АС, а приверженность терапии НПВП в комбинации с иФНО- α и/или синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) не превышает 30%. Большинство больных АС привержены терапии иФНО- α , и их доля в зависимости от схем лечения варьирует от 51,3 до 70,6%. Во время беременности, учитывая подчас противоречивые рекомендации различных специалистов, можно ожидать ещё меньшее желание пациенток выполнять назначения ревматолога; однако данных о приверженности терапии у беременных с АС в доступной литературе нами найдено не было.

Увеличение активности АС во время беременности на фоне отмены терапии было отмечено как в собственном ретроспективном исследовании [2], так и в ряде зарубежных работ, в которых речь шла главным образом о прекращении терапии ГИБП [9, 10]. Проспективное исследование с подробным анализом влияния на активность АС продолжения или отмены терапии препаратами различных групп в ходе беременности проводится в России впервые.

Цель исследования — изучить частоту применения ЛП у беременных с АС, определить влияние отмены препаратов различных групп, а также используемой дозы НПВП на активность АС в ходе гестации.

Материал и методы

В проспективное наблюдение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2016 по 2020 гг. были включены 49 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Средний возраст пациенток составил $31,7 \pm 4,9$ года, продолжительность болезни — $134,4 \pm 85,8$ мес. Визиты к ревматологу проводились на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й неделях беременности. Все участницы исследования подписали информированное согласие.

В течение 3 мес. до наступления беременности, в т. ч. и в месяц зачатия, боль в спине испытывали 36 (72%) женщин, медиана ее интенсивности по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) составила 3 [2; 4,5]. В ходе гестации боль в спине беспокоила подавляющее большинство беременных: в I триместре – 84%, во II – 86%, в III – 97,7%; медиана интенсивности боли по ЧРШ составила 3 [2; 4], 4 [3; 5] и 3 [2; 5,5] соответственно. Частота ночной боли в ходе гестации не менялась и составляла в I, II и III триместрах 70%, 58% и 68,8%, а медиана её интенсивности по ЧРШ – 3 [1; 5], 5 [3; 6] и 4 [2; 5] соответственно.

В ходе гестации отмечалось увеличение количества больных АС с энтезитами: в I триместре они выявлялись у 17 (34%) беременных, во II – у 23 (46%), в III – у 25 (52%), при этом медиана индекса MASES [11] была низкой – 0 [0; 1], 1 [0; 2] и 2 [0; 2] соответственно. В начале беременности периферический моно-/олигоартрит имелся у 7 пациенток, у 4 из них артрит рецидивировал в течение гестации. У 1 беременной выявлен дактилит. Обострение увеита наблюдалось у 2 пациенток во II триместре, у 1 из них – в III триместре.

Для определения активности АС использовались рекомендованные ASAS индексы BASDAI и ASDAS-CPB [11]. Значение индекса BASDAI увеличивалось в I триместре (2,3 [1,2; 4,4]) по сравнению с месяцем зачатия (1,4 [0,6; 3,0]; $p < 0,05$) и затем существенно не менялось до конца гестации – 2,8 [1,4; 4,2] и 2,2 [1,6; 4,0] во II и III триместрах соответственно. Имелась тенденция к увеличению активности АС по ASDAS-CPB во второй половине беременности. Его медиана в I, II и III триместрах составляла 1,8 [1,6; 2,7], 2,3 [1,6; 2,9] и 2,1 [1,4; 2,6] соответственно. Уровень СРБ во II триместре (6,7 [2,4; 15,4] мг/л) был выше, чем в I (4,2 [2,1; 8,9] мг/л; $p < 0,05$); медиана значения СРБ в III триместре составила 4,7 [2,3; 10,5] мг/л.

Прослежено 50 беременностей. В 2 (5,6%) случаях имели место неблагоприятные исходы гестации: неразвивающаяся беременность на сроке 18 нед. и оперативное родоразрешение на сроке 23 нед. в связи с критическим состоянием плода. Среди осложнений беременности ранний токсикоз имел место у 18% беременных, угрожающий ранний аборт – у 10%, угрожающий поздний аборт – у 4,1%, угрожающие ранние преждевременные роды – у 6,3%; преждевременные роды – у 6,3%, в среднем на 36,8±0,1 нед. беременности. Закончились рождением живых детей 48 беременностей, медиана срока родоразрешения – 39 [38; 40] нед. Вес новорожденных составлял в среднем 3397,3±433,1 г, рост – 51,6±2,1 см. Пороки развития имели 8 (16,3%) новорожденных, 7 из них – малые аномалии развития сердца, 1 – гидронефроз.

Планировали наблюдаемую беременность 37 (74%) женщин.

Для определения суммарной дозы НПВП в каждом триместре беременности вычислялся индекс приема НПВП [12] по формуле: (эквивалентная доза НПВП) × (дни

приема НПВП между двумя визитами) × (количество дней приема в неделю) / (общее количество дней между двумя визитами). За 100 по шкале эквивалентной дозы НПВП принята доза диклофенака 150 мг, ибупрофена – 2400 мг.

Приверженность терапии НПВП определялась по формуле S.J. Shalansky и соавт. как отношение реально принятой дозы к назначенной [13]; показатель менее 80% расценивался как отсутствие приверженности терапии. Под «фактической суточной дозой» ибупрофена понималась сумма принятых его доз, разделенная на количество реальных дней приема препарата. «Средняя суточная доза» определялась как сумма принятых доз ибупрофена, разделенная на количество дней в триместре.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовался U-тест Манна – Уитни, для анализа взаимосвязи между двумя качественными показателями – критерий χ^2 Пирсона, для выявления связи между переменными – коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения либо медианы (Me), [25-й; 75-й перцентили].

Результаты

НПВП. На момент зачатия, в I, II и III триместрах беременности НПВП принимали 23 (46%), 20 (40%), 30 (60%) и 21 (43,8%) женщина соответственно. После включения в исследование препаратом выбора был ибупрофен в максимальной суточной дозе 1200 мг; всем пациенткам ибупрофен был отменён не позднее 32-й недели беременности. Индекс приема НПВП, фактическая и средняя суточная доза ибупрофена представлены в таблице 1. В связи с тем, что в месяц зачатия женщины принимали НПВП различных групп (нимесулид – 6, мелоксикам – 2, эторикоксиб – 7, ацеклофенак – 3, диклофенак – 2, ибупрофен – 3), фактическая и средняя суточные дозы ибупрофена до беременности не рассчитывались.

Индекс приема НПВП в I триместре был ниже, чем до беременности и во второй половине гестации ($p < 0,05$ по сравнению с месяцем зачатия, II и III триместрами). Средняя суточная доза ибупрофена в I триместре также была ниже, чем во II и III триместрах ($p < 0,05$), при этом фактическая суточная доза во II триместре была выше, чем в I и III ($p < 0,05$ во всех случаях).

Интересно, что у женщин с субъективной потребностью в приеме НПВП, принимавших и не принимавших ибупрофен в ходе гестации, значения BASDAI и ASDAS-CPB, а также интенсивность боли в спине существенно не различались (табл. 2) ($p > 0,05$ во всех случаях).

Таблица 1. Лечение НПВП в месяц зачатия и на фоне гестации, Me [25-й; 75-й перцентили]

	Месяц зачатия	I триместр	II триместр	III триместр
Фактическая суточная доза ибупрофена, мг	–	700 [425; 800]	800 [400; 1000]*	750 [400; 1200]
Средняя суточная доза ибупрофена, мг	–	158 [87,9; 307,7]**	355,1 [138,5; 685,7]	580 [320; 1200]
Индекс приема НПВП	28,6 [16,7; 50]	5,8 [2,9; 11,8]***	15,5 [4,7; 30,9]	24,4 [9,5; 50]

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с I и III триместрами ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с II и III триместрами ($p < 0,05$); *** – различия статистически значимы по сравнению с месяцем зачатия, II и III триместрами ($p < 0,05$)

Таблица 2. Показатели активности АС в ходе беременности у женщин с субъективной потребностью в приёме НПВП, принимавших и не принимавших НПВП

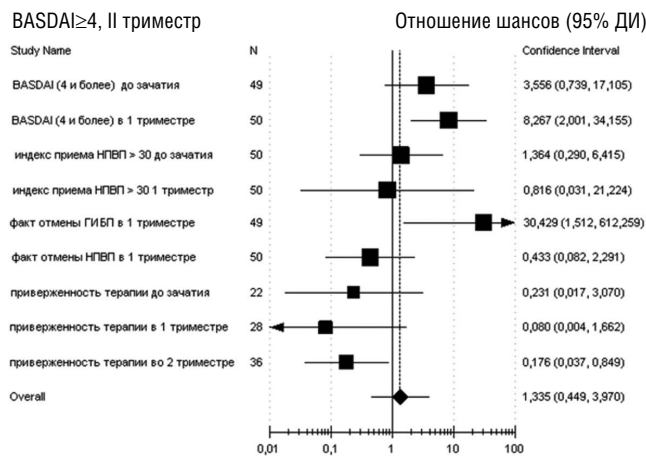
	I триместр		II триместр		III триместр	
	индекс приема НПВП>0	индекс приема НПВП=0	индекс приема НПВП>0	индекс приема НПВП=0	индекс приема НПВП>0	индекс приема НПВП=0
	n=18	n=13	n=30	n=10	n=21	n=12
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,8 [1,3; 4,7]	3,7 [2,9; 4,8]	2,8 [2,2; 4,8]	3,8 [3; 4,5]	2,9 [2,1; 3,8]	2,9 [2,1; 3,8]
ASDAS-CPB, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [1,6; 2,9]	2,5 [1,9; 3,0]	2,4 [1,9; 2,9]	2,3 [1,9; 3,1]	2,6 [2,1; 3,3]	2,1 [1,7; 2,4]
Боль в спине, ЧРШ, M±δ	4,0±2,8	4,2±1,5	4,2±2,3	4,0±1,9	4,9±2,6	4,4±2,3

Также отсутствовала связь различных показателей активности АС (BASDAI, ASDAS-CPB, интенсивность ночной боли) с индексом приема ибупрофена и фактом отмены НПВП на протяжении всей беременности (рис. 1, 2, 3).

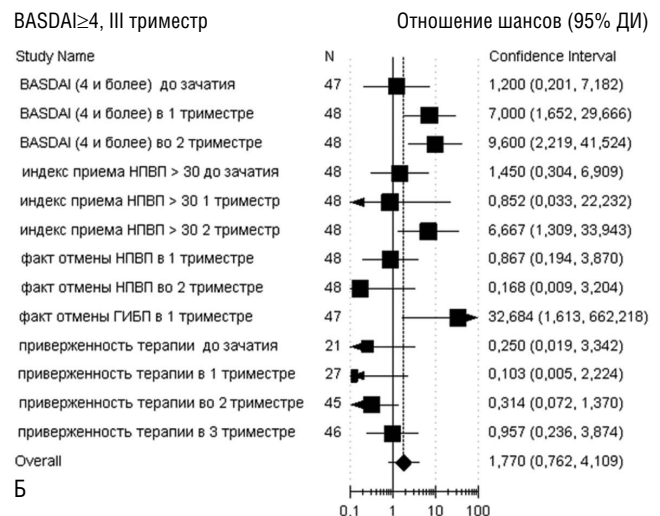
Во II триместре индекс приёма НПВП больше 30 выявлен у 8 беременных, у 3 (37,5%) из них индекс BASDAI был меньше 4, у 5 (62,5%) – больше или равен 4. В III триместре соотношение больных с высокой и низкой активностью заболевания в этой группе не изменилось, индекс BASDAI также существенно не менялся. Его медиана составляла 4,8 [3,3; 5,6] во II и 5,0 [2,6; 6,7] в III триместре ($p>0,05$). При этом среди женщин с индексом приёма НПВП во II триместре меньше 30 ($n=22$) число больных с высокой активностью увеличилось с 18,2% во II триместре до 33,3% – в III ($p<0,05$). В то же время медиана

индекса BASDAI существенно не изменилась (2,5 [1,4; 3,0] и 2,2 [1,6; 4,6] во II и III триместрах соответственно; $p>0,05$).

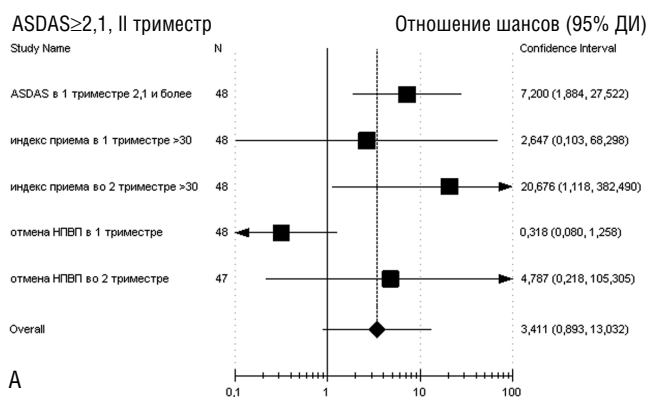
Медиана приверженности терапии НПВП в I, II и III триместрах беременности составила 85,4 [5,9; 100], 66,2 [28,6; 100] и 100 [24,9; 100] соответственно. Приверженными терапии НПВП в I триместре были 50% женщин, во II – 43,5%, в III – 67,4%. При отсутствии приверженности терапии НПВП индекс BASDAI был выше, чем у соблюдавших рекомендации ревматолога в течение всей беременности: в I триместре – 3,8 [3,4; 4,7] и 1,7 [0,8; 2,2]; во II триместре – 3 [2,3; 4,6] и 1,4 [0,8; 2,7]; в III триместре – 3,1 [2,1; 4,0] и 1,7 [1,1; 4,0] соответственно ($p<0,05$ во всех случаях). Однако женщины с приверженностью >80% исходно имели меньшую активность АС, и НПВП им назначались в режиме «по требованию», что повышало их комплаентность. Нами не была



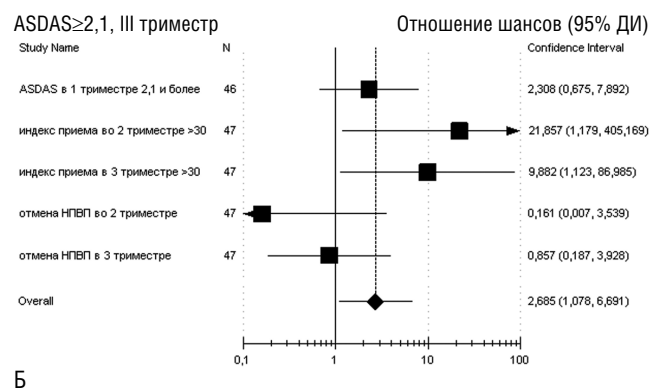
А



Б

Рис. 1. Предикторы активности АС (BASDAI) во второй половине беременности: А – II триместр; Б – III триместр

А



Б

Рис. 2. Влияние приёма НПВП на активность АС (ASDAS-CPB) во второй половине беременности: А – II триместр; Б – III триместр

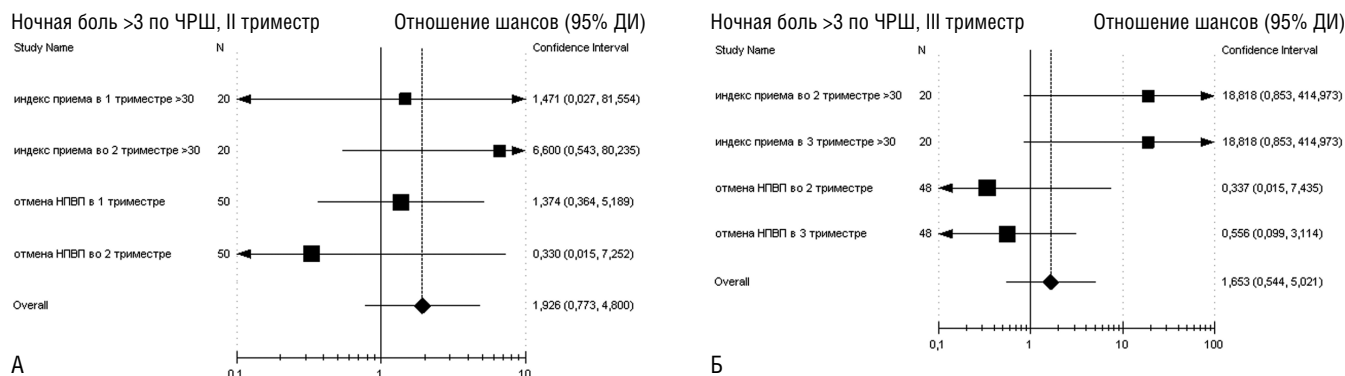


Рис. 3. Влияние приёма НПВП на выраженность ночной боли во второй половине беременности: А – II триместр; Б – III триместр

установлена связь индекса приёма НПВП с малыми аномалиями развития сердца у новорожденных и осложнениями беременности. Индекс приёма НПВП у матерей новорождённых с малыми аномалиями развития сердца и без них не различался в течение всей беременности. НПВП являются препаратами первой линии в терапии АС, и не менее трети женщин в месяц зачатия получают НПВП: от 37,2 до 92,3 % по данным разных авторов [2, 9, 14]. Частота приёма НПВП во время беременности также широко варьирует (табл. 3), при этом исследователи лишь в единичных случаях указывают число женщин с потребностью в приёме НПВП, но отменивших терапию из-за боязни неблагоприятного воздействия препаратов на плод. Результаты нашего исследования соответствуют данным работ, выполненных в Центре изучения беременности при ревматических заболеваниях отделения ревматологии Университетской клиники Берна [9, 17]: около половины больных принимают НПВП во время беременности. Интересно отметить, что группы наших пациентов были схожи и по активности АС в ходе гестации.

Проблема назначения НПВП остаётся одной из основных в курации беременных с АС. Ни в одной из доступных публикаций не представлены данные о дозах НПВП, режимах приёма, влиянии на активность заболевания отмены терапии и перехода с селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) на неселективные НПВП, использование которых разрешено до 32 недель гестации [3, 4]. По данным собственного ретроспективного анализа [2], отмена НПВП или переход на прием по требованию в I триместре беременности приводили к увеличению выраженности и частоты эпизодов боли в спине во второй половине гестации. Однако в настоящем исследовании нами не выявлена связь активности АС, определявшейся по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ, с индексом приема НПВП, а также с фактом отмены НПВП на протяжении всей беременности. Использование беременными низких доз ибупрофена (медиана индекса приёма НПВП не превышала

25) не снижает активность АС и не препятствует её дальнейшему увеличению. В работе S. van den Brandt и соавт. [9] также не была выявлена связь активности АС в ходе гестации с приёмом НПВП в первом триместре и накануне беременности. Несмотря на то, что приверженность терапии НПВП у беременных в нашем исследовании была даже выше, чем описывается у больных АС в целом (за счёт пациенток с низкой активностью, которым назначался приём НПВП «по требованию»), многие женщины старались минимизировать дозу ибупрофена из-за опасения негативного воздействия препарата на плод и исходы гестации. Неселективные НПВП отнесены американским Агентством по контролю и безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, Food and Drug Administration) к категории В («нет доказательств риска»), тем не менее продолжается дискуссия о влиянии НПВП на частоту спонтанных аборт, повышенном риске возникновения малых аномалий развития сердца и гастрошизиса у плода при приёме препаратов в I триместре и ухудшения функции почек у плода и кровотечения в родах при приёме после 20-й недели гестации [19]. В нашем исследовании не была установлена связь между индексом приёма НПВП и малыми аномалиями развития сердца у новорожденных и осложнениями беременности. В работе A. Zbinden и соавт. [17] также не выявлена связь между приёмом НПВП беременными с АС и осложнениями беременности, рождением новорожденных малых для гестационного возраста (МГВ). Однако требуются дальнейшие дополнительные исследования для выработки оптимальной схемы терапии НПВП во время беременности.

Сульфасалазин (СС). СС в связи с артритом за 3 месяца до беременности принимали 11 (22%) женщин, во время беременности – 6 (12%) в средней дозе $1,25 \pm 0,25$ г/сут. ($1,0-2,0$ г/сут.) с обязательным дополнительным назначением фолиевой кислоты. Отмена СС не ассоциировалась с рецидивированием артрита. Подход к назначению СС во время беременности неоднозначен в разных странах.

Таблица 3. Частота приёма НПВП во время беременности

Источник	Число включённых в исследование	% женщин, принимавших НПВП
Ostensen M. и соавт., 1983 [14]	13	25% из имевших потребность в приёме; 15,4% – из всех
Timur H. и соавт., 2016 [15]	20	20%
van den Brandt S. и соавт., 2017 [9]	61	68,9%
Ursin K. и соавт., 2018 [16]	179	18%, 23%, 8% в I, II, III триместрах соответственно
Zbinden A. и соавт., 2018 [17]	78	46,2%
Гандалоева З.М. и соавт., 2019 [2]	86	26,5%, 34,8%, 9,3% в I, II, III триместрах соответственно
Smith C.J.F. и соавт., 2020 [18]	129	24%

R.J. Desai и соавт. [19], проанализировав тенденции в назначении ЛП больным РЗ в США за 3 месяца до зачатия и во время беременности за 12-летний период (с 2001 г.), показали, что количество назначений сБПВП снижается на фоне более частого использования ГИБП, при этом во время беременности СС отменяется у 65% пациентов. На этапе планирования беременности рекомендуют прекратить приём СС 22% российских ревматологов и до 40% специалистов из Великобритании [2]. По данным собственного ретроспективного исследования [2], из 14 больных СС на момент зачатия отменили 50% женщин, в I триместре – 85,7% (по сравнению с приёмом до беременности), при этом усиление выраженности артрита или вовлечение новых суставов отмечалось лишь в 1 случае. В настоящем исследовании число женщин, отказавшихся от терапии СС во время беременности, было меньше – 45,5%, при этом отрицательного влияния отмены СС на динамику суставного синдрома не было отмечено ни в одном случае.

Однако в ряде работ продемонстрировано, что доля женщин, получавших СС до беременности, главным образом в связи с периферическим артритом, не уменьшается во время гестации. По данным S. van den Brandt и соавт. [9], в группе из 61 беременной со СпА 8,2% пациенток принимали СС на момент зачатия, и все они продолжили прием препарата в ходе беременности. В исследовании K. Ursin и соавт. [16] из 179 женщин со СпА до беременности только 11% получали сБПВП, несмотря на то, что периферический артрит имел место у трети из них. В начале гестации доля женщин, принимавших сБПВП, несколько увеличилась, однако в III триместре не отличалась от исходной. В I, II и III триместрах она составляла соответственно 16, 13 и 10% (9 женщин принимали СС, 3 беременные с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) получали азатиоприн). В публикации A. Zbinden и соавт. [17], к сожалению, не указан процент больных, принимавших СС до беременности, но во время гестации их доля составляла 11,5–8,5%. Авторы не выявили связи между приёмом СС и осложнениями беременности, рождением новорождённых МГВ, что соответствует и нашим результатам.

Глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе $7,5 \pm 2,5$ мг/сут. (5–10 мг/сут.) за 3 мес. до беременности, в I, II и III триместрах принимали соответственно 1 (2%), 4 (8%), 8 (16%) и 10 (20,8%) женщин, при этом в одном случае ГК были назначены в связи с олигоартритом, а в другом – из-за наличия ВЗК. Остальные пациентки получали ГК в связи с высокой активностью АС, обусловленной аксиальными проявлениями, и недостаточностью иФНО- α . На фоне приема ГК активность АС не снижалась: у беременных, которым впервые были назначены ГК во II триместре, значение BASDAI во II и III триместрах не изменялось и в среднем составляло $5,5 \pm 0,6$ и $5,8 \pm 1,3$ соответственно ($p > 0,05$). У них также не изменялись значения ASDAS-СРБ и уровень СРБ, медианы которых составляли соответственно 3,7 [3,3; 4,1] и 14,7 [6,9; 29,4] мг/л во II триместре, 3,6 [3,3; 4,2] и 19,9 [9,7; 30,4] мг/л – в III триместре ($p > 0,05$ во всех случаях).

У 1 пациентки, принимавшей ГК, имел место неблагоприятный исход беременности. На всем протяжении гестации АС протекал с высокой активностью как за счет аксиальных и внескелетных проявлений, так и за счет активности внескелетного проявления АС – язвенного колита; на 23-й неделе гестации в связи с критическим состоянием плода проведено оперативное родоразрешение.

У 2 женщин, принимавших ГК в III триместре беременности в связи с высокой активностью АС, имели место ранние угрожающие преждевременные роды. У 1 беременной, также принимавшей ГК в дозе 5 мг в пересчёте на преднизолон с 30-й недели беременности, имели место экстренные оперативные роды в связи со слабостью родовой деятельности и несвоевременным излитием околоплодных вод на сроке 36 недель и 5 дней беременности. Других случаев угрожающих ранних и поздних аборт, угрожающих поздних преждевременных родов у пациенток, принимавших ГК, не было. Наличие пороков развития у новорожденных не ассоциировалось с приёмом ГК. Системное применение ГК у больных АС ввиду их недостаточной эффективности при аксиальной форме рекомендовано лишь при наличии ряда внескелетных проявлений. Однако в реальной клинической практике во время беременности ГК используются достаточно часто в связи с имеющимися ограничениями в применении других видов терапии (отсутствие строгой доказательной базы безопасности приёма высоких доз НПВП, противопоказание к назначению селективных ЦОГ-2 ингибиторов и ряда ГИБП, недостаток опыта и организационные трудности в инициации терапии иФНО- α и др.). Частота назначения ГК больным АС во время беременности в разных исследованиях варьирует от 5 до 38% [16, 18], при этом большинство авторов указывают на максимальную частоту назначения ГК в III триместре на фоне отмены НПВП. Наши результаты сопоставимы с данными A. Zbinden и соавт. [17] (в I, II и III триместрах ГК использовали соответственно в 11,5, 18 и 18% случаев) и S. van den Brandt и соавт. [9] (4,9% – на момент зачатия, 24,6% – во время беременности). При сравнении с данными собственного ретроспективного анализа оказалось, что в реальной клинической практике в первой половине гестации ГК назначаются значительно чаще, чем при наблюдениях в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: в I триместре – 16,3% и 8%; во II – 20,9% и 16% соответственно, – что косвенно может свидетельствовать о дефиците знаний у ревматологов, касающихся терапевтических возможностей во время гестации. В конце беременности частота назначения ГК не различалась – 22,1% и 20,8% соответственно.

S. van den Brandt и соавт. [9] показали, что на фоне терапии ГК (в цитируемой работе ГК в связи с усилением активности АС были назначены 50% беременных, отменивших иФНО- α в начале гестации, и 8% женщинам, не получавшим ГИБП ранее) высокая активность АС сохранялась до конца беременности, медиана уровня СРБ составляла 12 мг/л, ASDAS-СРБ – 3,1. Эти результаты соответствуют и нашему выводу: низкие дозы ГК не уменьшают активность АС в ходе гестации.

Использование ГК в низких дозах не ассоциируется с развитием врожденных пороков плода и осложнениями беременности в отличие от средних доз ГК (более 10 мг/сут.), на фоне приёма которых повышен риск гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии, инфекционных осложнений, преждевременного излития околоплодных вод и др. По данным A. Zbinden и соавт. [17], терапия ГК в дозе до 10 мг/сут. не увеличивала риск преждевременных родов, осложнений беременности. В нашей работе у женщин, получавших ГК, имели место неблагоприятный исход беременности и угрожающие преждевременные роды. Учитывая малое количество наблюдений и тот факт, что все женщины имели высокую активность АС, в настоящее время делать выводы о повышенной

Таблица 4. Применение иФНО- α до и во время беременности, п

Препарат	0–3 месяца до зачатия	I триместр	II триместр	III триместр
Адалимумаб	5	3	3	–
Инфликсимаб	3	1	0	–
Голimumаб	1	1	–	–
Этанерцепт	1	1	1	–
Цертолизумаб пэгол	1	1	2	2

частоте осложнений беременности на фоне терапии низкими дозами ГК не представляется возможным.

иФНО- α за 3 месяца до гестации, в I, II и III триместрах беременности получали соответственно 11 (22%), 7 (14%), 6 (12%) и 2 (4,2%) больных (табл. 4). Одной из них во II триместре была впервые инициирована терапия цертолизумаба пэголом в связи с рецидивированием увеита. После включения в исследование, в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [4], до III триместра беременности нами был отменён лишь голimumаб как препарат с недостаточной доказательной базой безопасности при беременности. Отмена других иФНО- α до III триместра гестации выполнялась самостоятельно пациентками или по рекомендации других ревматологов, курировавших женщин до включения в данное исследование.

У отменивших терапию иФНО- α накануне беременности отмечено увеличение активности АС. Медиана BASDAI в месяц зачатия, в I, II и III триместрах составила соответственно 2,7 [0,8; 3,5], 5,1 [3,1; 5,9], 5,5 [5; 6] и 6,7 [5,3; 7,3] ($p < 0,05$ по сравнению с месяцем зачатия). При этом необходимо отметить, что у всех женщин, включенных в исследование, с исходно низкой активностью АС существенной динамики значений индекса BASDAI в ходе гестации не выявлено. Его медиана до зачатия, в I, II и III триместрах составила соответственно 1,8 [0,4; 2,2], 2,2 [1,2; 3,7], 2,6 [1,4; 3,4] и 2,1 [1,6; 3,8] (рис. 4). Кроме того, отмена иФНО- α в месяц зачатия являлась фактором риска высокой активности АС (BASDAI > 4) во II (отношение шансов (ОШ) – 30,4; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,5–612,3; $p = 0,03$) и III триместрах (ОШ=32,7; 95% ДИ: 1,6–662,2; $p = 0,02$) (рис. 1).

Один из двух неблагоприятных исходов беременности в данном исследовании имел место у пациентки сотягощённым акушерским анамнезом, получавшей адалимумаб до 15-й недели гестации; активность АС была

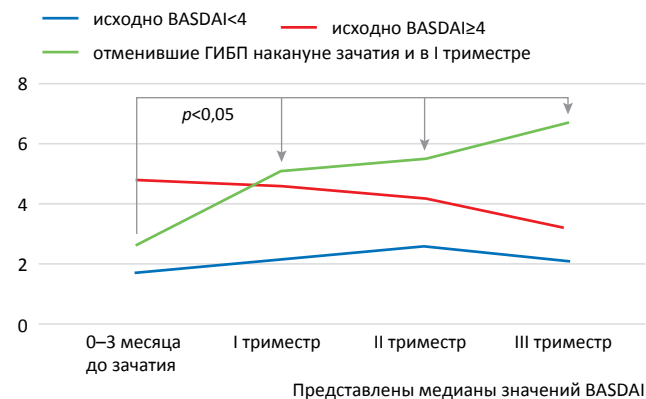


Рис. 4. Динамика BASDAI во время беременности у женщин с исходно низкой и высокой активностью АС

умеренной. На 18-й неделе беременности при выполнении планового ультразвукового исследования была выявлена неразвивающаяся маточная беременность. У других пациенток, которым проводилась терапия ГИБП, осложнений беременности не было. Матери троих новорождённых с малыми аномалиями развития сердца (открытое овальное окно) в I триместре гестации получали иФНО- α (этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб пэгол).

В настоящее время накоплен достаточно большой опыт применения иФНО- α в первой половине беременности у женщин, страдающих РА, СпА, включая ПсА, псориазом, ВЗК. Считается, что риск врождённых аномалий, неблагоприятных исходов беременности и серьёзных инфекционных осложнений не увеличивается на фоне терапии иФНО- α [19]. Однако в работе А. Zbinden и соавт. [17] было показано увеличение риска развития осложнений беременности у женщин, получавших иФНО- α (ОШ=3,4; 95% ДИ: 1,0–11,5). В данной группе больных терапия иФНО- α проводилась 31 (39,7%) из 78 включенных в исследование женщин. Среди осложнений беременности были отмечены гестационный сахарный диабет – у 1 беременной, преэклампсия – у 2, инфекции верхних дыхательных путей – у 2, вагинальные инфекции с преждевременным разрывом плодных оболочек – у 2 больных; причём авторы обращают внимание, что никто из женщин с инфекционными осложнениями не принимал ГК. Частота применения иФНО- α у беременных с АС чрезвычайно варьирует (от 6 до 81,4%) [16, 18], что обусловлено различными причинами, в т. ч. особенностями формирования групп беременных с учётом цели исследования. При этом на сегодняшний день не подвергается сомнению, что отмена иФНО- α накануне зачатия или в I триместре беременности является предиктором высокой активности АС, начиная со II триместра гестации [2, 9, 10]. По данным S. van den Brandt и соавт. [9], у 41,7% женщин, отменивших ГИБП, во второй половине гестации имела место высокая активность заболевания, причём возобновление терапии иФНО- α приводило к статистически значимому снижению, но не нормализации уровня СРБ, и не влияло на значение индекса активности ASDAS-СРБ, что соответствует и нашим результатам. По данным анкетирования российских пациенток с АС [2], до беременности ГИБП получали 12,8% женщин, на момент зачатия иФНО- α отменили 45,5% опрошенных, в I триместре – 81,8% (по сравнению с лечением до беременности). При отмене иФНО- α в период планирования беременности или сразу после установления факта беременности 81,8% респонденток отметили ухудшение самочувствия во время гестации. Оно проявлялось усилением боли в спине (у всех из указавших на ухудшение самочувствия), рецидивированием артрита (у 27,3%) и увеита (у 27,3%). Эти данные сопоставимы с результатами настоящего исследования: у всех отменивших иФНО- α накануне

или в начале беременности была отмечена высокая активность АС в ходе всей гестации.

Таким образом, в нашей работе было показано, что низкие дозы НПВП и ГК не снижают активность АС во время беременности. Отмена ИФНО- α накануне беременности является предиктором высокой активности заболевания в течение всей гестации. В связи с продолжающейся дискуссией о влиянии НПВП на неонатальные исходы требуются дальнейшие исследования для выработки оптимальной схемы терапии во время беременности с возможным расширением показаний к назначению ИФНО- α . Необходимо также повышать знания ревматологов и пациенток о терапевтических возможностях во время беременности для исключения необоснованной отмены препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ушкалова ЕА, Ткачева ОН, Чухарева НА. Проблема безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью. *Акушерство и гинекология*. 2011;(2):4-7. [Ushkalova EA, Tkacheva ON, Chukhareva NA. The problem of the safety of the use of medicines during pregnancy and lactation. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;(2):4-7 (In Russ.)].
2. Гандалоева ЗМ, Кричевская ОА, Глухова СИ, Дубинина ТВ, Лила АМ, и др. Беременность при анкилозирующем спондилите: взгляд пациентки и врача. *Современная ревматология*. 2019;13(1):71-79. [Gandaloeva ZM, Krichevskaya OA, Glukhova SI, Dubinina TV, Lila AM, et al. Pregnancy with ankylosing spondylitis: the view of the patient and the doctor. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):71-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-71-79
3. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840
4. Кошелева НМ. Планирование беременности и наблюдение за беременными с ревматическими заболеваниями. В кн.: Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017:380-389. [Kosheleva NM. Pregnancy planning and monitoring of pregnant women with rheumatic diseases. In: Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow:GEOTAR-Media;2017:380-389 (In Russ.)].
5. Tincani A, Taylor P, Fischer-Betz R, Ecoffet C, Chakravarty E. Fears and misconceptions of women with chronic rheumatic diseases on their journey to motherhood. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl):A866. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2063
6. Haroun T, Eudy AM, Jayasundara M, Nowell WB, Curtis JR, White CW, et al. Tough choices: Understanding the medication decision-making process for women with inflammatory arthritis during pregnancy and lactation. *ACR/ARHP Annual Meeting*. San Diego, CA;2017 Nov 3-8, 2017:Abstract 1298.
7. Smolen JS, Gladman D, McNeil HP, Mease PJ, Sieper J, Hojnik M, et al. Predicting adherence to therapy in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis: A large cross-sectional study. *RMD Open* 2019;5:e000585. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000585
8. Michetti P, Weinman J, Mrowietz U, Smolen J, Peyrin-Biroulet L, Louis E, et al. Impact of treatment-related beliefs on medication adherence in immune-mediated inflammatory diseases: Results of the global ALIGN study. *Adv Ther*. 2017;34(1):91-108. doi: 10.1007/s12325-016-0441-3
9. van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, Villiger PM, Østensen M, Förger F. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):64. doi: 10.1186/s13075-017-1269-1
10. Genest G, Spitzer KA, Laskin CA. Maternal and fetal outcomes in a cohort of patients exposed to tumor necrosis factor inhibitors throughout pregnancy. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1109-1115. doi: 10.3899/jrheum.171152
11. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, 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
12. Dougados M. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:249-251. doi: 10.1136/ard.2010.133488
13. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1363-1368.
14. Østensen M, Husby G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1983;26(9):1155-1159.
15. Timur H, Tokmak A, Turkmen GG, Ali İnal H, Uygur D, Danışman N. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(15):2470-2474. doi: 10.3109/14767058.2015.1089432
16. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, Wallenius M. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: A prospective multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):1064-1071. doi: 10.1093/rheumatology/key047
17. Zbinden A, van den Brandt S, Østensen M, Villiger PM, Förger F. Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: Disease activity matters. *Rheumatology*. 2018;57:1235-1242. doi: 10.1093/rheumatology/key053
18. Smith CJF, Bandoli G, Kavanaugh A, Chambers CD. Birth outcomes and disease activity during pregnancy in a prospective cohort of women with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):1029-1037. doi: 10.1002/acr.23924
19. Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Дубинина ТВ. Анкилозирующий спондилит и беременность: Современный взгляд на проблему. *Современная ревматология*. 2018;12(3):19-28. [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Dubinina TV. Ankylosing spondylitis and pregnancy: A modern view of the problem. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):19-28 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-19-28

Кричевская О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1109-9865>

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

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

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

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

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Статистически обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики артропатий на основе количественной остеосцинтиграфии

Е.Г. Прохорова¹, Е.А. Шикина¹, Г.Е. Жилиев², Е.В. Жилиев^{3,4,5}

¹ФКУЗ «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»
123060, Российская Федерация, Москва, ул. Народного Ополчения, 35

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Минздрава России
127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

³АО «Европейский медицинский центр»
129090, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 35

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России
125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
117049, Российская Федерация, Москва, Ленинский проспект, 8, корп. 10

Актуальность. Эксперты EULAR включают остеосцинтиграфию (ОСГ) суставов в перечень перспективных методов диагностики суставных заболеваний. Однако в нашей стране ОСГ редко применяется в ревматологии.

Цель исследования — разработать алгоритм дифференциальной диагностики наиболее распространенных артропатий на основе количественной остеосцинтиграфии.

Материалы и методы. Через 3 часа после введения пирофосфата, меченного Tc-99m, проводилась ОСГ скелета по программе «все тело». Рассчитывался коэффициент накопления сустав/прилежащая кость (КН). Использовался алгоритм построения классификационных деревьев CHAID.

Результаты. В исследование включены 266 пациентов, в том числе 134 (50,4%) мужчины, средний возраст — 46,6±4,3 года. Аксиальный спондилоартрит (включая анкилозирующий спондилит) был диагностирован у 40, периферический спондилоартрит (включая реактивные артриты) — у 87, ревматоидный артрит — у 45, остеоартрит — у 68, псориатический артрит — у 26 больных. Всего в анализ было включено 2279 суставов.

Построен классификационный древовидный алгоритм для дифференциальной диагностики артропатий. Ключевым показателем для выделения подгрупп в алгоритме служила выраженность накопления радиофармпрепарата (РФП) в лучезапястных, коленных и тазобедренных суставах. Уровень статистической значимости различий между образующимися группами во всех точках ветвления алгоритма с учетом поправки Бонферрони — $p=0,001$ и менее. В обучающей выборке правильно классифицированы 51,5% наблюдений. По данным кросс-проверки, ожидаемая доля корректных диагнозов при реальном применении алгоритма составила 38,0%.

Выводы. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов, который позволяет использовать данные количественной ОСГ для диагностики артритов.

Ключевые слова: артропатии, количественная остеосцинтиграфия, коэффициент накопления, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Прохорова Е.Г., Шикина Е.А., Жилиев Г.Е., Жилиев Е.В. Статистически обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики артропатий на основе количественной остеосцинтиграфии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):296–301.

STATISTICALLY BASED ALGORITHM FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ARTHROPATHIES BASED ON QUANTITATIVE OSTEOSCINTIGRAPHY

Elena G. Prokhorova¹, Elena A. Shikina¹, Gennadiy E. Zhilyaev², Evgeny V. Zhilyaev^{3,4,5}

Background. EULAR experts include osteoscintigraphy of joints in the list of promising methods for the diagnosis of joint diseases. However, the method remains little used in rheumatology in our country.

Aim of the study — to develop an algorithm for differential diagnosis for the most common arthropathies based on quantitative osteoscintigraphy.

Materials and methods. 3 hours after the injection of pyrophosphate labeled with Tc-99m, scintigraphy of skeletal bones was performed according to the “whole body” program. The joint/adjacent bone uptake ratio was calculated. The CHAID algorithm was used for classification tree constructing.

Results. The study included 266 patients aged 46.6±14.3 years, 134 men (50.4%). Axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) was diagnosed in 40 patients, peripheral spondyloarthritis (including reactive arthritis) — in 87, rheumatoid arthritis — in 45, osteoarthritis — in 68, psoriatic arthritis — in 26 people. A total of 2279 joints were included in the analysis. A classification tree algorithm for differential diagnosis of arthropathies was constructed. Key indicators for identifying subgroups in the algorithm were the intensity of radiopharmaceutical uptake in the wrist, knee and hip joints. The significance level of differences between the resulting groups at all points of the algorithm branching, taking into account the Bonferroni adjustment, was $p=0.001$ or less. In the training sample, 51.5% of the observations were correctly classified. According to results of the cross-validation, the expected rate of correct classifications in the actual application of the algorithm is 38.0%.

Conclusions. An algorithm for differential diagnosis of the most common inflammatory diseases of the joints has been developed. It allows the use of quantitative osteoscintigraphy data in the diagnosis of arthritis.

Key words: arthropathies, quantitative osteoscintigraphy, accumulation coefficient, differential diagnosis

For citation: Prokhorova EG, Shikina EA, Zhilyaev GE, Zhilyaev EV. Statistically based algorithm for differential diagnosis of arthropathies based on quantitative osteoscintigraphy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):296–301 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-296-301

¹Main Clinical Hospital of the Ministry of Interior of the Russian Federation 123060, Russian Federation, Moscow, Narodnogo Opolcheniya str., 35

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry 127473, Russian Federation, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1

³European Medical Center 129090, Russian Federation, Moscow, Shchepkina str., 35

⁴Russian 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

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117049, Russian Federation, Moscow, Leninskiy avenue, 8, korpus 10

Контакты: Жилиев Евгений Валерьевич, zhilyayev@mail.ru

Contacts: Evgeny Zhilyaev, zhilyayev@mail.ru

Поступила 08.02.2021
Принята 24.05.2021

Введение

Эксперты Европейской антиревматической лиги (EULAR, European League Against Rheumatism) включают остеосцинтиграфию (ОСГ) суставов в перечень перспективных методов диагностики суставных заболеваний [1, 2]. Однако в ревматологии ОСГ используется относительно редко. В ряде исследований при использовании ОСГ для выявления воспаления в суставах была показана ее высокая чувствительность превосходящая таковую у рентгенографии, компьютерной томографии и магнитнорезонансной томографии [3, 4]. Остеосцинтиграфическая семиотика воспалительных заболеваний суставов пока изучена недостаточно. Низкое пространственное разрешение не позволяет по изображению, полученному с помощью ОСГ отдельных суставов дифференцировать различные заболевания. Однако ранее нами было показано, что в основу дифференциальной диагностики заболеваний суставов по данным ОСГ может быть положен анализ распределения патологических изменений и соотношения степени вовлечения различных суставов, проведенный методом количественной ОСГ [5]. В результате дальнейшего накопления данных стал возможным их более глубокий анализ с использованием указанного подхода.

Цель исследования — разработка алгоритма дифференциальной диагностики наиболее распространенных артропатий на основе количественной остеосцинтиграфии.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование включались амбулаторные пациенты и больные ревматического стационара с установленными специалистом ревматологом следующими клиническими диагнозами:

- ревматоидный артрит (РА) в соответствии с критериями EULAR/ACR (2010);
- аксиальный спондилоартрит (аСПА) в соответствии с критериями ASAS (2011) или анкилозирующий спондилит в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984);
- периферический спондилоартрит (пСПА), включая реактивные артриты (в соответствии с критериями пСПА ASAS (2011) или критериями В. Amor, 1990);
- псориатический артрит (ПсА) в соответствии с критериями CASPAR (2006);
- остеоартрит (ОА) с вовлечением крупных суставов в соответствии с критериями R.D. Althman (1991).

В контрольную группу были включены амбулаторные пациенты, страдающие злокачественными новообразованиями, которым проводилась плановая ОСГ для исключения рецидива заболевания. Пациенты

включались в контрольную группу при следующих условиях:

- срок — не менее 5 лет после радикального лечения заболевания;
- отсутствие признаков рецидива заболевания или наличия метастазов;
- отсутствие симптомов заболевания суставов и отсутствие суставных заболеваний в анамнезе.

Всего в контрольную группу были включены 124 пациента, средний возраст — 57 ± 13 года, в том числе 53 (42,7%) мужчины. В контрольной группе анализировали 490 суставов.

Количественная остеосцинтиграфия

Через 3 часа после введения 500–550 МБк радиофармпрепарата (РФП) пирфотеха (пирофосфата натрия) (ООО «Диамед»), меченного Тс-99m, проводилась ОСГ скелета по программе «все тело» в передней и задней проекциях на гамма-камере PRISM 2000XP (PICKER, США) и гамма-камере BrightView SPECT (Philips, Нидерланды). Время исследования — не более 14–16 мин в зависимости от веса и роста больного. Исследование лучезапястных суставов и мелких суставов кистей проводилось отдельно, планарно, сразу же после исследования «все тело», в положении больного сидя, с набором не менее 100 тыс. импульсов в кадре.

Зоны интереса очерчивались по контуру сустава, затем этот контур переносился на прилежащую к суставу кость. Коэффициент накопления сустав/кость (КН) рассчитывался как отношение счета в этих зонах.

В исследование не включались следующие суставы:

- локтевые суставы на стороне введения РФП в локтевую вену при любой степени его подкожного попадания;
- лучезапястные суставы на стороне введения РФП при любой степени его подкожного введения;
- тазобедренные суставы при не опорожненном полностью перед исследованием мочевом пузыре;
- суставы нижних конечностей (коленные, голеностопные, мелкие суставы стоп) при неточном позиционировании конечности в результате изменения позы больным в ходе исследования;
- лучезапястные суставы и мелкие суставы кистей при невозможности провести исследование кистей сидя или правильно позиционировать конечность из-за болей в суставах;
- локтевые и плечевые суставы, которые не помещались в области под детектором у пациентов с избыточной массой тела.

Обработка данных

Пациенты с диагнозом реактивный артрит включались в группу пСПА, а больные с анкилозирующим спондилитом — в группу аСПА.

Все КН пересчитывались в Т-показатель для каждого сустава:

$$T = (KN_{\text{пациент}} - M_{\text{контроль}}) / SD_{\text{контроль}}$$

где $KN_{\text{пациент}}$ — коэффициент накопления в анализируемом суставе пациента; $M_{\text{контроль}}$ — средняя величина коэффициента накопления для данного сустава в контрольной группе; $SD_{\text{контроль}}$ — величина стандартного отклонения КН для соответствующего сустава в контрольной группе.

В анализ были включены следующие суставы:

- пястно-фаланговые (как одна зона);
- лучезапястные;
- локтевые;
- плечевые;
- грудинно-ключичные;
- крестцово-подвздошные;
- тазобедренные;
- коленные;
- голеностопные;
- межплюсневые/плюсне-предплюсневые (как одна зона);
- плюснефаланговые (как одна зона).

Для построения диагностического алгоритма использовались следующие показатели:

- сумма Т-показателей для каждой из пар суставов;
- абсолютное значение арифметической разницы Т-показателей для каждой из пар анализируемых суставов.

Статистический анализ

Анализ проводился с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5 (SPSS Inc., США, 2002). Построение классификационного дерева осуществлялось с помощью алгоритма CHAID (алгоритм, основанный на использовании критерия χ^2 , предусматривающий возможность множественного расщепления в узлах). В качестве минимального размера делимого узла установлено 50 наблюдений. Проверка качества разделения проводилась с помощью метода кросс-проверки с 10 подвыборками. Приводимые в алгоритме показатели статистической значимости даны с учетом поправки Бонферрони.

Результаты

В основную группу включены 266 пациентов, в том числе 134 (50,4%) мужчины; средний возраст $46,6 \pm 4,3$ года.

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	пСПА	РА	ОА	аСПА	ПсА	Всего
Число пациентов	87	45	68	40	26	266
Возраст (годы), $M \pm \delta$	$38,7 \pm 11,4$	$52,2 \pm 13,3$	$57,3 \pm 11,8$	$38,4 \pm 9,9$	$48,7 \pm 13,7$	$46,7 \pm 14,3$
Мужчины, n (%)	46 (52,9)	19 (42,2)	25 (36,8)	30 (75,0)	17 (65,4)	137 (51,5)
Число вовлеченных суставов, $M \pm \delta$	$10,03 \pm 6,08$	$10,36 \pm 5,74$	$6,26 \pm 4,84$	$8,25 \pm 4,44$	$8,58 \pm 6,16$	$8,71 \pm 5,70$
Число исследованных суставов	коленные	73	39	58	39	232
	локтевые	43	26	20	22	119
	лучезапястные	62	37	56	31	206
	плечевые	76	41	62	39	243
	голеностопные	54	31	45	26	172
	тазобедренные	72	39	59	39	234
	крестцово-подвздошные	76	41	61	40	243
	грудинно-ключичные	76	39	64	40	244
	ключично-акромиальные	76	41	63	40	245
	предплюсневые	52	29	44	22	162
	межберцовые	62	31	44	29	179
	всего	722	394	576	367	2279

аСПА (включая анкилозирующий спондилит) был диагностирован у 40, пСПА (включая реактивные артриты) — у 87, РА — у 45, ОА — у 68, ПсА — у 26 больных. Всего оценивались 2279 суставов (табл. 1).

С помощью алгоритма CHAID было построено классификационное дерево (рис. 1).

Каждый узел представляет собой подгруппы, полученные в результате разделения вышестоящего узла по указанному над ним показателю. Статистическая значимость (p) указана для каждого разделения с учетом поправки Бонферрони. Серая полоса указывает преобладающую нозологию в каждом из узлов.

На первом шаге классификационного дерева проверяется сумма Т-показателей накопления в лучезапястных суставах. Если она равна или превышает 7,76 (узел 2), наиболее вероятным диагнозом является РА (в данной подгруппе выявлен в 58,5% случаев; $p < 0,001$). В этой группе аСПА не встречался; было зарегистрировано по 7 (17,1%) случаев пСПА и ПсА и 3 (7,3%) случая ОА.

Пациенты с суммой Т-показателя накопления в лучезапястных суставах менее 7,76 (узел 1) в свою очередь были разделены в зависимости от суммы Т-показателей КН в тазобедренных суставах ($p < 0,001$). Если она была меньше 3,25 (узел 3), чаще встречался ОА (48,7%), реже — пСПА (16,7%) и ПсА (14,1%).

Пациенты, у которых сумма Т-критерия для тазобедренных суставов была больше или равна 3,25 (узел 4), дальше подразделены в зависимости от суммы Т-показателей плечевых суставов ($p = 0,001$). Если она больше 4,21 (узел 8), то наиболее вероятен пСПА (58,7%). Однако в этой подгруппе оказалось некоторое количество пациентов с РА (15,2%), аСПА (13,0%) и ОА (10,9%), а также 1 пациент с ПсА. Если сумма Т-показателей плечевых суставов варьирует от 2,05 до 4,21 (узел 7), то это в основном пациенты со спондилоартритами (56,2% — с аСПА, 31,2% — с пСПА, 10% — с ПсА). В этой группе практически не встречаются пациенты с другой патологией. В подгруппе с суммой Т-показателей плечевых суставов $< 2,05$ (узел 6) чаще выявлялся пСПА (40%), реже — ОА (27,5%), ещё реже — аСПА (17,5%) и ПсА (12,5%).

Таким образом, из сформированных конечных ветвей алгоритма (узлы 2, 3, 6–8) четыре соответствуют

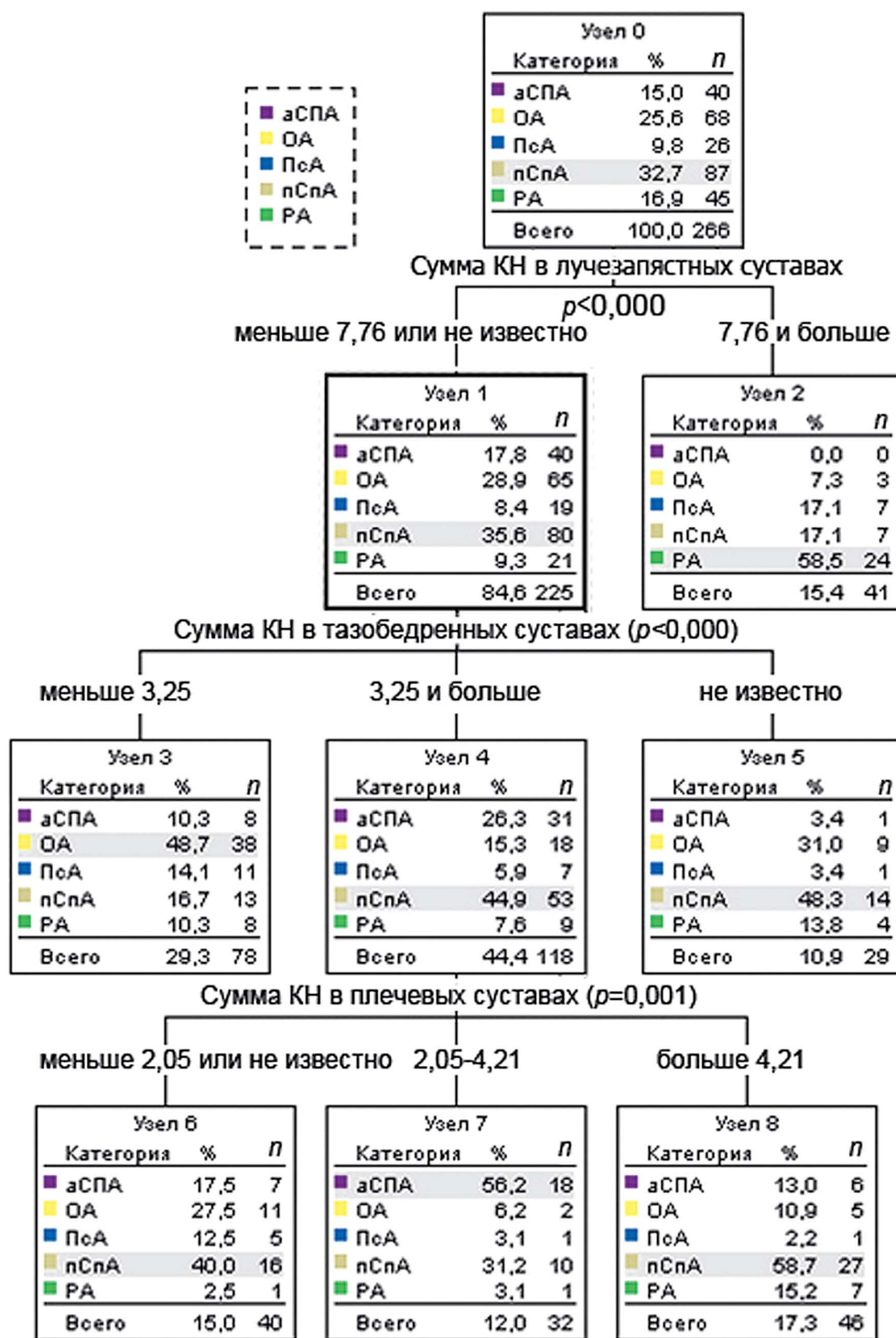


Рис. 1. Классификационное дерево, полученное в результате применения алгоритма CHAID: аСПА – аксиальный спондилоартрит; ОА – остеоартрит; ПсА – псориатический артрит; пСПА – периферический спондилоартрит; РА – ревматоидный артрит

определенным нозологиям (узел 2 – РА; узел 3 – ОА; узел 7 – аСПА; узел 8 – пСПА). Узел 6 включает пациентов с различными заболеваниями с преобладанием пСПА и практически исключает РА. Упрощенная версия полученного классификационного дерева, предназначенная для практического применения, представлена на рисунке 2.

В конечных ветвях алгоритма в синих прямоугольниках приведены наиболее вероятные диагнозы. В скобках приведены менее вероятные альтернативы.

В результате применения классификационного алгоритма правильный диагноз выставляется в 51,5% наблюдений. По данным кросс-проверки, ожидаемая доля правильных классификаций при реальном применении алгоритма составила 38,0%.

Обсуждение

В настоящем исследовании, основанном на количественном анализе скинтиграмм более 2000 суставов

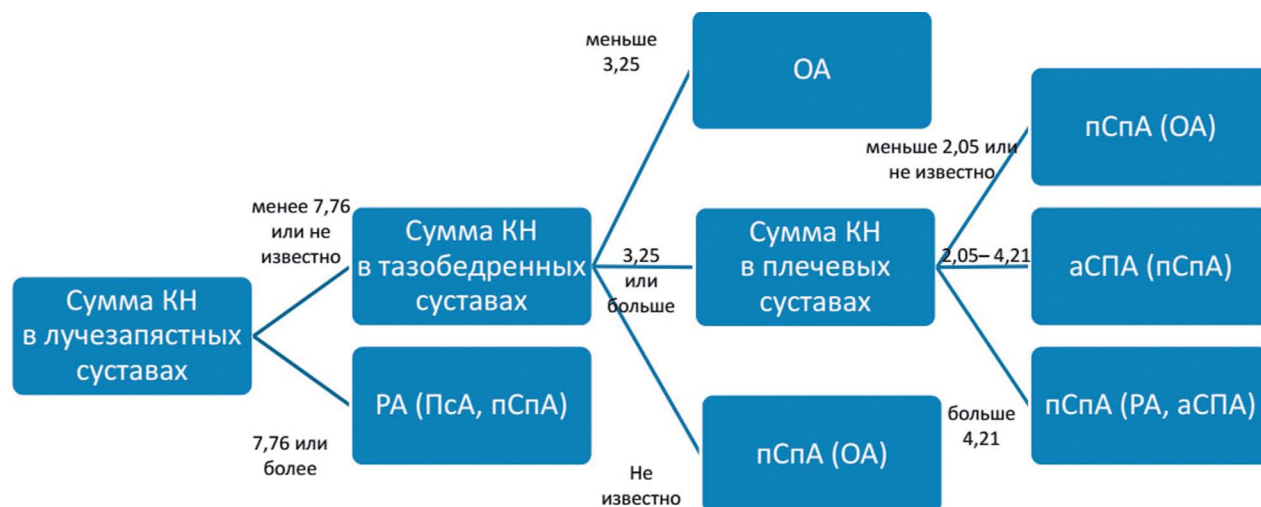


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики артропатий по результатам количественной остеосцинтиграфии на основе разработанного классификационного дерева: аСПА – аксиальный спондилоартрит; ОА – остеоартрит; ПсА – псориатический артрит; пСпА – периферический спондилоартрит; РА – ревматоидный артрит

у 266 пациентов с наиболее распространенными воспалительными заболеваниями суставов, удалось сформировать статистически обоснованный диагностический алгоритм. Он получен в результате применения стандартной классифицирующей процедуры к имеющимся данным. Во всех узлах расщепления различия между образующими группами статистически высоко значимы с учетом применения поправки Бонферрони (поправка, учитывающая множественность проведенных оценок статистической значимости). В результате его применения ожидается, что заболевание может быть корректно классифицировано в 38% случаев. При этом следует учитывать, что случайная разбивка на 5 заболеваний должна дать правильную классификацию в 20% случаев. Таким образом, алгоритм следует считать вполне статистически обоснованным и достаточно практически полезным (повышает априорную вероятность диагноза приблизительно в два раза).

Процент правильной диагностики в значительной мере занижается из-за отсутствия в алгоритме узлов, выделяющих подгруппу для ПсА. Отсутствие такого выделения обусловлено в первую очередь относительно небольшой долей пациентов с этим заболеванием среди обследованных больных (9,8%).

Настоящее исследование является, насколько нам известно, первой успешной попыткой статистически обоснованной классификации воспалительных заболеваний суставов на основании результатов ОСГ. Следует отметить, что и для других методов (рентгенография, ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография) подобных техник дифференциальной диагностики не разработано. Разработка такого метода основана на уникальной способности ОСГ одновременно анализировать все суставы пациента. Это означает, что фактически производится анализ не признаков заболевания в каждом конкретном суставе, а распределения выраженности поражения по опорно-двигательному аппарату.

Такой подход оказался весьма продуктивным. Другая важная предпосылка успешного формирования алгоритма — использование количественных оценок

накопления РФП в суставах. Многолетний опыт работы с качественными показателями (повышенное/не повышенное накопление) не позволил сформулировать статистически обоснованные диагностические правила для артроитов.

К ограничениям нашего исследования можно отнести относительно небольшие доли пациентов с анкилозирующим спондилитом и ПсА, что не позволило выделить для них отдельные группы по данным ОСГ.

На точность метода в значительной мере влияет используемый в диагностике золотой стандарт. В настоящем исследовании за таковой принимались диагнозы, установленные лечащим ревматологом специализированного стационара. С учетом объективных трудностей дифференциальной диагностики болезней суставов можно предполагать, что часть диагнозов могли быть неточными. Более надежным способом верификации диагноза можно считать длительное наблюдение за пациентом.

Данное исследование продемонстрировало потенциальную возможность использования радиоизотопного метода для дифференциальной диагностики заболеваний суставов. В настоящий момент алгоритм нельзя считать совершенным по ряду вышеназванных причин. Однако дальнейшее накопление данных (увеличение количества включенных случаев, верификация диагнозов по результатам длительного наблюдения) может существенно повысить его точность и диагностическую эффективность.

Выводы

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов, демонстрирующий принципиальную возможность использования данных ОСГ для диагностики артроитов.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования

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

Участники исследования не подписывали информированное согласие, так как исследование носило ретроспективный характер.

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФКУЗ «Главный клинический госпиталь

Министерства внутренних дел Российской Федерации» (протокол № 2 от 20.10.2016).

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. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendation for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:804-814. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158
2. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:483-489.
3. Gheita TA, Azkalany GS, Kenawy SA, Kandeel AA. Bone scintigraphy in axial seronegative spondyloarthritis patients: role in detection of subclinical peripheral arthritis and disease activity. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(5):553-559. doi: 10.1111/1756-185X.12527
4. Duer A, Østergaard M, Hørslev-Petersen K, Vallo J. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):48-51. doi: 10.1136/ard.2006.063792
5. Прохорова ЕГ, Жилев ЕВ. Сцинтиграфия суставов как возможный метод дифференциальной диагностики артритов. *Медицинский вестник МВД*. 2008;35(4):45-49. [Prokhorova EG, Zhilyaev EV. Joint scintigraphy as a possible method of differential diagnosis of arthritis. *Meditsinsky Vestnik MVD*. 2008;35(4):45-49 (In Russ.)].

Прохорова Е.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1870-3460>

Шикина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-8774>

Жилев Г.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4653-2101>

Жилев Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>

Старый друг: 25 лет использования мелоксикама в России

А.Е. Каратеев¹, Е.Л. Насонов^{1,2}, Е.Ю. Погожева¹, Е.С. Филатова¹, В.Н. Амирджанова¹,
В.А. Нестеренко¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru

Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 06.04.2021
Принята 24.05.2021

25 лет назад в клиническую практику нашей страны вошел новый представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — мелоксикам (Мовалис®). Этот препарат стал первым воплощением концепции селективной блокады циклооксигеназы 2 — основного пути, по которому шла фармакологическая наука для создания безопасного НПВП. Серия масштабных, хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований и наблюдательных пострегистрационных работ подтвердила хорошую эффективность и низкую частоту нежелательных реакций (НР) при использовании мелоксикама.

В нашей стране этот препарат стал одним из наиболее популярных анальгетиков. До настоящего времени оригинальный мелоксикам пользуется высоким уровнем доверия российских врачей и пациентов. Причиной этого является длительный и весьма обширный опыт клинического использования мелоксикама (за 25 лет было реализовано 63,7 млн упаковок оригинального препарата, а значит, им были пролечены миллионы наших сограждан), а также большое число клинических исследований, проведенных российскими учеными. Так, на сегодняшний день насчитывается 36 российских работ ($n=8498$), оценивающих эффективность и безопасность оригинального мелоксикама при самых разных заболеваниях и клинических состояниях. Практически все эти исследования показали хороший терапевтический результат: в среднем уменьшение боли — на 50–75% от исходного уровня; хорошая или превосходная оценка действия препарата 70–80% пациентов. Частота НР в среднем составила $10,5 \pm 5,4\%$, причем не было отмечено серьезных, угрожающих жизни осложнений.

В настоящем обзоре кратко представлены данные российских и основных зарубежных клинических исследований, в которых изучались терапевтический потенциал и безопасность мелоксикама.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, эффективность, безопасность

Для цитирования: Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Амирджанова ВН, Нестеренко ВА. Старый друг: 25 лет использования мелоксикама в России. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):302–315.

AN OLD FRIEND: 25 YEARS OF MELOXICAM USE IN RUSSIA

Andrey E. Karateev¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Elena Yu. Pogozheva¹, Ekaterina S. Filatova¹, Vera N. Amirdzhanova¹,
Vadim A. Nesterenko¹

25 years ago, a new non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) — meloxicam (Movalis®) — entered the clinical practice of our country. This drug was the first embodiment of the concept of selective blockade of cyclooxygenase 2 — the main pathway followed by pharmacological science to create a safe NSAID. A series of large-scale, well-organized randomized controlled trials and observational post-registration studies have confirmed the good efficacy and low incidence of adverse reactions (ADR) when using meloxicam. In our country, this drug has become one of the most popular analgesics. Until now, the original meloxicam has enjoyed a high level of trust among Russian doctors and patients. The reason for this is a long and very extensive experience in the clinical use of meloxicam (over 25 years, 63.7 million packages of the original drug were sold, which means that millions of our Russian citizens were treated with it), as well as a large number of clinical studies conducted by Russian scientists. So, to date, there are 36 Russian studies ($n=8498$) assessing the efficacy and safety of the original meloxicam in a variety of diseases and clinical conditions. Practically all of these studies have shown good therapeutic results: on average, pain relief is 50–75% of the initial level; good or excellent assessment of the drug effect in 70–80% of patients. The incidence of HP was on average $10.5 \pm 5.4\%$, and there were no serious life-threatening complications.

This review briefly presents the data of Russian and major foreign clinical studies, which studied the therapeutic potential and safety of meloxicam.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, efficacy, safety

For citation: Karateev AE, Nasonov EL, Pogozheva EYu, Filatova ES, Amirdzhanova VN, Nesterenko VA.

An old friend: 25 years of meloxicam use in Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):302–315 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-302-315

Оценка преимуществ того или иного лекарства основывается прежде всего на таких категориях, как эффективность, безопасность и удобство применения. Но эти параметры, хотя и являются принципиально важными, далеко не единственные, ведь любое лекарство — это рабочий инструмент в арсенале врача, предназначенный для решения конкретной клинической задачи. Практикующий доктор должен быть уверен, что назначенный

препарат будет помогать большинству пациентов. Важно знать, что эффективность и безопасность лекарства не будут меняться со временем (как это, к сожалению, нередко происходит в реальной жизни); следовательно, его производитель должен быть надежным, а лекарство — качественным. Фармакологическое средство должно иметь длительную позитивную историю, связанную с многолетним успешным опытом его

применения в реальной клинической практике, т. е. иметь *хорошую репутацию*. В целом, суммируя все эти характеристики, следует обозначить ключевую позицию для оценки преимуществ препарата: *доверие* к нему со стороны врача и пациента.

Доверие — точное слово, которым можно в наилучшей степени обозначить отношение российского медицинского сообщества к оригинальному мелоксикаму (Мовалис®), который в течение четверти века используется в отечественной клинической практике [1, 2].

Мелоксикам появился в нашей стране в 1996 г. как принципиально новый представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающий свойствами преимущественно селективного ингибитора циклооксигеназы (ЦОГ) 2, и интерес к этому препарату был далеко не случаен [1, 2].

Контроль боли, наиболее тягостного проявления различных заболеваний и патологических состояний, относится к числу приоритетных задач медицинской практики. Сотни миллионов жителей нашей планеты страдают из-за выраженной боли, связанной прежде всего с последствиями травм и скелетно-мышечными заболеваниями, такими как неспецифическая боль в спине (НБС), остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА) и спондилоартриты (СпА) [3]. Так, по официальной статистике за 2018 г., в России было зарегистрировано более 12,1 млн лиц, перенесших серьезные травмы, и 13,3 млн случаев заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани [4].

Хроническая боль является причиной значительного снижения качества жизни, функциональных нарушений, временной и стойкой потери трудоспособности, утраты социальной и повседневной активности. Ее развитие представляет собой сложный, многофакторный процесс, включающий повреждение и локальную воспалительную реакцию; активацию и сенситизацию периферических болевых рецепторов, связанную с гиперпродукцией аллогенов, а также медиаторов боли и воспаления, цитокинов, хемокинов и факторов роста; дегенеративные процессы (фиброз, неоангиогенез, гетеротопическую ossификацию), существенно изменяющие биомеханику поврежденной ткани и снижающие ее устойчивость к механическому стрессу; нейропластические процессы, вызывающие изменение функции ноцицептивной системы и приводящие к формированию феномена центральной сенситизации; психоэмоциональные расстройства и негативные поведенческие реакции. Соответственно, лечение боли должно быть направлено на основные элементы ее патогенеза и носить комплексный характер. Принципиальную позицию здесь занимает использование НПВП, подавляющих начальные, «периферические» механизмы развития ноцицептивной реакции — синтез основных медиаторов боли, активацию и сенситизацию периферических болевых рецепторов [3, 5–7].

НПВП являются наиболее востребованным классом анальгетиков. По данным американских эпидемиологов J. Davis и соавт. [8], НПВП используют около 20% взрослых жителей США (9,5% — рецептурные препараты). Ежегодно в этой стране выписывается около 140 млн рецептов на НПВП: на 2015 г. это составило более 13% всех назначений [9]. В развитых странах мира примерно 50% пациентов с НБС и ОА регулярно используют НПВП, что позволяет оценить число «потребителей» этих препаратов как 10–15% общей популяции [10].

НПВП являются одним из первых классов синтетических лекарственных препаратов, вошедших в клиническую практику. Начало их использования следует отсчитывать с 1860 г., когда А. Kolbe разработал синтез салицилата натрия, ставшего на долгие годы основным средством для лечения «ревматизма» [11]. В дальнейшем, в 1884 г., в арсенале врачей появился феназон (антипирин), а через 12 лет (в 1896 г.) — известный всем аспирин [12].

С тех времен НПВП стали незаменимым инструментом борьбы с болью и лихорадкой; но уже на заре своей истории эти лекарства проявили свой основной недостаток — серьезные осложнения, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5, 13, 14]. И в настоящее время, как и в XIX веке, несмотря на длительную эволюцию НПВП, назначающий эти лекарства врач должен оценивать баланс между предполагаемой пользой и возможным вредом, связанным с нежелательными реакциями (НР). При этом спектр рисков, связанных с НПВП, существенно расширился: кроме патологии ЖКТ, приходится учитывать вероятность развития осложнений со стороны кардиоваскулярной и ренальной систем [5, 10, 14].

Разумеется, фармакологи стремились улучшить переносимость НПВП, пытались создать, образно выражаясь, «безопасный аспирин». Эта работа привела к синтезу множества новых молекул и определила современное многообразие представителей данного фармакологического класса. К сожалению, до 90-х годов XX века ни один из этих препаратов — даже диклофенак, «золотой стандарт» тех лет, — не устраивал лечащих врачей в отношении риска НР [12].

Мелоксикам: первый представитель семейства селективных ЦОГ-2 ингибиторов

Серьезный прогресс в решении проблемы безопасности НПВП наметился после открытия изомеров ЦОГ, позволившего разработать концепцию принципиально нового НПВП — селективного ингибитора ЦОГ-2. Именно этот фермент, отвечающий за синтез простагландинов (ПГ) — центральных медиаторов боли и воспаления, является основной «мишенью» для всех НПВП. Но неселективные ингибиторы ЦОГ (н-НПВП), к которым относятся все «традиционные» представители данного класса, не способны дифференцировать ЦОГ-2 и ее структурный аналог ЦОГ-1 — конституциональный фермент, отвечающий за синтез ПГ в слизистой оболочке (СО) ЖКТ. Как известно, ПГ обладают мощным цитопротективным действием, обеспечивая устойчивость СО к повреждающим факторам, таким как соляная кислота желудочного содержимого или условно-патогенные бактерии кишечника. Поэтому, блокируя ЦОГ-1, н-НПВП повышают риск пептического или бактериального повреждения СО ЖКТ, вызывающего появление эрозий, язв и кровотечения [2, 5, 15].

Препарат, отражающий новую концепцию безопасного НПВП, был создан фармакологами компании Boehringer Ingelheim в 1994 г.: так появился мелоксикам, представленный в качестве первого селективного ЦОГ-2 ингибитора под брендом Mobic® [2, 16, 17]. Новое лекарство было встречено медицинской общественностью с большим интересом, тем более что в его продвижении самое активное участие принял сэр Джон Вейн — легендарный нобелевский лауреат, открывший механизм действия НПВП [18].

Сразу же стало понятно, что мелоксикам существенно расширяет практику использования НПВП: лечащий врач, назначая это лекарство, мог в большей степени уделять внимание его эффективности, а не профилактике разнообразных осложнений. Именно поэтому одной из центральных областей применения мелоксикама стал контроль хронической боли при ОА, наиболее распространенной болезни суставов, для которой типична множественная коморбидность, определяющая высокий риск НР [1, 19].

В качестве доказательства преимуществ нового препарата его создатели предоставили мировой общественности данные серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных работ, уровень организации и масштаб которых до настоящего времени вызывает приятное удивление. Почти 18 тыс. пациентов стали участниками РКИ MELISSA и SELECT, в которых эффективность и безопасность мелоксикама сравнивалась с диклофенаком и пироксикамом [20, 21]. Ученые из Германии F. Degner и соавт. [22] в ходе открытого наблюдательного исследования, продолжавшегося 6 мес., оценили терапевтические свойства мелоксикама у 4526 больных. Несколько позднее H. Zeidler и соавт. [23] провели наблюдательную программу, в которой приняли участие 2155 врачей, назначивших Mobic® 13307 пациентам. Выводы британских ученых D. Layton и соавт. [24] по эффективности и безопасности нового НПВП основывались на опыте его применения более чем у 19 тыс. пациентов.

Эти и многие другие исследования показали наиболее важное преимущество мелоксикама в сравнении с н-НПВП — относительно низкий риск ЖКТ-осложнений. Хорошей иллюстрацией этого факта является работа P. Schoenfeld [25], который провел метаанализ 12 РКИ, где мелоксикам сравнивался с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном у больных ОА, РА и НБС. Согласно полученным данным, отношение шансов (ОШ) для развития всех ЖКТ-осложнений при использовании мелоксикама составило 0,64 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,59–0,69), для диспепсии — 0,73 (95% ДИ: 0,64–0,84), для симптоматических язв, кровотечения и перфораций — 0,52 (95% ДИ: 0,28–0,96), для отмены терапии из-за всех перечисленных НР — 0,59 (95% ДИ: 0,52–0,67).

К началу XXI века мелоксикам прошел скрупулезную оценку при различных заболеваниях и патологических состояниях: его применяли при ОА, РА, анкилозирующем спондилите (АС), НБС, для купирования хирургической и травматологической боли. Во всех клинических работах мелоксикам не уступал другим НПВП по лечебному потенциалу и демонстрировал статистически значимо меньшую частоту НР со стороны ЖКТ [26–31].

Мелоксикам: доказательства безопасности в XXI веке

Новое время дало новые подтверждения преимуществ мелоксикама. Важные данные были получены при проведении сетевого метаанализа 36 РКИ ($n=112351$), в которых оценивался риск НР при использовании селективных (коксибов) и умеренно селективных НПВП, к которым относится мелоксикам. Частота развития серьезных ЖКТ-осложнений на фоне приема умеренно селективных НПВП статистически значимо не отличалась от соответствующего показателя для коксибов. ОШ

для развития язв желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), осложненных кровотечением или перфорацией, составило 1,38 (95% ДИ: 0,47–3,27), для клинически выраженных язв — 1,02 (95% ДИ: 0,09–3,92), для общего количества гастроинтестинальных НР — 1,04 (95% ДИ: 0,87–1,25), для прерывания терапии вследствие НР, связанных с ЖКТ, — 1,02 (95% ДИ: 0,57–1,74). Во всех случаях отличие было статистически не значимым ($p>0,05$) [32].

Помимо низкого риска ЖКТ-осложнений, мелоксикам демонстрирует низкую частоту НР со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Подтверждением этого является работа W. Asghar и F. Jamali [33], которые провели метаанализ 19 исследований (3 РКИ, 4 когортных исследования и 12 исследований «случай — контроль»), где сравнивалась частота инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ) и тромбоэмболии легочной артерии, а также ренальных осложнений при использовании мелоксикама и 7 других НПВП — рофекоксиба, целекоксиба, ибупрофена, напроксена, диклофенака, индометацина и этодолака. Суммарно исследуемая группа включала 131755 пациентов. Проведенные расчеты показали, что объединенный риск кардиоваскулярных и ренальных НР для мелоксикама составлял (ОШ) 1,14 (95% ДИ: 1,04–1,25). Это было ниже в сравнении с целекоксибом (ОШ=1,27) и особенно с диклофенаком (ОШ=1,47). В отличие от других НПВП, которые демонстрировали достоверную зависимость риска НР от дозы, при использовании 7,5 мг и 15 мг мелоксикама различия в частоте осложнений не было.

Ценную информацию о влиянии мелоксикама на ССС представил общеевропейский проект SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs), инициированный Европейским агентством лекарственных средств в 2008 г. для изучения безопасности НПВП.

Так, в рамках исследования SOS на основании анализа пяти популяционных баз данных, включающих информацию о 37 млн жителей из четырех европейских стран (Нидерланды, Италия, Германия и Великобритания), была изучена вероятность госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) при использовании 27 различных НПВП. При этом за период наблюдения (2000–2010 гг.) были выявлены 92163 госпитализации по поводу СН и проведено сопоставление их причин с группой контроля из 8246403 человек, подобранных по полу, возрасту и году включения в когорту. Согласно полученным данным, мелоксикам не увеличивал риск развития СН (табл. 1) [34].

Другая часть программы представляла анализ шести национальных электронных баз данных (около 30 млн жителей) с целью оценки риска ИИ, связанного с приемом 32 различных НПВП. Данная работа была также построена по типу «случай — контроль», и для каждого эпизода ИИ были отобраны до 100 сопоставимых по полу и возрасту участников контрольной группы. Суммарно среди 4593778 пациентов, получавших НПВП, было выявлено 9170 случаев ИИ. Мелоксикам так же, как в предыдущем исследовании, не ассоциировался с риском развития ИИ (табл. 1) [35].

Еще одна работа в рамках проекта SOS была направлена на оценку риска развития ИМ на фоне приема 28 различных НПВП. Дизайн исследования соответствовал предыдущим работам и включал анализ информации из шести популяционных баз данных четырех европейских стран: GePaRD из Германии, OSSIFF и SISR из Италии, IPCI

и PHARMO из Нидерландов и THIN из Великобритании, — охватывающих популяцию около 32 млн человек. Исследуемую когорту составили 8535952 пациента. У 79553 из них развился ИМ. Согласно полученным данным, применение мелоксикама ассоциировалось с относительно невысоким риском данного осложнения — более низким, чем при использовании диклофенака, ибупрофена и эторикоксиба (табл. 1) [36].

Оригинальный мелоксикам в России

Мелоксикам был встречен врачебным сообществом России с огромным энтузиазмом: в тот период отечественная медицина остро нуждалась в эффективном и безопасном анальгетическом препарате [1, 2]. Оригинальный мелоксикам (Мовалис®), появившийся в нашей стране на волне мирового успеха, с серьезной доказательной базой высокого терапевтического потенциала и хорошей переносимости, практически сразу завоевал большую популярность среди врачей и пациентов. Здесь будет уместно привести цитату из статьи академика В.А. Насоновой, опубликованной в 2000 г. и оценивающей 5-летний опыт применения нового препарата: «...за сравнительно короткое время препарат зарекомендовал себя как эффективное анальгетическое и противовоспалительное средство, расширяющее возможность относительно безопасного лечения наиболее тяжелых больных» [1].

Несомненным «плюсом» оригинального мелоксикама стал набор лекарственных форм, существенно облегчающий выбор персонализированной схемы лечения: стандартных таблеток 7,5 и 15 мг, суспензии, раствора для внутримышечных инъекций и ректальных свечей. С 1997 по начало 2020 гг. в России было реализовано 63 млн 764 тыс. упаковок оригинального мелоксикама. Таким образом, применение этого лекарства позволило облегчить боль и повысить качество жизни миллионов жителей нашей страны, перенесших травмы или страдающих скелетно-мышечными заболеваниями [37].

Мелоксикам, начиная с 1996 г., активно изучался российскими учеными. Накопление собственного национального научного и клинического опыта — необходимая часть оценки нового лекарственного средства, даже

при наличии самой обширной доказательной базы, представленной в международных исследованиях, ведь популяция любого государства (и разумеется, такого огромного и многонационального, как Россия) имеет свои особенности, с которыми может быть связана значительная вариабельность «ответа» пациентов на лечение.

В 2016 г. в связи с двадцатой годовщиной появления оригинального мелоксикама в нашей стране мы провели анализ результатов российских исследований этого препарата. Для поиска информации мы использовали электронную базу данных электронной библиотеки eLIBRARY, русскоязычный сектор поисковой системы Google, а также ссылки, любезно предоставленные фирмой Boehringer Ingelheim. В итоге нами была собрана информация о 29 исследованиях эффективности и безопасности оригинального мелоксикама, выполненных в нашей стране за последние 20 лет [38].

За прошедшие 5 лет к этим работам прибавились еще как минимум 7 исследований, расширивших наши знания об эффективности и безопасности данного препарата. Краткое описание всех этих работ приведено в таблице 2.

Большая часть исследований были посвящены изучению терапевтического потенциала мелоксикама при скелетно-мышечных заболеваниях — ОА (6 исследований) и НБС, включая люмбоишалгию (14 исследований). Два исследования оценивали применение мелоксикама при ОА и РА, а также только при РА, по одной работе приходится на лечение АС, других СпА, подагры, хронической боли в плече и кокцигодинии.

Серия исследований оценивала эффективность и безопасность мелоксикама при хирургической и висцеральной патологии. Так, три из них посвящены применению этого препарата для купирования боли после ортопедических хирургических вмешательств, и по одному — при болях, связанных с гинекологической патологией, при первичной дисменорее и хроническом простатите [39–78].

Всего в указанных 36 исследованиях принимали участие 8498 пациентов, из которых 8048 получали мелоксикам в дозе 7,5–15 мг/сут., а 447 составили активный или пассивный контроль (препаратами, использованными для активного контроля, были ацеклофенак, диклофенак, кеторолак, кетопрофен, пироксикам, трамадол,

Таблица 1. Относительный риск развития кардиоваскулярной патологии при использовании различных НПВП по данным метаанализа популяционных исследований (адаптировано из исследований [34, 35, 36]), ОШ (95% ДИ)

НПВП	Риск развития кардиоваскулярной патологии		
	СН [34]	ИИ [35]	ИМ [36]
Кеторолак	1,83 (1,66–2,02)	1,46 (1,13–1,78)	2,06 (1,83–2,32)
Диклофенак	1,19 (0,89–1,52)	1,26 (1,2–1,32)	1,31 (1,17–1,48)
Индометацин	1,51 (1,33–1,71)	1,24 (1,02–1,51)	1,47 (1,27–1,70)
Ибупрофен	1,18 (1,12–1,23)	1,15 (1,09–1,22)	1,24 (1,0401,48)
Пироксикам	1,27 (1,19–1,35)	1,13 (1,01–1,27)	1,17 (0,99–1,37)
Нимесулид	1,18 (1,14–1,23)	1,14 (1,06–1,23)	1,16 (1,11–1,22)
Напроксен	1,16 (1,07–1,27)	1,03 (0,91–1,16)	1,19 (0,95–1,49)
Декскетопрофен	0,86 (0,41–1,81)	1,35 (0,72–2,53)	Не оценивался
Ацеклофенак	1,03 (0,93–1,15)	1,17 (0,98–1,39)	1,04 (0,9–1,19)
Кетопрофен	1,03 (0,96–1,11)	0,94 (0,83–1,07)	1,12 (1,03–1,22)
Мелоксикам	1,02 (0,94–1,11)	0,96 (0,85–1,08)	1,18 (1,08–1,25)
Лорноксикам	1,06 (0,8–1,41)	0,65 (0,36–1,18)	1,08 (0,77–1,51)
Эторикоксиб	1,51 (1,41–1,62)	1,08 (0,96–1,22)	1,28 (1,17–1,40)
Целекоксиб	0,96 (0,9–1,02)	0,99 (0,91–1,08)	1,15 (0,91–1,46)

Примечание: СН – сердечная недостаточность; ИИ – ишемический инсульт; ИМ – инфаркт миокарда

Таблица 2. Основные российские исследования эффективности и безопасности оригинального мелоксикама

Автор	Характер и план исследования	Число больных	Срок	Эффективность	Безопасность
ОА, РА, АС и подагра					
Цветкова Е.С. (1999) [39]	Открытое многоцентровое исследование: мелоксикам 7,5–15 мг/сут. при ОА	630	2–5 нед.	Уменьшение в группах 1, 2 и 3 (1 – мовалис 7,5 мг; 2 – 15 мг; 3 – переход с 7,5 на 15 мг) боли в покое – с 2,5, 2,8 и 2,6 до 1,3, 2,0 и 1,7; боли при движении – с 3,35, 3,79 и 3,57 до 2,3, 2,6 и 2,9 соответственно (во всех случаях статистически значимое отличие от исходного уровня, $p < 0,05$)	НР – у 6,5% (диспепсия, головные боли, аллергия), отмена – у 2,5% (диспепсия, аллергия)
Цветкова Е.С. (2005) [40]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам в/м 15 мг 3 дня, затем 15 мг перорально 20 дней при РА и ОА	646	3 нед.	Боль в покое до и после курса (ОА и РА): $5,1 \pm 2,3$ и $5,6 \pm 2,1$; $0,8 \pm 1,2$ и $1,5 \pm 1,7$ балла. Оценка больных («хороший» – «отличный» результат, ОА и РА) – 88,8% и 88,5% соответственно	Частота НР при ОА и РА – 7,3 и 8,4%; отмена – у 1,3% ($n=9$; аллергия – у 3, язва желудка – у 1, боль в эпигастрии – у 2, головная боль, головокружение – у 3)
Цветкова Е.С. и соавт. (2007) [41]	Открытое РКИ: сравнение парацетамола 2 г/сут., ГС, ХС и мелоксикама 15–7,5 мг/сут. при ОА	80	18 мес.	Статистически значимое снижение боли в покое и ночью (WOMAC) в группах ГС, ХС и мовалиса, но не парацетамола. Отсутствие прогрессирования ОА по данным рентгенографии, УЗИ, МРТ и артроскопии в группах ГС, ХС и мовалиса, в отличие от парацетамола	Частота НР в группе мелоксикама – 40% (слабо выражены), нет отмен. 2 отмены в группе парацетамола (повышение уровня АЛТ)
Коган К.М. и соавт. (1999) [42]	Открытое многоцентровое исследование: мелоксикам 7,5–15 мг/сут. при ОА	113	1–4 нед.	Оценка эффективности терапии «хорошая» и «очень хорошая» у 91,2% больных	Отмены из-за НР у 2 больных (аллергия, боль в эпигастрии)
Якушин С.С. и соавт. (1999) [43]	Открытое исследование: мелоксикам 7,5 мг/сут. при ОА	20	4 нед.	Высокая эффективность в отношении снижения боли и улучшения функции	Отмены из-за НР у 2 больных (боли в эпигастрии)
Лыткина К.А. и соавт. (2008) [44]	Открытое исследование: мелоксикам 15 мг/сут. при ОА	30	10 дней	Существенное улучшение качества жизни (опросник EQ-5D)	НР не отмечены
Замятина Е.А., Багирова Г.Г. (2012) [45]	Открытое РКИ: мелоксикам 15 мг vs ацеклофенак 200 мг при ОА	60	10 дней	Уменьшение боли в группах мовалиса и ацеклофенака с 7,5 и 7,4 до 4,5 и 5,0 соответственно ($p > 0,05$ между группами)	НР в группах мовалиса и ацеклофенака – соответственно у 2 и 1 больного (артериальная гипертензия); отмен не было
Шмидт Е.И. и соавт. (2005) [46]	Открытое исследование: мелоксикам 15 мг в/м при РА	42	6 дней	Выраженный положительный эффект у 79% больных	Частота НР – 7,1% (диспепсия, язва желудка)
Антипова О.В. и соавт. (2001) [47]	Открытое РКИ: мелоксикам 15 мг vs пироксикам 20 мг и диклофенак 100 мг/сут. при периферическом СпА	64	2 нед.	Купирование признаков артрита в группах мовалиса, пироксикама и диклофенака у 85,7, 86,9 и 92,0% больных соответственно ($p > 0,05$)	НР в группах мовалиса, пироксикама и диклофенака – у 4,7, 21,7 и 35,0% больных соответственно; отмен не было
Мазуров В.И. и соавт. (2001) [48]	Открытое исследование мелоксикама при АС	15	4 нед.	Хорошая эффективность в отношении боли и функции	Отмена из-за НР – у 1 больного (аллергия)
Громова М.А. и соавт., 2020 [49]	Открытое исследование: мелоксикам 7,5 мг + аллопуринол до 300 мг при подагре	143	12 нед.	Отсутствие рецидивов подагры у 90,9% больных	НР не отмечены
Боль в спине					
Шостак Н.А. и соавт. (1999) [50]	Открытое исследование: мелоксикам 15–7,5 мг/сут. при НБС	22	3 нед.	Исчезновение или значительное уменьшение боли у 81,8% больных	НР у 1 больного
Шостак Н.А., Шеметов Д.А. (2001) [51]	Открытое РКИ: сравнение мелоксикама 15 мг и диклофенака 75 мг/сут. при НБС	54	3 нед.	Уменьшение боли (группы мовалиса и диклофенака): с 6,2 и 6,4 см до 2,4 и 2,3 см соответственно (по ВАШ) ($p > 0,05$)	НР: 2 в группе мовалиса (аллергия, диспепсия), 3 в группе диклофенака (диспепсия, диарея). 1 отмена в группе мовалиса (аллергия)
Одинак М.М., Емелин А.Ю. (2004) [52]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам в/м 15 мг 3 дня, затем 15 мг перорально 20 дней при НБС	30	3 нед.	Уменьшение боли в покое с 3,55 до 0,55 балла, полное купирование боли в покое у 70%, значительное улучшение – у 20% больных	НР у 6 больных (у 3 – диспепсия и изжога; у 2 – головная боль; у 1 – анемия); 1 отмена (изжога)

Автор	Характер и план исследования	Число больных	Срок	Эффективность	Безопасность
Алексеева Л.И. и соавт. (2005) [53]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам в/м 15 мг 3 дня, затем 15 мг перорально 10 дней при НБС	30	2 нед.	Уменьшение боли в покое с $56,3 \pm 19,2$ до $28,0 \pm 21,1$ мм по ВАШ	НР у 6 больных, 3 отмены из-за НР (бронхоспазм, отеки, трещина заднего прохода)
Филатова Е.Г. и соавт. (2005) [54]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам в/м 15 мг 5 дней, затем 15 мг перорально 2 нед. при НБС	30	2,5 нед.	Оценка эффекта пациентами «хорошая» и «отличная» в 93% случаев	НР у 2 больных (6,6%)
Герасимова О.Н., Парфенов В.А. (2012) [55]	Наблюдательное исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам в/м 15 мг 3 дня, затем 15 мг перорально 20 дней при НБС и радикулопатии	280	1–5 нед.	Динамика острой боли в спине: 7,92–1,04 по ЧРШ	НР у 5 больных (1,8%), отмена – 1 случай (диспепсия)
Алексеев В.В. (2012) [56]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам в/м 15 мг 3 дня, затем 15 мг перорально 3–4 нед. при люмбаго	767	3–4 нед.	Уменьшение боли в покое и при движении: соответственно с 5,0 и 6,7 до 0,7 и 1,3 (по ЧРШ); хороший эффект лечения – у 78,0% больных	Частота НР – 4,7%, об их характере и отменах не сообщается
Гузева В.И. и соавт. (2004) [57]	Открытое РКИ: мелоксикам 15 мг в/м и диклофенак 75 мг в/м при НБС	78	6 дней	Уменьшение боли (группа мовалиса и диклофенака): с $7,6 \pm 1,5$ и $7,3 \pm 1,8$ до $0,7 \pm 1,2$ и $1,7 \pm 0,9$ ($p < 0,001$)	Частота НР: 4% – в группе мовалиса, 15% – в группе диклофенака. Отмены – у 3 больных в группе диклофенака (диспепсия), 1 «тяжелое» осложнение при использовании диклофенака (не указано, какое)
Меркушкина И.В. и соавт. (2010) [58]	Открытое РКИ: мелоксикам 15 мг в/м 5 дней + 5 дней перорально, диклофенак 150 мг в/м 5 дней + 5 дней перорально при НБС и радикулопатии	42	10 дней	Хороший и «отличный» результаты в группе мелоксикама и диклофенака в 81% и 71% случаев соответственно ($p > 0,05$)	Частота НР – 14% в группе мовалиса и 28% – в группе диклофенака
Акарачкова Е.С. и соавт. (2012) [59]	Открытое исследование: мелоксикам 1 мг в/м 3 дня + 7–10 дней перорально, с последующим наблюдением 6 мес.	85	10–14 дней	Снижение боли на 50% и более у >70% больных	НР не отмечены
Андреев В.В., Баранцевич Е.Р. (2018) [60]	Открытое сравнение: мелоксикам 15 мг в/м 3 дня, затем перорально vs диклофенак 150 мг/сут. при пояснично-крестцовой радикулопатии	79	14 дней	Снижение боли в группах мелоксикама и диклофенака с $8,1 \pm 1,1$ до $4,8 \pm 1,2$ и с $7,8 \pm 1,4$ до $6,1 \pm 1,1$ см по ВАШ соответственно ($p < 0,05$)	НР не отмечены
Герасимова О.Н. и соавт. (2018) [61]	Открытое исследование: мелоксикам 15 мг в/м 3 дня, затем перорально	140	14 дней	Снижение боли с 6,4 до 0,99 см по ВАШ	НР не отмечены
Каратеев А.Е. и соавт. (2018) [62]	Открытое наблюдательное исследование: мелоксикам 15 мг при острой/подострой НБС	2078	14 дней	Снижение боли с $6,69 \pm 1,65$ до $2,4 \pm 1,24$ по ЧРШ	НР у 4,6% больных
Широков В.А. и соавт. (2008) [63]	Открытое сравнение эффекта введения мелоксикама 15 мг в «триггерные» точки vs в/м с последующим пероральным приемом при люмбаго	94	3 нед.	Частота уменьшения боли при введении в «триггерные» точки, в/м и в контроле (физиотерапия) – соответственно 75,6, 64,3 и 33,4% ($p > 0,05$ – в группах активной терапии; $p < 0,05$ – с контролем)	НР не отмечены
Иные показания					
Батышева Т.Т. и соавт. (2004) [64]	Открытое РКИ: мелоксикам 15 мг vs стандартная терапия при боли в плече у больных после инсульта	60	3 нед.	Уменьшение боли в группах мелоксикама и стандартной терапии с 6,7 и 6,31 до 2,4 и 1,1 (по ЧРШ) соответственно ($p < 0,05$)	НР не отмечены
Власкин С.С. (2011) [65]	Открытое исследование: мелоксикам 15 мг в/м 3 дня + перорально 15 мг при кокцигодинии	45	2 нед.	«Хороший» и «отличный» эффект у 75% больных	НР не отмечены

Автор	Характер и план исследования	Число больных	Срок	Эффективность	Безопасность
Загородний Н.В. и соавт. (2008) [66]	Открытое РКИ: мелоксикам 15 мг 3 дня в/м или свечи + 5 дней перорально vs кетороллак в/м 3 дня + 5 дней диклофенак перорально после ортопедических операций (эндопротезирование, стопа, сколиоз)	204	8 дней	Уменьшение боли в группах мовалиса и контроля: с 7,9–8,7 и 8,0–8,6 до 2,1–3,4 и 2,9–3,5 (по ЧРШ) соответственно ($p>0,05$)	НР: 1 – в группе мовалиса, 2 – в группе контроля (боли в эпигастрии); об отменах не сообщалось
Логвиненко В.В. и соавт. (2012) [67]	Открытое РКИ: мелоксикам 15 мг 2 дня в/м + перорально 10 дней vs кетопрофен в/м 2 дня + 10 дней перорально при ТЭ ТБС	40	12 дней	Уменьшение боли в группах мелоксикама и кетопрофена: с 3,9 и 3,8 до 1,75 и 3,35 (1-й день), 1,25 и 1,9 через 12 дней (по ЧРШ) соответственно ($p<0,05$)	Частота НР в группе мелоксикама – 10%, кетопрофена – 20%
Акарачкова Е.С., Захарова И.А. (2009) [68]	Наблюдательное исследование: мелоксикам 15 мг в свечах при болях на фоне гинекологической патологии	50	10 дней	Уменьшение боли: с 6,4–7,0 до 0–3,6 (5 дней) и 0 во всех группах (10 дней) (по ЧРШ)	НР не отмечены
Лебедев В.А. (2008) [69]	Открытое исследование: мелоксикам 7,5–15 мг в свечах при первичной дисменорее	52	3–5 дней (3 цикла)	Частота прекращения боли с 67,3 до 96,2% (1–3-й цикл)	НР не отмечены
Ткаченко Е.В. (2010) [70]	Открытое исследование: мелоксикам 15 мг в свечах с антибиотиками или без них vs антибиотики без НПВП при обострении хронического простатита	65	4 нед.	Уменьшение боли в группах мелоксикама и контроля: с 16,2–16,4 и 14,3 до 3,4–3,5 и 6,5 баллов по NIH-CPSI	НР у 3 больных (6,4%) в группе мелоксикама (метеоризм, диарея)
Фирсов С.А. и соавт. (2018) [71]	Открытое наблюдательное исследование: мелоксикам 15 мг 7 дней до и 3 нед. после (первые 3 дня в/м) vs трамадол по требованию у больных с ТЭ ТБС	120	3 мес.	Оценка боли до, через 2 дня и 3 мес. после операции: уменьшение с $85,0\pm2,3$ до $69,0\pm2,1$ и $10,0\pm2,1$ vs с $84,0\pm2,1$ до $82,0\pm3,4$ и $35,0\pm12,6$ ($p<0,001$)	НР не отмечены
Каратеев А.Е. и соавт. (2019) [72]	Открытое наблюдательное исследование: мелоксикам у больных с ПОМТ	1227	14 дней	Уменьшение боли с $6,58\pm1,61$ до $2,48\pm1,60$ (по ЧРШ)	НР у 15,0% больных
Каратеев А.Е. и соавт. (2020) [73]	Открытое наблюдательное исследование: мелоксикам 15 мг у больных с переломом лучевой кости, травмой коленного сустава и голени	1115	4–8 нед.	Уменьшение боли при движении с $7,03\pm1,66$ до $2,21\pm1,38$ (по ЧРШ) ($p<0,001$)	НР у 20,8%; отмена из-за НР – у 2,6% больных
Педиатрическая практика					
Жолобова Е.С. и соавт. (2012) [74]	Исследование эффективности и безопасности мелоксикама у детей с ювенильными артритами	50	6–12 мес.	Снижение активности у большинства больных	НР не отмечены
Ретроспективные исследования безопасности мелоксикама					
Беляева И.Б. и соавт. (2008) [75]	Ретроспективный анализ влияния мелоксикама и диклофенака на состояние ССС у больных ОА и РА, страдающих клинически выраженной ИБС	46 и 110	От 3 мес. до 3 лет (в среднем 8–9 мес.)	Не оценивалась	В группах мовалиса и диклофенака частые приступы стенокардии в 14 и 32%; экстрасистолия – в 17 и 57% случаев соответственно
Каратеев А.Е. (2006) [76]	Ретроспективный анализ данных эндоскопического исследования у больных, принимавших мелоксикам и диклофенак	425 и 2428	–	Не оценивалась	Частота язв и МЭ в группах мовалиса и диклофенака: без язвенного анамнеза – 6,2 и 24,5%, с язвенным анамнезом – 11,9 и 40,1% ($p<0,001$)
Каратеев А.Е. (2015) [77]	Оценка эффективности и безопасности мелоксикама 15 мг и «традиционных» НПВП при ОА и НБС (НПВП по выбору лечащих врачей)	274	2–4 нед.	Нет различия по эффективности	НР (группа мелоксикама и контроль): гастралгии и диспепсия – 6,2 и 14,5% ($p<0,05$); артериальная гипертензия – 0,4 и 4,7% ($p<0,05$). Отмены из-за НР не отмечены.

Автор	Характер и план исследования	Число больных	Срок	Эффективность	Безопасность
Каратеев А.Е. и соавт. (2018) [78]	Ретроспективный анализ данных эндоскопического исследования у больных, принимавших различные НПВП	6341, из которых мелоксикам принимали 1177	-	Не оценивался	Частота язв и МЭ в группе мелоксикама – 7,1%, диклофенака – 12,0%, кетопрофена – 12,7%, индометацина – 13,2%, ибупрофена – 18,8% ($p < 0.05$)

Примечание: ГС – глюкозамин сульфат; ХС – хондроитин сульфат; УЗИ – ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; ТЭ ТБС – тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава; NIH-CPSI – индекс шкалы симптомов хронического простатита и синдрома тазовых болей у мужчин по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index); ПОМТ – поражение околосуставных мягких тканей; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МЭ – множественные эрозии

парацетамол, глюкозамин и хондроитин сульфат). Все представленные работы носили открытый характер, длительность терапии в основном не превышала четырех недель. Продолжительное использование мелоксикама оценивалось лишь в работе Е.С. Цветковой и соавт. [41], изучавших влияние этого препарата на прогрессирование ОА в течение 18 месяцев, и в работе Е.С. Жолобовой и соавт. [74], проводивших оценку эффективности и безопасности мелоксикама в педиатрической практике на протяжении 6–12 месяцев.

Из-за большой гетерогенности изучаемых групп пациентов, серьезных различий в планировании исследований и методах оценки эффективности терапии полноценный метаанализ всего массива полученных данных весьма затруднителен. Однако мы можем заключить, что все работы показали хороший терапевтический потенциал оригинального мелоксикама. Все исследователи зафиксировали статистически значимое снижение интенсивности боли (на 50–75% от исходного уровня), при этом «отличный» и «хороший» результат терапии был отмечен $\geq 75\%$ пациентов и врачей.

В последние годы было выполнено несколько масштабных многоцентровых наблюдательных исследований, оценивающих применение оригинального мелоксикама в реальной клинической практике. Так, в исследовании КАРАМБОЛЬ (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбалгии) данный препарат был использован у 2078 пациентов с острой НБС. На фоне приема мелоксикама (86,1% пациентов

в течение первых 3 дней получали его в виде внутримышечных (в/м) инъекций) отмечалось выраженное уменьшение боли и улучшение общего самочувствия (рис. 1). Через 14 дней боль была полностью купирована у 75,2% пациентов, при этом 83,7% участников исследования оценили результат лечения как хороший или превосходный [62].

В исследовании ЭНТРОПИЯ (ЭНтезопатия и Тендинит при Ревматической и Ортопедической Патологии: Исследование Явления) мелоксикам выступил в роли основного препарата для лечения 1227 пациентов с патологией околосуставных мягких тканей. Через 2 недели лечения существенное улучшение было отмечено у подавляющего большинства больных (рис. 2) [72].

В исследовании РАПТОР (Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов) мелоксикам в дозе 15 мг/сут. применялся для контроля боли у 1115 амбулаторных пациентов, перенесших перелом лучевой кости, травму области коленного сустава или связок области голеностопного сустава. Через 4–8 недель после травмы боль в среднем снизилась на 68,5% (рис. 3) [73].

Большой интерес представляет недавно опубликованная работа С.А. Фирсова и соавт. [71], в которой оценивались результаты пред- и послеоперационного применения оригинального мелоксикама у больных, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Мелоксикам назначался за три дня до операции перорально в дозе 15 мг, а затем, после хирургического вмешательства, – на 3 недели (первые 3 дня – в/м, затем перорально). Пациенты контрольной группы получали трамадол в послеоперационном периоде в режиме

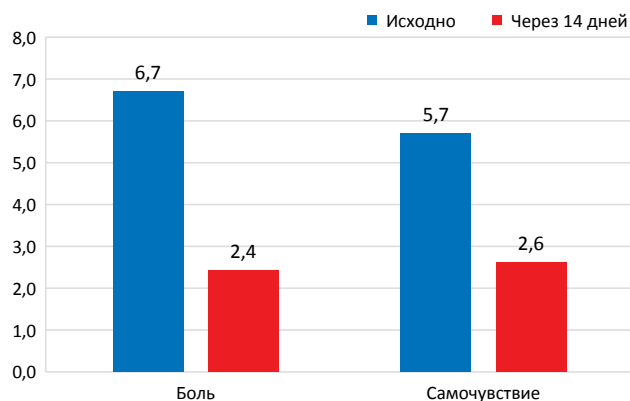


Рис. 1. Динамика боли и общего самочувствия (от 0 до 10 по ЧРШ) у 2078 пациентов с НБС, получавших оригинальный мелоксикам в дозе 15 мг/сут. до 2 недель (исследование КАРАМБОЛЬ) [62]

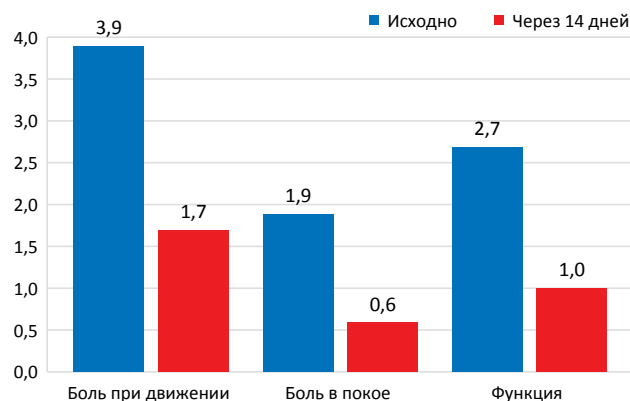


Рис. 2. Динамика боли и функции (от 0 до 5 по ЧРШ) у 1227 пациентов с патологией околосуставных мягких тканей, получавших оригинальный мелоксикам в дозе 15 мг/сут. до 2 недель (исследование ЭНТРОПИЯ) [72]

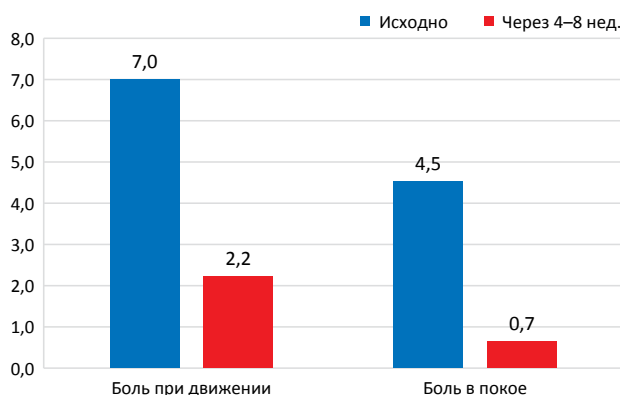


Рис. 3. Динамика боли (от 0 до 10 по ЧРШ) у 1115 пациентов с переломами лучевой кости, травмами колена и области голеностопного сустава, получавших оригинальный мелоксикам в дозе 15 мг/сут. (исследование РАПТОР) [73]

«по требованию». Согласно полученным данным, регулярное применение мелоксикама обеспечивало значительно лучший контроль боли. Так, ее интенсивность до операции, через 2 дня и 3 месяца после операции в основной группе составила $85,0 \pm 2,3$, $69,0 \pm 2,1$ и $10,0 \pm 2,1$ мм по ВАШ; в контрольной группе — $84,0 \pm 2,1$, $82,0 \pm 3,4$ и $35,0 \pm 12,6$ мм соответственно ($p < 0,001$).

Еще одно важное исследование — работа М.А. Громоу и соавт. [49], изучавших возможность профилактики рецидивов подагрического артрита у 143 пациентов, получающих уратснижающую терапию (аллопуринол). Применение мелоксикама по 7,5 мг/сут. в течение 12 недель позволило добиться отсутствия рецидивов артрита у 90,9% больных. При этом, несмотря на серьезный коморбидный фон (типичный для подагры), значимые НР отмечены не были.

Важно подчеркнуть, что все отечественные работы продемонстрировали весьма благоприятный профиль безопасности мелоксикама. Частота зафиксированных в них НР колебалась от 0 до 20,8% (в среднем — $10,5 \pm 5,4\%$), при этом не было отмечено ни одного эпизода серьезных, угрожающих жизни лекарственных осложнений. В контрольных группах (применение других НПВП) НР были зафиксированы с частотой от 28 до 35% (в среднем — $29,8 \pm 18,4\%$). Частота отмен из-за НР (преимущественно аллергические реакции и диспепсия) составила в группах мелоксикама 0–2,6% (в среднем — $1,8 \pm 2,3\%$), в контрольных группах НПВП — от 0 до 10% (в среднем — $2,5 \pm 5,3\%$) (рис. 4).

Следует отметить, что ценность полученных данных несколько снижает тот факт, что российские исследования в основном носили открытый и наблюдательный характер. Тем не менее, столь большой массив однозначно позитивных результатов, полученных в разных клинических и научных центрах, четко свидетельствует о преимуществах изучаемого препарата.

При этом российские данные по частоте НР на фоне приема мелоксикама вполне соответствуют результатам РКИ MELISSA и SELECT, а также открытых пострегистрационных исследований, проведенных зарубежными исследователями. Например, общая частота НР при использовании мелоксикама в РКИ MELISSA составила 13,3%, частота отмен — 3,0%, в РКИ SELECT — 10,3% и 3,8% соответственно.

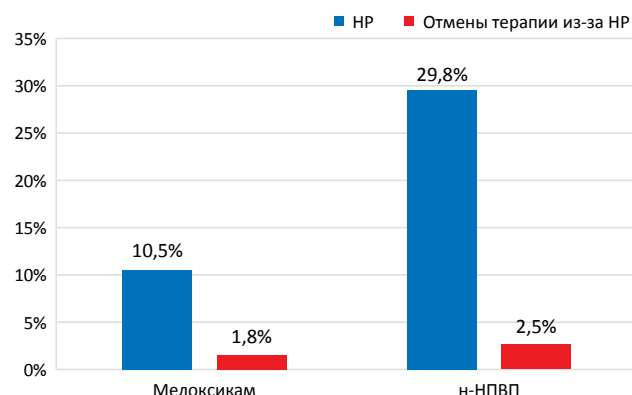


Рис. 4. Частота нежелательных реакций и отмен терапии из-за плохой переносимости на фоне приема оригинального мелоксикама и других неселективных НПВП (суммарный анализ 36 российских исследований; $n=8498$)

Важные данные о реальном профиле безопасности мелоксикама демонстрируют российские ретроспективные наблюдения [75–78]. Очень интересной представляется работа И.Б. Беляевой и соавт. [75], которые оценили НР со стороны CCC у 156 больных РА и ОА, страдавших ишемической болезнью сердца и получавших мелоксикам или диклофенак. Конечно, сегодня, в период весьма жесткого отношения медицинского сообщества к проблеме сердечно-сосудистых осложнений НПВП, длительное использование мелоксикама и диклофенака у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском представляется совершенно невозможным. Тем интереснее данная работа, которая показывает не столь давнюю реальную клиническую практику. Так, на фоне приема мелоксикама приступы стенокардии возникали в 2,5 раза реже, чем при использовании диклофенака — 14% и 32% случаев соответственно ($p < 0,05$).

Недавно было опубликовано исследование, представляющее анализ частоты язв и МЭ желудка и ДПК, которые возникают на фоне приема различных НПВП. Материалом для этой работы стал архив эндоскопического кабинета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в котором имеются данные о результатах эндоскопического исследования 6341 больного, получавшего НПВП (за 10-летний период). В данной группе было 1177 пациентов, принимавших мелоксикам. Согласно проведенному анализу, частота язв и МЭ при использовании этого препарата была статистически значимо меньше, в сравнении с диклофенаком, кетопрофеном, индометацином и ибупрофеном ($p < 0,05$), и статистически значимо не отличалась от частоты подобных осложнений на фоне приема ацеклофенака, нимесулида, целекоксиба и эторикоксиба [78] (рис. 5).

Ценные данные о безопасности мелоксикама дает анализ т. н. «спонтанных сообщений» о НР, которые поступают от практикующих врачей. Согласно государственной системе регистрации лекарственных осложнений, информация о НР, возникших на фоне приема того или иного лекарства, должна отмечаться в соответствующей медицинской документации, а описание каждого случая НР («Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата») — направляться в Росздравнадзор. Конечно, эта система несовершенна: многие медицинские работники, находящиеся под бременем рутинной работы, игнорируют эту процедуру из-за

недостатка времени или мотивации. Тем не менее, анализ спонтанных сообщений рассматривается как один из важных инструментов изучения частоты и характера НР.

По информации фирмы Boehringer Ingelheim, с 2016 по 2020 гг. (т. е. за 5 последних лет) были зафиксированы 95 сообщений о нежелательных явлениях, которые развились в период лечения оригинальным мелоксикамом. Подавляющее большинство из них были представлены эпизодами повышения артериального давления, НР со стороны ЖКТ и аллергическими реакциями (табл. 3). Шестнадцать из них были расценены как серьезные или угрожающие жизни, однако летальных исходов зафиксировано не было.

Необходимо отметить, что к нежелательным явлениям при использовании мелоксикама были отнесены и сообщения о его неэффективности, передозировке (без серьезных последствий) или неправильном («off-label») назначении. Вероятно, оценивать данные сообщения в качестве лекарственных осложнений не совсем правильно. В частности, совершенно очевидно, что отсутствие улучшения при использовании препарата в большинстве случаев определяется не его фармакологическими свойствами, а клинической ситуацией и особенностями пациента.

За период с 2016 по 2021 гг. было реализовано более 15 млн упаковок оригинального мелоксикама. У нас нет информации о том, какое именно число больных получали этот препарат за последние 5 лет. Однако известно, что большинство пациентов, использующих НПВП, — это лица с ОА и НБС, а также перенесшие травмы. Рутинный курс терапии НПВП при этих заболеваниях составляет 2–4 недели, следовательно, каждый больной обычно использовал 2–3 упаковки препарата. Соответственно, расчетное число пациентов, получавших оригинальный мелоксикам, должно составлять не менее 5 млн. В этом случае 1 «спонтанное сообщение» о нежелательном явлении приходится на 52,6 тыс. пролеченных пациентов — частота, без сомнения, крайне низкая, однозначно подтверждающая хороший профиль безопасности оригинального мелоксикама.

Заключение

Четверть века, прошедшие с 1996 г., — огромный срок для медицинской науки и практики. За это время были открыты многие фундаментальные закономерности патологических процессов, изменилась и совершенствовалась концепция терапии наиболее сложных и социально значимых заболеваний (в частности, аутоиммунных и онкологических болезней), были созданы новые, революционные классы фармакологических средств. Появился, вошел в практику и (с немалыми потерями!) пережил тяжелый кризис новый класс НПВП — высокоселективные ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы).

И за все эти долгие годы мелоксикам несколько не утратил своей актуальности — напротив, сегодня он рассматривается как один из наиболее удачных и сбалансиро-

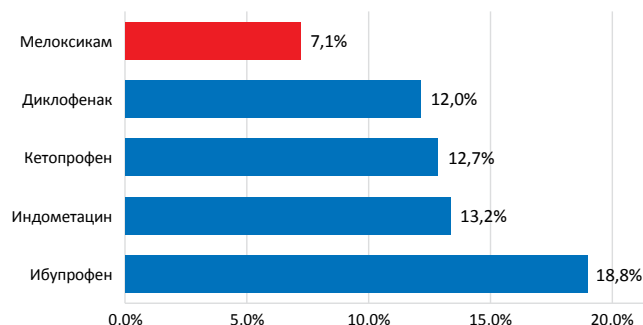


Рис. 5. Выявление язв и множественных (≥ 10) эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки у больных, регулярно получавших мелоксикам ($n=1177$) и другие НПВП (ибупрофен — $n=118$; индометацин — $n=141$; кетопрофен — $n=257$; диклофенак — $n=1543$) [78]

Таблица 3. Нежелательные явления при использовании оригинального мелоксикама (анализ 95 спонтанных сообщений, направленных лечащими врачами в Росздравнадзор в 2016–2021 гг.)

Нежелательные явления	Частота, %
ЖКТ	Гастралгии
	Тошнота и/рвота
	Язва или эрозивный гастрит
Аллергические реакции	Кожные реакции
	Анафилактический шок
	Отек Квинке
	Одышка, асфиксия
	Повышение АД
ССС	Тахикардия
	Неэффективность, передозировки, неправильное назначение
Другие нежелательные явления*	

Примечание: * — по 1–2 случаям: повышение уровня АЛТ/АСТ (аспартатаминотрансферазы), раздражительность, окологлоточный абсцесс, головная боль, боль в месте инъекции, диспноэ, выкидыш, ухудшение самочувствия, кашель, синдром раздраженной кишки

рованных по соотношению эффективности, безопасности и удобства использования представителей группы НПВП [79–84].

Высокий уровень доверия к этому лекарству в нашей стране основывается на колоссальном опыте его применения в реальной клинической практике (им были пролечены миллионы наших сограждан) и, конечно, на однозначно положительных результатах длительной серии отечественных клинических исследований. Разумеется, мелоксикам пытались копировать; появление множества генериков — совершенно естественный процесс, отражающий достоинства оригинального препарата. Но, тем не менее, большинство российских врачей испытывают доверие и уверенно отдают предпочтение именно оригинальному мелоксикаму, появившемуся в нашей стране 25 лет назад под названием Мовалис®.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонова ВА. Мелоксикам (мовалис) — селективный ингибитор ЦОГ-2 в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2000;4:16–21. [Nasonova VA. Meloxicam (movalis) — a selective COX-2 inhibitor in clinical

practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2000;4:16–21 (In Russ.).]

- Насонов ЕЛ, Цветкова ЕС. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: перспективы лечения заболеваний

- человека. *Терапевтический архив*. 1998;5:8-14. [Nasonov EL, Tsvetkova ES. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: prospects for the treatment of human diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 1998;5:8-14 (In Russ.)].
3. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Баринов АН, Барулин АЕ, и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, Alekseeva LI, Barinov AN, Barulin AE, et al. General principles for the treatment of musculoskeletal pain: An interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
 4. Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник. М.;2017:170 с. [Healthcare in Russia. 2019: Statistical digest. Moscow;2017:170 (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>
 5. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП, и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
 6. Pak DJ, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Chronification of pain: Mechanisms, current understanding, and clinical implications. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(2):9. doi: 10.1007/s11916-018-0666-8
 7. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and neuropsychology of pain. *Cureus*. 2017;9(10):e1754. doi: 10.7759/cureus.1754
 8. Davis J, Lee H, Kim J, Advani SM, Peng HL, Banfield E, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open Heart*. 2017;4(1):e000550. doi: 10.1136/openhrt-2016-000550
 9. Rasu RS, Vouthy K, Crowl AN, Stegeman AE, Fikru B, Bawa WA, et al. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(9):921-928. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.9.921
 10. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyère O, Rannou F, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: What does the literature say? *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1
 11. Quick AJ. Sodium salicylate for arthritis. *JAMA*. 1974;230(1):37. doi: 10.1001/jama.1974.03240010021015
 12. Каратеев АЕ, Успенский ЮП, Пахомова ИГ, Насонов ЕЛ. Краткий курс истории НПВП. *Научно-практическая ревматология*. 2012;3:101-111. [Karateev AE, Nasonov EL, Uspenskiy YuP, Pakhomova IG, Nasonov EL, et al. A short course in the history of NSAIDs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;3:101-111 (In Russ.)].
 13. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015;7:31-41. doi: 10.2147/DHPS.S71976.eCollection 2015
 14. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-847. doi: 10.18433/j3vw2f
 15. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):422-432. doi: 10.1016/j.bbailp.2014.09.016
 16. Furst DE. Meloxicam: Selective COX-2 inhibition in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;26(6 Suppl 1):21-27. doi: 10.1016/s0049-0172(97)80049-2
 17. Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM. Meloxicam: A reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(12):2117-2140.
 18. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1996;102:9-21. doi: 10.3109/03009749609097226
 19. Distel M, Mueller C, Bluhmki E, Fries J. Safety of meloxicam: A global analysis of clinical trials. *Br J Rheumatol*. 1996;35(Suppl 1):68-77. doi: 10.1093/rheumatology/35.suppl_1.68
 20. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, Bégaud B, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998;37(9):937-945. doi: 10.1093/rheumatology/37.9.937
 21. Dequerker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baume-lou E, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxi-cam: results of the Safety and Efficacy Large Scale Evaluation of COX inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37:946-951. doi: 10.1093/rheumatology/37.9.946
 22. Degner F, Sigmund R, Zeidler H. Efficacy and tolerability of meloxicam in an observational, controlled cohort study in patients with rheumatic disease. *Clin Ther*. 2000;22(4):400-410.
 23. Zeidler H, Kaltwasser J, Leonard J, Kohlmann T, Sigmund R, Degner F, et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice. Postmarketing observational cohort study of 13.307 patients in Germany. *J Clin Rheumatol*. 2002;8:305-315.
 24. Layton D, Heeley E, Hughes K, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(5):622-631.
 25. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999;107:48-54.
 26. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, Caldwell J, Hall D, Roszko P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2000;160:2947-2954.
 27. Furst D, Kolba K, Fleischmann R, Silverfield J, Greenwald M, Roth S, et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: A 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol*. 2002;29(3):436-446.
 28. Dougados M, Gueguen A, Nakache J, Velicitat P, Veys EM, Zeidler H, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(3):235-244.
 29. Dreiser R, Le Parc J, Vélicitat P, Lléu P. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res*. 2001;50(Suppl 1):17-23.
 30. Akarsu T, Karaman S, Akercan F, Kazandi M, Yucebilgin MS, Firat V. Preemptive meloxicam for postoperative pain relief after abdominal hysterectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31(2):133-136.
 31. Weber EW, Slappendel R, Durieux ME, Dirksen R, van der Heide H, Spruit M. COX 2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of indomethacin and meloxicam. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(12):963-966.
 32. Yang M, Wang HT, Zhao M, Meng WB, Ou JQ, He JH, et al. Network meta-analysis comparing relatively selective COX-2 inhibitors versus coxibs for the prevention of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592
 33. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: A systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9

34. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: Nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857
35. Schink T, Kollhorst B, Varas-Lorenzo C, Arfè A, Herings R, Lucchi S, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362
36. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A, Castellsague J, Garbe E, Herings R, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746
37. Boehringer Ingelheim: официальный сайт [Boehringer Ingelheim: Official Website]. URL: www.boehringer-ingelheim.ru
38. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Мелоксикам в России: 20 лет вместе. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):149-158. [Karateev AE, Nasonov EL. Meloxicam in Russia: 20 years together. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(12):149-158 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20168812149-158
39. Цветкова ЕС. Мовалис при остеоартрозе (данные российского исследования). *Терапевтический архив*. 1999;71(11):48-50. [Tsvetkova ES. Movalis in osteoarthritis (data from the Russian study). *Terapevticheskii arkhiv*. 1999;71(11):48-50 (In Russ.)].
40. Цветкова ЕС. Оценка эффективности новой схемы применения мовалиса при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные многоцентрового российского исследования). *Научно-практическая ревматология*. 2005;2:29-32. [Tsvetkova ES. Evaluation of the effectiveness of a new scheme for the use of movalis in osteoarthritis and rheumatoid arthritis (data from a multicenter Russian study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;2:29-32 (In Russ.)].
41. Цветкова ЕС, Иониченок НГ, Карусинов ПС, Олюнин ЮА, Пушкова ОВ, Смирнов АВ, и др. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2007;1:69-74. [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Karusinov PS, Olyunin YuA, Pushkova OV, Smirnov AV, et al. Clinical and instrumental assessment of the effect of pharmacotherapy on the course of osteoarthritis of the knee joints. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;1:69-74 (In Russ.)].
42. Коган КМ, Золотарева ГД, Шмидт ЕИ. Опыт применения мовалиса у больных остеоартритом в клиниках Москвы. *Терапевтический архив*. 1999;11(71):52-54. [Kogan KM, Zolotareva GD, Schmidt EI. Experience of using movalis in patients with osteoarthritis in Moscow clinics. *Terapevticheskii arkhiv*. 1999;11(71):52-54 (In Russ.)].
43. Якушин СС, Филоненко СП, Косов ИН, Сорокина ОС. Оценка эффективности и переносимости мовалиса у больных остеоартрозом. *Клиническая медицина*. 1999;6(77):47-49. [Yakushin SS, Filonenko SP, Kosov IN, Sorokina OS. Evaluation of the effectiveness and tolerability of movalis in patients with osteoarthritis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1999;6(77):47-49 (In Russ.)].
44. Лыткина КА, Цурко ВВ, Воробьев ПА. Влияние короткого курса терапии мовалисом на качество жизни больных с остеоартрозом. *Современная ревматология*. 2008;2:67-68. [Lytkina KA, Tsurko VV, Vorobyev PA. Influence of a short course of movalis therapy on the quality of life of patients with osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2008;2:67-68 (In Russ.)].
45. Замятина ЕА, Багирова ГГ. Применение мелоксикама (Мовалис) и ацеклофенака (аэртала) у лиц пожилого возраста с остеоартрозом. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион*. 2012;1(21):40-46. [Zamyatina EA, Bagirova GG. The use of meloxicam (Movalis) and aceclofenac (aertal) in elderly patients with osteoarthritis. *Izvestia vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzsky region*. 2012;1(21):40-46 (In Russ.)].
46. Шмидт ЕИ, Белозерова ИВ, Билинская МА, Дмитриева МЕ. Клиническое исследование: парентеральное 6-ти дневное применение мелоксикама у больных ревматоидным артритом. *Consilium medicum*. 2005;8(7):650-653. [Schmidt EI, Belozeroва IV, Bilinskaya MA, Dmitrieva ME. Clinical study: par-enteral 6-day use of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis. *Consilium medicum*. 2005;8(7):650-653 (In Russ.)].
47. Антипова ОВ, Злобина ТИ, Тупицина ГВ, Янышева АВ. Мовалис в лечении серонегативных спондилоартритов по данным иркутского ревматологического центра. *Сибирский медицинский журнал*. 2001;2(25):65-67. [Antipova OV, Zlobina TI, Tupitsina GV, Yanyшева AV. Movalis in the treatment of seronegative spondyloarthritis according to the Irkutsk Rheumatology Center. *Siberian Medical Journal*. 2001;2(25):65-67 (In Russ.)].
48. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Онущенко ИА. Опыт применения мелоксикама у больных анкилозирующим спондилоартритом. *Клиническая медицина*. 2001;5:53-55. [Mazurov VI, Belyaeva IB, Onushchenko IA. Experience of the use of meloxicam in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2001;5:53-55 (In Russ.)].
49. Громова МА, Цурко ВВ, Кисляк ОА, Малышева НВ. Оценка 12-недельной уратснижающей терапии аллопурином в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом Мелоксикам у больных с подагрой. *Терапевтический архив*. 2020;92(6):60-68. [Gromova MA, Tsurko VV, Kislyak OA, Malysheva NV. Evaluation of 12-week urate-lowering therapy with allopurinol in combination with the nonsteroidal anti-inflammatory drug Meloxicam in patients with gout. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(6):60-68 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000704
50. Шостак НА, Аксенова АВ, Шеметов ДА, Аринина ЕЕ. Опыт применения мовалиса при синдроме болей в нижней части спины (LBP). *Терапевтический архив*. 1999;71(11):50-52. [Shostak NA, Aksenova AV, Shemetov DA, Arinina EE. Experience with the use of movalis in lower back pain syndrome (LBP). *Terapevticheskii arkhiv*. 1999;71(11):50-52 (In Russ.)].
51. Шостак НА, Шеметов ДА. Эффективность и переносимость мелоксикама (мовалис) при синдроме болей в нижней части спины в сравнении с диклофенаком. *Научно-практическая ревматология*. 2001;1:63-67. [Shostak NA, Shemetov DA. Efficacy and tolerability of meloxicam (movalis) for lower back pain syndrome compared to diclofenac. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;1:63-67 (In Russ.)].
52. Одинак ММ, Емелин АЮ. Применение мовалис в лечении дорсопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(12):29-32. [Odinak MM, Emelin AYU. The use of movalis in the treatment of dorsopathies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2004;104(12):29-32 (In Russ.)].
53. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Торопцова НВ, Никитинская ОА. Оценка эффективности «ступенчатой» терапии мовалисом у больных с синдромом боли в нижней части спины, сочетающейся с остеоартрозом и остеопорозом. *Научно-практическая ревматология*. 2005;6:53-56. [Aleksееva LI, Kashevarova NG, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA. Evaluation of the effectiveness of "step" therapy with movalis in patients with lower back pain syndrome, combined with osteoarthritis and osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;6:53-56 (In Russ.)].
54. Филатова ЕГ, Истомина ОИ, Кондриков АВ. Эффективность мовалис при лечении острых болей в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;7:33-37. [Filatova EG, Istomina OI, Kondrikov AV. The effectiveness of movalis in the treatment of acute pain in the lower back. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2005;7:33-37 (In Russ.)].
55. Герасимова ОН, Парфенов ВА. Клинический опыт применения мелоксикама (Мовалис) при неспецифической

- боли в спине и радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2:68-72. [Gerasimova ON, Parfenov VA. Clinical experience of the use of meloxicam (Movalis) in non-specific back pain and radiculopathy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;2:68-72 (In Russ.)].
56. Алексеев ВВ. Мелоксикам (Мовалис) в неврологии: боли в спине. *Фарматека*. 2012;6:80-84. [Aleksseev VV. Meloxicam (Movalis) in neurology: Back pain. *Farmateka = Pharmateca*. 2012;6:80-84 (In Russ.)].
 57. Гузева ВИ, Гайгала ЛМ, Разумовский МА. Мовалис в лечении острых дорсопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;5:58-59. [Guzeva VI, Gaigalas LM, Razumovsky MA. Movalis in the treatment of acute dorsopathies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2004;5:58-59 (In Russ.)].
 58. Меркушкина ИВ. Оценка эффективности лечения больных с вертеброгенными радикулопатиями. *Consilium medicum*. 2010;2:101-104. [Merkushkina IV. Evaluation of the effectiveness of treatment of patients with vertebrogenic radiculopathies. *Consilium medicum*. 2010;2:101-104 (In Russ.)].
 59. Акарачкова ЕС, Зайцева ИА, Стряпунина НН, Карелина АА, Леонова НБ, Волкова ЕВ, и др. Комплексный подход к лечению и профилактики боли в спине: Результаты 6-месячного исследования. *Медицинский совет*. 2012;8:72-81. [Akarachkova ES, Zaitseva IA, Stryapunina NN, Karelina AA, Leonova NB, Volkova EV, et al. A comprehensive approach to the treatment and prevention of back pain: The results of a 6-month study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2012;8:72-81 (In Russ.)].
 60. Андреев ВВ, Баранцевич ЕР. Лечение острых и хронических болевых синдромов при пояснично-крестцовой радикулопатии. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;24:42-49. [Andreev VV, Barantsevich ER. Treatment of acute and chronic pain syndromes in lumbosacral radiculopathy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018;24:42-49. (In Russ.)].
 61. Герасимова ОН, Парфенов ВА, Калимеева ЕЮ. Лечение пациентов с острой и подострой дорсалгией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):36-41. [Gerasimova ON, Parfenov VA, Kalimeeva EYu. Treatment of patients with acute and subacute dorsalgia. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):36-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-36-41
 62. Каратеев АЕ, Лила АМ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Амирджанова ВН. Эффективность мелоксикама при острой боли в спине: данные наблюдательного не интервенционного многоцентрового исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):24-30. [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, Filatova ES, Amirdzhanova VN. Efficacy of meloxicam in acute back pain: data from an observational, non-interventional, multicenter study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(6):24-30 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20181186124
 63. Широков ВА, Потатурко АВ, Захаров ЯЮ. Безопасность и эффективность введения мовалиса в триггерные зоны при люмбаго-шалгическом синдроме. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;9:41-44. [Shirokov VA, Potaturko AV, Zakharov YaYu. Safety and effectiveness of the introduction of movalis into the trigger zones in lumboshalgic syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008;9:41-44 (In Russ.)].
 64. Батышева ТТ, Костенко ЕВ, Рыльский АВ, Бойко АН. Мовалис в лечении болевого плечевого синдрома у пациентов, перенесших инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;12:60-61. [Batyshcheva TT, Kostenko EV, Rylsky AV, Boyko AN. Movalis in the treatment of painful shoulder syndrome in patients who have suffered a stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2004;12:60-61 (In Russ.)].
 65. Власкин СИ. Ступенчатая терапия мовалисом пациентов с кокцигодинией. *Фарматека*. 2011;9:71-74. [Vlaskin SI. Step therapy with movalis in patients with coccygodynia. *Farmateka = Pharmateca*. 2011;9:71-74 (In Russ.)].
 66. Загородний НВ, Захарян НГ, Пантелеева АС, Майсигов МН, Карпович НИ. Применение Мовалиса в оперативной ортопедии. *Фарматека*. 2008;16:1-4. [Zagorodny NV, Zakharyan NG, Panteleeva AS, Maisigov MN, Karpovich NI. The use of Movalis in operative orthopedics. *Farmateka = Pharmateca*. 2008;16:1-4 (In Russ.)].
 67. Логвиненко ВВ, Шень НП, Колосов ДЮ, Моисеева ИМ, Писанко ЮБ. Выбор НПВС как компонента мультимодального обезболивания у пациентов с эндопротезированием тазобедренного сустава. *Медицинская наука и образование Урала*. 2012;1:63-66. [Logvinenko VV, Shen NP, Kolosov DYU, Moiseeva IM, Pisanko YuB. The choice of NSAIDs as a component of multimodal analgesia in patients with hip replacement. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2012;1:63-66 (In Russ.)].
 68. Акарачкова ЕС, Захарова ИА. Оценка эффективности мовалиса (ректальные свечи) при болевом синдроме в малом тазу у женщин в амбулаторной гинекологической практике. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009;3:78-82. [Akarachkova ES, Zakharova IA. Evaluation of the effectiveness of movalis (rectal candles) in pelvic pain in women in outpatient gynecological practice. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2009;3:78-82 (In Russ.)].
 69. Лебедев ВА, Буданов ПВ, Пашков ВМ. Современные подходы к лечению первичной дисменореи. *Трудный пациент*. 2008;1:30-36. [Lebedev VA, Budanov PV, Pashkov VM. Modern approaches to the treatment of primary dysmenorrhea. *Trudnyi patsient = Difficult Patient*. 2008;1:30-36 (In Russ.)].
 70. Такченко ЕВ. Применение свечей Мовалис в амбулаторной практике врача-уролога. *Врач*. 2010;1:65-67. [Takchenko EV. The use of Movalis candles in the outpatient practice of a urologist. *Vrach = Doctor*. 2010;1:65-67 (In Russ.)].
 71. Фирсов СА, Лепилов АС, Матвеев РП, Савинкин ВС. Периперационное обезболивание: делать или нет? *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2018;2:36-40. [Firsov SA, Lepilov AS, Matveev RP, Savinkin VS. Perioperative analgesia: to do or not? *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2018;2:36-40 (In Russ.)]. doi: 10.32414/0869-8678-2018-2-36-40
 72. Каратеев АЕ, Лила АМ, Загородний НВ, Погожева ЕЮ. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):21-28. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodny NV, Pogozheva EYu. Lesion of periarticular soft tissues in real clinical practice: the frequency, nature, and effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(12):21-28 (In Russ.)]. doi: 10.2644/2/00403660.2019.12.000377
 73. Каратеев АЕ, Лила АМ, Загородний НВ, Амирджанова ВН, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, и др. Острая боль в раннем периоде после травм в амбулаторной практике: возможность медикаментозного контроля. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования РАПТОР (Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов). *Терапевтический архив*. 2020;92(5):69-77. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodny NV, Amirdzhanova VN, Pogozheva EYu, Filatova ES, et al. Acute pain in the early period after injuries in outpatient practice: the possibility of drug control. Results of the RAPTOR multicenter observational study (Rational Analgesia After Injuries: Evaluation of Results). *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):69-77 (In Russ.)]. doi: 10.2644/2/00403660.2020.05.000678
 74. Жолобова ЕС, Гешева ЗВ, Конопелько ОЮ, Сергеева ТН. Безопасность использования мелоксикама (Мовалис) в сравнении с некоторыми противовоспалительными

- препаратами в лечении ювенильных артритов. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;12:42-47. [Zholobova ES, Gesheva ZV, Konopelko OYu, Sergeeva TN. Safety of the use of meloxicam (Movalis) in comparison with some anti-inflammatory drugs in the treatment of juvenile arthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2012;12:42-47 (In Russ.)].
75. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Львовская ВА. Эффективность мелоксикама (Мовалис) при ревматических заболеваниях. *Фарматека*. 2008;5:28-34. [Belyaeva IB, Mazurov VI, Lvovskaya VA. Efficiency of meloxicam (Movalis) for rheumatic diseases. *Farmateka = Pharmateca*. 2008;5:28-34 (In Russ.)].
 76. Каратеев АЕ. Гастродуоденальные осложнения на фоне приема мелоксикама в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2006;1:28-33. [Karateev AE. Gastroduodenal complications on the background of meloxicam administration in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;1:28-33 (In Russ.)].
 77. Каратеев АЕ. Критерии выбора нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в реальной клинической практике: мнение практикующих врачей. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;1:55-60. [Karateev AE. Criteria for the selection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in real clinical practice: the opinion of practitioners. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2015;1:55-60 (In Russ.)].
 78. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Амирджанова ВН. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных НПВП. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):40-45. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, Amirdzhanova VN. Endoscopic picture of the upper gastrointestinal tract against the background of taking various NSAIDs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2018;27(4):40-45 (In Russ.)].
 79. Балабанова РМ, Егорова ОН. Мелоксикам – препарат выбора при лечении остеоартроза. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(7):492-494. [Balabanova RM, Egorova ON. Meloxicam-the drug of choice in the treatment of osteoarthritis. *Russian Medical Journal*. 2009;17(7):492-494 (In Russ.)].
 80. Чичасова НВ. Общемедицинские аспекты применения мелоксикама (мовалис) в клинической практике: эффективность и безопасность. *Современная ревматология*. 2012;4:76-85. [Chichasova NV. General medical aspects of the use of meloxicam (movalis) in clinical practice: Effectiveness and safety. *Modern Rheumatology Journal*. 2012;4:76-85 (In Russ.)].
 81. Алексеев ВВ, Алексеев АВ. Клиническая эффективность и безопасность препарата мовалис при терапии боли в нижней части спины. *Consilium medicum*. 2014;16(2):57-62. [Alekseev VV, Alekseev AV. Clinical efficacy and safety of the drug movalis in the treatment of lower back pain. *Consilium medicum*. 2014;16(2):57-62 (In Russ.)].
 82. Цветкова ЕС, Белоусов ДЮ, Афанасьева ЕВ. Фармакоэкономический анализ применения препарат мовалис у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом. *Качественная клиническая практика*. 2015;1:66-76. [Tsvetkova ES, Belousov DYU, Afanasyeva EV. Pharmacoeconomical analysis of the use of the drug movalis in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2015;1:66-76 (In Russ.)].
 83. Шостак НА, Клименко АА. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;17:26-32. [Shostak NA, Klimenko AA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in modern clinical practice. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2014;17:26-32 (In Russ.)].
 84. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Саранцева ЛЕ. Выбор анальгетической терапии у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: фокус на двойной противовоспалительный эффект и безопасность препарата мелоксикам. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(6):22-29. [Mazurov VI, Belyaeva IB, Sarantseva LE. Choice of analgesic therapy in comorbid patients with rheumatic diseases: focus on the dual anti-inflammatory effect and safety of the drug meloxicam. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2020;16(6):22-29 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-6-22-28

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

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

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

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

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

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

Энтезопатии при спондилоартритах

Д.И. Абдулганиева^{1,2}, Э.Р. Кириллова^{1,2}, И.Ф. Файрушина^{1,2}, Г.Р. Гайнуллина^{1,3},
Р.З. Абдракипов², Р.Г. Мухина³, Э.И. Мухаметшина⁴

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49
²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» 420064, Российская Федерация, Казань, Оренбургский тракт, 138
³ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани 420103, Российская Федерация, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54
⁴ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» 420043, Российская Федерация, Казань, ул. Чехова, 1а

¹Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49
²Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan 420064, Russian Federation, Kazan, Orenburgskii tract, 138
³Kazan City Clinical Hospital N 7 420103, Russian Federation, Kazan, Marshala Chuykova str., 54
⁴Kazan Federal University 420043, Russian Federation, Kazan, Chekhova str., 1A

Контакты: Кириллова Элина Ринадовна, elinarin@mail.ru

Contacts: Elina Kirillova, elinarin@mail.ru

Поступила 12.02.2020
Принята 24.05.2021

В статье представлены современные данные об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и терапии энтезопатий. Подробно рассмотрены подходы к объективизации оценки данной патологии, приведены современные клинические и ультразвуковые индексы. Также показаны особенности энтезопатий при заболеваниях, входящих в группу спондилоартритов.

Ключевые слова: энтезит, энтезопатия, спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, синовиально-энтезальный комплекс, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Абдулганиева ДИ, Кириллова ЭР, Файрушина ИФ, Гайнуллина ГР, Абдракипов РЗ, Мухина РГ, Мухаметшина ЭИ. Энтезопатии при спондилоартритах. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):316–325.

ENTHESOPATHY IN SPONDYLOARTHRITIS: THE LITERATURE REVIEW

Diana I. Abdulganieva^{1,2}, Elina R. Kirillova^{1,2}, Irina F. Fairushina^{1,2}, Gulia R. Gaynullina^{1,3}, Rifkat Z. Abdrakipov², Ravia G. Mukhina³, Emma I. Mukhametshina⁴

The article presents data on epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapy of enthesopathy in spondyloarthritis. The approaches to assessment of this pathology are examined and detailed, modern clinical and ultrasound indices are given. The features of enthesopathy in diseases that included in the group of spondyloarthritides are described.

Keywords: enthesitis, enthesopathy, spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, synovial-enthelial complex, ultrasound

For citation: Abdulganieva DI, Kirillova ER, Fairushina IF, Gaynullina GR, Abdrakipov RZ, Mukhina RG, Mukhametshina EI. Enthesopathy in spondyloarthritis: the literature review. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):316–325 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-316-325

Введение

Энтезопатия — общий термин, описывающий патологию энтезиса любого генеза и включающий как воспалительные, так и дегенеративные изменения, в то время как использование понятия «энтезит» подчеркивает воспалительное поражение места прикрепления сухожилия к кости. Энтезиты встречаются при многих заболеваниях суставов, но наиболее значимы они при спондилоартритах (СПА).

Спондилоартриты — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, инструментальными и генетическими особенностями. К ним относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), спондилоартриты, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), реактивный артрит (РеА), а также недифференцированный СПА [1, 2].

Точных данных о распространенности энтезита при различных вариантах СПА нет. Клинически манифестный энтезит наблюдается в 40% случаев при АС и у 35–79% пациентов с ПсА [3–6]. Распространенность энтезита при нерентгенологическом аксиальном СПА выше, чем при АС [7]. Эпидемиологические исследования, посвященные периартикулярной патологии при ВЗК, проводились редко.

Судя по их результатам, частота энтезитов при данной патологии составляет 1,5–5,4%, и у этих больных они встречаются реже, чем периферический артрит или аксиальный СПА. Наличие у пациента псориаза, по-видимому, повышает вероятность развития энтезита [8]. Распространенность энтезитов, по данным разных исследований, значительно различается и зависит от географической области. Так, эпидемиологические исследования, проведенные в Турции, показали частое возникновение энтезита у больных ВЗК (20–54%), в то время как в других когортах европейских пациентов его частота составляла около 1% [9]. Это расхождение может быть связано с различными критериями оценки энтезита. При РеА энтезит наблюдается в 33–58% случаев и может быть единственным клиническим проявлением РеА, связанного с перенесенной кишечной инфекцией [10].

Впервые термин «энтезит» был введен G. LaCava в 1959 г. для описания процесса, возникающего в энтезисе после механической травмы. В 1971 г. J. Ball обнаружил, что эта патология характерна для АС. В 1980-х гг. было показано, что энтезит является типичным проявлением всех видов СПА [11]. Термин широко используется с 1991 г., когда Европейская группа по изучению СПА определила энтезит как отличительную особенность СПА [12]. С этого времени энтезит стал считаться неотъемлемой

частью клинической картины СпА и обязательным параметром для диагностики и мониторинга различных СпА. В 2009 г. энтезит также был включен в классификационные критерии ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society, Международное общество по изучению спондилоартритов) [13].

Строение энтезиса

Энтезис представляет собой зону фиброзной или фиброзно-хрящевой ткани, расположенной в области прикрепления сухожилия, связки и суставной капсулы к кости. Основная функция его заключается в передаче силы, генерируемой мышцей [14]. Фиброзный энтезис локализуется в местах прикрепления сухожилия к надкостнице либо непосредственно к самой кости, обычно по широкой поверхности диафиза. Фиброзные энтезисы наблюдаются в местах прикрепления мышц с короткими сухожилиями, где мышечная сила передается через большую область (например, большая ягодичная мышца в месте прикрепления к задней поверхности бедра). Фиброзно-хрящевые энтезисы локализуются в области прикрепления сухожилия к апофизу или эпифизу кости, где отсутствует надкостница. В месте прикрепления сухожилия к кости можно выделить 4 зоны: плотная соединительная ткань, некальцинированный фиброзный хрящ, кальцинированный фиброзный хрящ и, наконец, сама кость [14]. Это зональное строение, наиболее типичное для места прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости, снижает концентрацию напряжения и риск повреждения. Некоторые мышцы (например, дельтовидная) прикрепляются к кости без формирования сухожилия или отдельных перфорирующих мышечных волокон.

Энтезит традиционно считался патологией только области прикрепления сухожилия к прилежащей кости, однако современные визуализационные методы диагностики, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ), позволили определить энтезит как процесс, распространяющийся также и на окружающие структуры.

Так М. Benjamin и соавт. предложили концепцию «энтезиального органа», которая охватывает весь массив анатомических структур, поддерживающих рассеяние напряжения в энтезисе. Помимо сухожилия, в состав энтезиса входят соседние сухожильные и костные фиброзно-хрящевые ткани, а также сумки, жировые подушки и синовиальная оболочка.

Энтезиальный орган может быть суставным или внесуставным; при обоих видах наблюдаются сесамовидный и/или периостальный хрящ или фиброзный хрящ рядом с синовиальной полостью. Энтезис считается суставным, если он расположен в месте соединения сухожилия с суставной капсулой (разгибатели пальцев). Внесуставной энтезиальный орган имеет подсухожильную сумку, расположенную между сухожилием мышцы и костью (например, подсухожильная сумка двуглавой мышцы плеча и собственной связки надколенника). Классическим примером внесуставного энтезиального органа является место прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости.

Приведенные данные позволяют рассматривать энтезис как «энтезиальный орган», включающий не только само место прикрепления, но и фиброзный хрящ, синовиальную сумку, подкожную жировую клетчатку,

прилежащую губчатую кость и глубокую фасцию [15, 16]. Концепция энтезиального органа использовалась для объяснения патологических изменений, возникающих рядом с энтезисами (подсухожильный бурсит, периостит и синовит) [17].

Концепция «энтезиального органа» была расширена до концепции синовиально-энтезиального комплекса (СЭК) [18, 19], которая предполагает тесную связь между синовиальной оболочкой и бессосудистым энтезисом. В связи с локализацией энтезиса в месте соприкосновения твердых и мягких тканей он представляет собой участок концентрации биомеханического стресса, оказывающего влияние не только на область самого энтезиса, но также и на соседние ткани [15, 16].

Патогенез

Энтезисы и механический стресс

В отличие от других скелетных структур, энтезис является участком повторяющегося биомеханического стресса. Выраженный биомеханический стресс в энтезисе запускает воспалительный каскад с продукцией цитокинов моноцитами и лимфоцитами, инфильтрирующими прилежащую костную ткань, что приводит к развитию воспаления синовиальной оболочки, прилежащей к энтезису [16].

Первоначальная концепция заключалась в наличии связи между энтезитом и синовитом вследствие высвобождения провоспалительных цитокинов в энтезисе, которые также могут вызвать развитие вторичного синовита [20]. Иммунопатогенетическая взаимосвязь между синовиальной оболочкой и энтезисом сложна. М. Benjamin и D. McGonagle изучили взаимосвязь между энтезисом и прилежащей синовиальной оболочкой или жировой тканью, что позволило ввести термин СЭК. Авторы также обращают внимание на провоспалительный потенциал тканей, окружающих энтезис и связанных с ними функционально (с точки зрения рассеивания механического напряжения), играющих важную роль в патогенезе энтезита [21]. Жировая ткань локализуется на поверхности сухожилия в эпитедоне, между пучками сухожилия, в углу между энтезисом и прилежащей костью (например, жировая ткань сухожилия четырехглавой мышцы бедра), в области сухожилия (тело Гоффа) и в синовиальной сумке (треугольник Кагера, являющийся составной частью синовиальной сумки ахиллова сухожилия, дополнительно выстланный синовиальной оболочкой) [18, 22].

Жировая ткань проявляет эндокринную и паракринную активность и высвобождает факторы роста и провоспалительные цитокины. Она обильно васкуляризирована: кровеносные сосуды, появляющиеся в сухожилиях в ходе воспалительных и воспалительно-регенераторных процессов, могут происходить из жировой ткани, прилежащей непосредственно к сухожилию. Источником подобных сосудов также может быть костный мозг [18]. Сосудистой инвазии способствует отсутствие надкостницы в энтезисе, что позволяет стволовым клеткам костного мозга получить прямой доступ к мягким тканям энтезиса. В фиброзно-хрящевом энтезисе дегенерация фиброзного хряща или частичная его потеря создает благоприятные условия для сосудистой инвазии капилляров из костного мозга [18].

Кровеносные сосуды, пролиферирующие в пределах сухожилия или связки, могут не только участвовать

в репаративных процессах, но и приводить к хронизации воспаления и, как следствие, к разнообразным повреждениям. У пациента с клиническими проявлениями энтезита современные методы визуализации не позволяют определить, что было первично: микроповреждение (например, вызванное энтезофитом) или воспаление жировой ткани [23].

Микро- или частичные повреждения энтезиса активируют врожденную иммунную систему и стимулируют быстрое развитие бурсита. Развитие теносиновита может быть связано с микротравматизацией сухожилия в той зоне, где оно огибает кость («функциональный энтезис»), например, сухожилие задней большеберцовой мышцы, огибающее медиальную лодыжку.

Обоснование теории динамического ответа на биомеханический стресс в энтезисе было получено на животных. В эксперименте инъекция ботулотоксина А задерживала развитие фиброзно-хрящевой ткани. Данный эффект позволяет предположить, что развитие энтезиса чувствительно к механическим факторам окружающей среды [24]. На мышинной модели со сверхэкспрессией фактора некроза опухоли (ФНО) выраженность энтезита уменьшалась, когда задние ноги мышей были лишены веса при подвесе хвоста [25], что, по мнению авторов, доказывает участие механорецепторов в стимуляции выработки медиаторов воспаления.

В ответ на биомеханический стресс прилежащая кость реагирует образованием энтезофитов, которые могут быть обнаружены как инструментальными методами, так и при морфологическом исследовании. На ранних стадиях заболевания наблюдается разрушение поверхностного фиброзного хряща с его васкуляризацией и инфильтрацией воспалительными клетками, преимущественно макрофагами [26].

Это приводит к появлению кровеносных сосудов в местах наиболее близкого расположения синовиальной оболочки, субхондральной кости и костного мозга. В ранних экспериментах с использованием меченого фосфора J. Ball идентифицировал капилляроподобные сосуды из костного мозга. В более поздних исследованиях описано наличие сосудистых каналов, проникающих через кортикальную кость коленных суставов мышей, прилегающую к крестообразным связкам, с повреждением субхондральной кости и образованием микрокист. В эксперименте на крысах при адьювантном артрите сосудистые каналы являлись местом проникновения воспалительных цитокинов с последующей активацией остеокластов [27].

Вопрос о том, является ли энтезис местом возникновения первичного воспалительного процесса, остается предметом споров. Так, D. McGonagle и соавт. показали, что при ПсА энтезис является первичным очагом воспаления с последующим переходом воспалительного процесса на синовиальную оболочку в рамках СЭК [28]. В исследованиях на ФНО-трансгенных мышах, у которых энтезис был основной зоной воспаления, показано, что оно начиналось именно в энтезисе [25]. Однако в ряде сообщений эти данные не подтверждаются [29, 30]. В работе, посвященной изучению хвостового спондилита и периферического артрита у HLA-B27/hβ2m-трансгенных мышей, при морфологическом исследовании отмечалось преобладание деструктивного синовита с инфильтрацией нейтрофилами и многоядерными гигантскими клетками, а не энтезита или остеоита [30]. У пациентов со СпА синовит и изменения

субхондрального костного мозга крестцово-подвздошных суставов преобладали над энтезитом данной области [31]. В последующих исследованиях было показано, что у больных СпА с ранним нелеченным артритом коленного и голеностопного суставов синовиты выявлялись чаще, чем при ревматоидном артрите, в то время как различий в распространенности энтезита не наблюдалось [29].

Роль HLA-B27

Известно, что предрасположенность к АС в значительной степени определяется генетически. М. Нароон и соавт. обнаружили положительную связь В*27:05:02 с энтезитом, дактилитом и симметричным сакроилиитом у пациентов с ПсА, тогда как гаплотипы В*44 были связаны с низкой частотой развития энтезита, дактилита и анкилоза суставов [32]. HLA-B27 значительно чаще встречался у пациентов с сакроилиитом, спондилитом, энтезитом, периферическим артритом, узловой эритемой, передним увеитом и язвами полости рта у пациентов с ВЗК, при этом частота HLA-B27 у пациентов с болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) не различалась [33]. Наконец, исследователи недавно сфокусировались на генах вне области главного комплекса гистосовместимости (МНС), таких как ERAP1 и ERAP2, кодирующих аминопептидазы, участвующие в презентации молекулы МНС класса I [34].

Роль экзогенных бактерий

Обнаружение бактерий в синовиальной жидкости пораженных суставов, а также нарушение состава кишечной микрофлоры без прямого воздействия патогенных микроорганизмов характерно для некоторых СпА, и давно признано, что микробные агенты могут приводить к активации иммунной системы [35]. При АС обнаружены субклиническое воспаление кишечника и повышенная желудочно-кишечная проницаемость [36, 37]. В эксперименте у HLA-B27-трансгенных мышей, выращенных в асептической среде, воспаление кишечника и поражение суставов не развивалось, однако заболевание манифестировало в присутствии *Bacteroides*, что подтверждает роль кишечной микрофлоры в патогенезе СпА [38]. В некоторых исследованиях предпринимались попытки выявления семейств бактерий, специфичных для АС, однако избыточный рост определенных бактерий не был обнаружен. Это позволило высказать предположение о сочетании эффекта действия микробных адьювантов и механических факторов в развитии аутоиммунитета, особенно у генетически предрасположенных лиц [16].

Была обнаружена связь между наличием рАНСА и поражением энтезисов у пациентов с ВЗК. Было высказано предположение, что атипичные рАНСА перекрестно реагируют с внутрикишечными бактериями и антигенами, стимулирующими воспалительный процесс [39].

Аутоиммунитет против белков фиброзного хряща и версикана

Согласно ряду исследований, выработка антител против белков фиброзного хряща, включая агрекан, может лежать в основе развития энтезита и спондилита [40]. Возникновение СпА после иммунизации мышей BALB/c глобулярным доменом G1 версикана

позволяет предположить, что аутоиммунитет против версикана также может играть роль в развитии энтезита [41]. Воспалительный процесс характеризуется инфильтрацией мононуклеарными клетками энтезисов в местах прикрепления к позвонкам, как это наблюдается при АС, и сопровождается прогрессирующим неоваскулогенезом с развитием деструктивного дисцита.

Роль костных морфогенов

У самцов мышей DBA/1 в стесненных условиях развивался опосредованный BMP-7 артрит в задних лапах, ассоциированный с энтезитом и формированием новой кости [42]. В этом эксперименте артрит чаще развивался у мышей, которых содержали вместе в тесных клетках; при перемещении мышей в более крупные клетки заболеваемость снижалась [43]. Это наблюдение указывает на роль факторов окружающей среды в развитии артрита при наличии генетической предрасположенности к энтезиту. В то же время иммуногистохимические исследования при СпА показывают повышенную синовиальную экспрессию BMP-2 и BMP-6, которая активируется провоспалительными цитокинами (интерлейкином (ИЛ) 1, ФНО), что позволяет говорить об участии этих факторов в развитии хронического артрита и анкилоза суставов [42].

Роль провоспалительных цитокинов

ИЛ-23 рассматривается как ключевой компонент, участвующий в развитии воспаления и ремоделирования кости при СпА. Изменение восприимчивости при АС связано с существованием однонуклеотидных полиморфизмов в рецепторе ИЛ-23, что продемонстрировано в геномных исследованиях, а уровень сывороточной субъединицы ИЛ-12/23 p40 значительно выше у пациентов с ПсА по сравнению с контрольной группой [44]. Слизистая оболочка кишечника является основным местом продукции ИЛ-23 при СпА. Этот цитокин может индуцировать развитие СпА, воздействуя на изолированную популяцию CD3⁺CD4⁺CD8⁻-энтезиальных резидентных лимфоцитов, что приводит к повышенной экспрессии ФНО и ИЛ-6

в энтезисе. Было показано, что при сверхэкспрессии ИЛ-23 у мышей развивался энтезит с распространением воспаления на синовиальную оболочку прилежащего сустава [45]. Также была показана связь энтезита с развитием эрозий прилежащей кости. ИЛ-23 стимулировал развитие воспаления, повышая уровень ИЛ-17 и ФНО, тогда как формирование энтезофита было связано с гиперпродукцией ИЛ-22 [46, 47].

Клиническая оценка

Проявлениями энтезита являются локализованная боль, болезненность при пальпации и припухлость [48]. Определение пальпаторной болезненности остается единственным клиническим методом оценки энтезита. Для измерения вовлеченности энтезисов в патологический процесс используются специальные индексы. Первым из них стал MEI (Mander Enthesis Index), разработанный в 1987 г. М. Mander и соавт. для пациентов с АС. Он вычисляется по результатам исследования 66 энтезисов позвоночника и конечностей. Пальпаторная болезненность оценивается по четырехбалльной шкале: 0 баллов — боль отсутствует; 1 балл — легкая болезненность; 2 балла — умеренная болезненность; 3 балла — выраженная болезненность, вызывающая явную негативную реакцию пациента. MEI является чересчур трудоемким для вычисления и в настоящее время практически не используется. В 2003 г. на основе индекса MEI был разработан более удобный для практического применения индекс MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score), не уступающий MEI по степени корреляции с индексом активности BASDAI. MASES включает в себя оценку 13 областей (табл. 1). Индекс SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) охватывает 16 областей, а индекс LEI (Leeds Enthesitis Index) в свою очередь оценивает только периферические энтезисы и включает лишь 6 точек [49]. В настоящее время для клинической оценки энтезита может использоваться любой индекс, и ни один из них не считается предпочтительным.

К сожалению, клиническое исследование обладает низкой чувствительностью, частота выявления энтезитов при физикальном обследовании составляет около 20% [8].

Таблица 1. Области, которые исследуются для вычисления наиболее часто используемых индексов оценки энтезита

Область	LEI	MASES	SPARCC
1-е грудинно-реберное сочленение	–	П, Л	–
7-е грудинно-реберное сочленение	–	П, Л	–
Надостная мышца	–	–	П, Л
Медиальный надмыщелок плеча	–	–	П, Л
Латеральный надмыщелок плеча	П, Л	–	П, Л
Латеральный мыщелок бедра	–	–	–
Медиальный мыщелок бедра	П, Л	–	–
Задняя верхняя подвздошная ость	–	П, Л	–
Передняя верхняя подвздошная ость	–	П, Л	–
Гребень подвздошной кости	–	П, Л	–
Остистый отросток V поясничного позвонка	–	+	–
Верхний полюс пяточной кости (м. п. ахиллова сухожилия)	П, Л	П, Л	П, Л
Большой вертел бедренной кости	–	–	П, Л
Верхний полюс пяточной кости (м. п. плантарной фасции)	–	–	П, Л
Верхний полюс надколенника (м. п. четырехглавой мышцы бедра)	–	–	П, Л
Нижний полюс надколенника (м. п. собственной связки надколенника)	–	–	П, Л*
Бугристость большеберцовой кости (м. п. собственной связки надколенника)	–	–	П, Л*

Примечание: м. п. – место прикрепления; П – правый; Л – левый; * – или

По данным F.M. Perrotta и соавт., энтезиты клинически выявлялись у 42,9%, а при УЗИ — у 95,5% пациентов, причем соответствие между клиническими данными и результатами УЗИ по отдельным энтезисам было в целом низким [50]. Однако J.E. Freeston и соавт. у пациентов с впервые выявленным ПсА при клиническом обследовании отмечали признаки энтезита на 13% чаще, чем при УЗИ [4]. Часто энтезит не вызывает существенных болевых ощущений, и поэтому больной о них не упоминает. Врач также может не обратить на него внимания либо расценить как проявление артрита или артралгии [51]. Таким образом, поражения энтезисов в целом ряде случаев остаются недиагностируемыми, их часто ошибочно принимают за дегенеративную патологию [11]. С другой стороны, болезненность при пальпации места прикрепления не всегда сочетается с признаками энтезита по данным визуализации [52].

Визуализация

Использование методов визуализации позволяет существенно повысить точность диагностики энтезита [53].

Рентгенография была первым инструментальным методом диагностики патологии опорно-двигательного аппарата. Рентгенологические признаки энтезопатии включали локальный остеопороз, неровность кортикальной кости, эрозии в месте прикрепления, кальцификаты и энтезофиты. Как правило, однозначные признаки формируются при большой продолжительности заболевания, на ранних стадиях изменения могут отсутствовать или быть сомнительными.

УЗИ оказалось более чувствительным методом диагностики энтезита. Оно позволяет выявлять изменения как мягкотканной структуры (снижение эхогенности, утолщение, неоднородность в месте прикрепления), так и прилежащей кости (кальцификаты, энтезофиты и эрозии). С помощью энергетического доплера (ЭД) можно обнаружить аномальную васкуляризацию как в мягких тканях, так и в прилежащей кости, что в определенной степени позволяет дифференцировать воспалительные изменения энтезиса от механических повреждений [54, 55]. Существует корреляция между степенью васкуляризации энтезиса и его болезненностью при пальпации [52].

Несколько методик было разработано для стандартизации оценки энтезитов с помощью УЗИ: GUESS, SEI, MASEI, BUSES и стадийная классификация в серой шкале с использованием ЭД, предложенная M.A. D'Agostino и соавт. (табл. 2) [10]. Эти индексы применяются как для диагностики энтезита, так и для оценки ответа на проводимую терапию. Наиболее часто используется индекс GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System), введенный P.V. Balint и соавт. Он включает в себя 18 пунктов

исследования пяти энтезисов в серой шкале: наличие утолщения сухожилия, бурсита, эрозий и энтезофитов [53]. Индекс BUSES (Belgrade Ultrasound Enthesitis Score) дополнительно включает снижение эхогенности сухожилия в месте прикрепления по серой шкале и оценку васкуляризации (с помощью ЭД) [56]. Индекс MASEI (Madrid Sonography Enthesitis Index) оценивает 12 энтезисов [57]. MASEI включает наличие или отсутствие ЭД-сигнала в своей измерительной системе, в противоположность индексу GUESS, и оценку кальцификатов, однако не включает оценку энтезофитов. При использовании индекса SEI (Sonographic Enthesitis Index) отдельно оцениваются признаки острого воспаления (SEI-A) и хронического поражения энтезиса (SEI-C) [58]. Хотя определение OMERACT не включает бурсит, индексы GUESS, MASEI, SEI включают позапяточный бурсит как часть СЭК [59]. Также есть стадийная классификация M.A. D'Agostino серошальных изменений с использованием ЭД [10].

УЗИ является полезным инструментом для оценки эффективности терапии энтезитов. Обратное развитие энтезитов при УЗИ наблюдалось раньше клинического улучшения [60]. Есть данные о возможной предсказательной ценности визуализируемых энтезитов: так, высокие значения индекса MASEI (≥ 18) с высокой чувствительностью (83,3%) и специфичностью (82,8%) ассоциируются с наличием СпА [61]. И хотя корреляция между результатами клинического исследования и УЗИ незначительна, в большинстве работ для оценки энтезита в основном используются клинические показатели.

По мере повышения доступности МРТ все шире используется в клинической практике. Первым исследованием, оценивающим энтезисы с помощью МРТ, считается работа D. McGonagle и соавт., выполненная в 1998 г. [62]. Этот метод позволяет выявить как воспалительные, так и структурные изменения энтезисов. С помощью МРТ может быть обнаружен периентезиальный остейт, признаком которого служит картина отека костного мозга, прилежащего к энтезису, в режимах STIR и T1 с подавлением сигнала от жировой ткани [63]. Согласно рекомендациям EULAR (2015 г.) по использованию инструментальных методов в диагностике и лечении СпА, МРТ является информативным методом диагностики и мониторинга синовита и энтезита, обладающим высокой чувствительностью к воспалительным изменениям в мягких тканях [64].

Лечение

В настоящее время существуют единичные исследования, посвященные исключительно лечению энтезита. Так, I. Olivieri и соавт. применяли ингибиторы ФНО (иФНО) для лечения верифицированного при МРТ рефрактерного пяточного энтезита и показали эффективность

Таблица 2. Области, которые оцениваются для определения наиболее часто используемых ультразвуковых индексов

Области	GUESS	MASEI	BUSES	SEI
Латеральный надмыщелок плеча	—	—	+	—
Локтевой отросток (м. п. сухожилия трехглавой мышцы плеча)	—	+	—	—
Верхний полюс пяточной кости (м. п. ахиллова сухожилия)	+	+	+	+
Нижний полюс пяточной кости (м. п. плантарной фасции)	+	+	+	+
Верхний полюс надколенника (м. п. четырехглавой мышцы бедра)	+	+	+	+
Нижний полюс надколенника (м. п. собственной связки надколенника)	+	+	+	+
Бугристость большеберцовой кости (м. п. собственной связки надколенника)	+	+	+	+

Примечание: м. п. — место прикрепления

адалимумаба (АДА) и этанерцепта (ЭТЦ), которые применялись в течение 6 месяцев [65].

Энтезит и связанный с ним остеит часто отвечают на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), широко используемые при СпА. Клинические наблюдения показывают, что энтезит гораздо более чувствителен к НПВП, чем синовит. Эти данные позволяют предположить, что в развитии энтезита простагландин E2 имеет большее значение, чем при синовите [66].

Эффективность базисных противовоспалительных препаратов (метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина) в терапии энтезитов не доказана. Апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4, в терапии энтезита обеспечивал существенное улучшение, сохранившееся в течение длительного времени [67].

Лечение иФНО показано пациентам, не отвечающим на терапию НПВП. Влияние иФНО на симптоматику энтезитов изучалось преимущественно у больных АС и ПсА. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с различными механизмами действия, включая иФНО и «новые» агенты (ингибиторы ИЛ-23 и ИЛ-17), показали сходную эффективность при ПсА [68]. В лечении АС преимущественно используются иФНО.

АДА эффективно подавляет явление дактилита и энтезита у пациентов с ПсА, статистически значимо уменьшает выраженность энтезитов при АС. Препарат был эффективен и у пациентов, не ответивших на традиционную терапию. Однако в исследовании ATLAS не было установлено достоверного влияния АДА на периферический артрит и энтезиты. Отсутствие значимой динамики числа воспаленных суставов, возможно, объясняется относительно небольшим количеством пациентов с периферическим артритом и энтезитами и небольшим числом воспаленных суставов и энтезитов в этом исследовании [69]. ЭТЦ был эффективен в терапии энтезита у пациентов с ПсА и АС. В то же время при энтезите у больных ВЗК эффект не был получен [70, 71]. При назначении инфликсимаба (ИНФ) больным ПсА отмечалось значительное снижение выраженности энтезита на 16-й неделе, сохранявшееся в течение всего периода терапии и через год после отмены препарата. У пациентов с АС он обеспечивал значимое уменьшение признаков энтезита, в том числе по данным МРТ [72]. Практически полное отсутствие признаков энтезита было отмечено у больных АС в течение 7-летнего лечения ИНФ [73]. Однако после отмены препарата у пациентов в стойкой клинической ремиссии через короткий промежуток времени отмечалось обострение, и при после возобновлении лечения у половины из них первоначальной ремиссии достичь не удалось [74]. Цертолизумаб продемонстрировал достоверную эффективность в лечении энтезита у пациентов с ПсА по сравнению с плацебо независимо от дозы. Уменьшение признаков энтезита при его использовании наблюдалось и при АС [75]. Голимумаб также эффективно подавлял энтезит при ПсА и АС [76, 77]. Тоцилизумаб и абатацепт не оказывали существенного влияния на симптоматику энтезита [78]. Эффективность ритуксимаба при СпА была незначительной [79].

ИЛ-23 непосредственно связан с развитием энтезита, и ось ИЛ-23/ИЛ-17 играет ключевую роль в патогенезе СпА. Устекинумаб (УСТ), моноклональное антитело, направленное против общей субъединицы p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, является эффективным препаратом в терапии псориаза.

Секукинумаб (СКМ), человеческое моноклональное антитело против ИЛ-17А, эффективно подавлял активность ПсА, уменьшая выраженность энтезита, что подтверждает центральную роль этих цитокинов в его патогенезе. Эффективность УСТ и СКМ в настоящее время изучается и при АС [80].

Особенности энтезопатий при АС

Анкилозирующий спондилит — хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1].

Энтезит является важным клиническим проявлением АС. Наиболее часто вовлекаются I и VII грудино-реберные сочленения, задневерхняя и передневерхняя ости подвздошной кости, гребень подвздошной кости, остистый отросток V поясничного позвонка, пяточный бугор. При этом самыми типичными энтезитами при АС являются поражение подошвенной фасции и ахиллова сухожилия. Наиболее часто в этих областях отмечается и васкуляризация по данным ЭД [52]. Выраженность энтезитов коррелирует больше с периферическим артритом, чем с активностью заболевания или воспалительными изменениями осевого скелета. В то же время существует взаимосвязь между энтезофитами и осевыми синдесмофитами [55, 81].

Особенности энтезопатий при ПсА

Псориатический артрит — хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, характеризующееся поражением суставов, позвоночника, энтезисов, ассоциированное с псориазом [1].

Энтезит является ключевым и частым проявлением ПсА [82]. Анализ данных реестра Соггона показал, что активность ПсА у пациентов с энтезитом значительно выше, чем без энтезита [83]. Считается, что наличие энтезита ассоциировано с худшим прогнозом заболевания.

Субклинический энтезит может быть обнаружен при УЗИ и у пациентов с псориазом без ПсА [84]. J. Tinazzi и соавт. показали, что он может быть предиктором развития ПсА и/или остеоартрита [85]. В другом исследовании у пациентов с ПсА чаще, чем при псориазе, наблюдались сосудистые изменения и кальцификаты в энтезисах. Авторы считают, что переход к сосудистому фенотипу при псориазе может способствовать развитию артрита [86].

Большинство клинических индексов для оценки энтезита при ПсА первоначально были разработаны для АС. Специально для ПсА был разработан индекс LEI и модифицирован индекс MASES [49]. В клинических исследованиях при ПсА наиболее часто использовались индексы LEI, MASES и SPARCC, и единого мнения о том, какой из них наиболее информативен, на сегодняшний день нет.

В отличие от клинических, индексы оценки энтезитов по данным УЗИ, как правило, разрабатывались на основе исследования пациентов с АС и ПсА [49]. Кроме того, для комплексной оценки воспалительных и структурных изменений, специфичных для ПсА, были разработаны два индекса, включающих двустороннюю оценку 22 суставов/энтезисов (индекс «PsASon22») или оценку 13 суставов/энтезисов с одной стороны (индекс PsASon13) [58, 87].

Особенности энтезопатий при СпА, ассоциированных с ВЗК

Спондилоартрит, ассоциированный с ВЗК, — хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, характеризующееся воспалительным поражением суставов (артрит), позвоночника (спондилит) и энтезисов (энтезит), ассоциированное с БК или ЯК [1].

Артропатии при ВЗК — характерное внекишечное проявление заболевания. Их традиционно разделяют на периферические и аксиальные, а периферические артропатии — на два типа: связанные (тип I) и не связанные (тип II) с активностью основного заболевания [88–90]. Наличие внекишечных проявлений является признаком активности ЯК и БК. Энтезиты могут наблюдаться при всех формах артропатий либо быть самостоятельным проявлением заболевания [91]. Несомненно, данная патология недооценивается из-за преходящего характера клинических проявлений или постоянного приема глюкокортикоидов [92].

Локализация энтезитов разнообразна, хотя наиболее часто поражаются периартикулярные структуры пяточных областей: энтезисы ахиллова сухожилия и плантарной фасции. Также характерно поражение энтезисов в местах прикрепления к надколеннику, большому вертелу бедренной кости и бугоркам плечевой кости [93, 94].

При сравнительном анализе энтезитов у пациентов с разными формами ВЗК одни авторы пришли к заключению об отсутствии существенных различий между пациентами с ЯК и БК, другие при БК отмечали более частое развитие энтезитов, чем при ЯК [8, 95–97]. Эпидемиологические исследования, в которых изучалась частота энтезитов при ВЗК, крайне немногочисленны.

Обсуждается влияние течения ВЗК на выраженность энтезитов. В 2011 г. была опубликована работа, в которой при помощи УЗИ оценивались признаки энтезопатии

у пациентов с ВЗК без клинических проявлений СпА. При ВЗК патология энтезисов встречалась статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, а энтезиты наблюдались только у больных ВЗК. При этом их выраженность не зависела от активности, продолжительности и типа ВЗК [94].

Заключение

Энтезиты — значимое проявление СпА, часто протекающее субклинически и, вероятно, значительно недооцененное. Использование визуализационных методик, особенно УЗИ, позволяет значительно улучшить их диагностику. В патогенезе основную роль играет многократный биомеханический стресс, приводящий к микроповреждениям и развитию воспаления синовиальной оболочки, являющейся одним из компонентов СЭК. Наряду с механическим стрессом экзогенные бактерии также могут играть роль в активации иммунного ответа, особенно у генетически предрасположенных лиц, что связано с присутствием гена HLA-B27. Важную роль играет выработка ИЛ-23, опосредованная ИЛ-17 и ФНО. В соответствии с этим ГИБП, влияющие на ось ИЛ-23/ИЛ-17, являются перспективным средством для лечения энтезитов у пациентов с СпА.

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. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):84–88. [Erdes SF, Rebrov AP, Dubinina TV, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(5):84–88 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208
2. Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. *Современная ревматология*. 2019;13(4):4–10. [Rumyantseva DG, Erdes SF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4–10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-4-10
3. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: Incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res*. 2017;69(11):1685–1691. doi: 10.1002/acr.2317
4. Freeston JE, Coates LC, Helliwell PS, Hensor EM, Wakefield RJ, Emery P, et al. Is there subclinical enthesitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with power doppler ultrasound. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1617–1621. doi: 10.1002/acr.21733
5. Naredo E, Möller I, de Miguel E, Batlle-Gualda E, Acebes C, Brito E, et al. Ultrasound School of the Spanish Society of Rheumatology and Spanish ECO-APs Group. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50:1838–1848. doi: 10.1093/rheumatology/ker078
6. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):35–43. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.008
7. DeWinter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):1–11. doi: 10.1186/s13075-016-1093-z
8. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Rizzello F, et al. Case-control study on dactylitis, enthesitis, and anterior uveitis in spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases: Role of coexistent psoriasis. *J Rheumatol*. 2017;44(9):1341–1346. doi: 10.3899/jrheum.161518
9. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JM, Weel AEAM. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016;75(2):334–339. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw199
10. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best practice & research. *Clin Rheumatol*. 2006;20(3):473–486. doi: 10.1016/j.berh.2006.03.007
11. François RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:255–264. doi: 10.1097/00002281-200107000-00003
12. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218–1227. doi: 10.1002/art.1780341003

13. Sparado A, Iagnocco A, Perrotta FM, Modesti M, Scarno A, Valesini G. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2080-2086. doi: 10.1093/rheumatology/ker284
14. Benjamin M, Kumai T, Milz S, Boszczyk BM, Boszczyk AA, Ralphs JR. The skeletal attachment of tendons – tendon “entheses”. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2002;133(4):931-945. doi: 10.1016/s1095-6433(02)00138-1
15. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The “enthesis organ” concept: Why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3306-3313. doi: 10.1002/art.20566
16. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy: additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;28:2155-2159.
17. Huang B, Pathria M, Tadros A. Muscle – tendon – enthesis unit. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2018;22(03):263-274. doi: 10.1055/s-0038-1641570
18. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:57-70. doi: 10.1007/978-1-4419-0298-6_4
19. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(1):9-13. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03363.x
20. Emad Y, Ragab Y, Gheita T, Anbar A, Kamal H, Saad A, et al. Knee Enthesitis Working Group: Knee enthesitis and synovitis on magnetic resonance imaging in patients with psoriasis without arthritic symptoms. *J Rheumatol*. 2012;39:1979-1986. doi: 10.3899/jrheum.120301
21. Benjamin M, Toumi H, Ralphs JR, Bydder G, Best TM, Milz S. Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites (“enthuses”) in relation to exercise and/or mechanical load. *J Anat*. 2006;208:471-490. doi: 10.15557/JoU.2015.0006
22. Benjamin M, Redman S, Milz S, Büttner A, Amin A, Moriggl B, et al. Adipose tissue at entheses: The rheumatological implications of its distribution. A potential site of pain and stress dissipation? *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1549-1555. doi: 10.1136/ard.2003.019182
23. Sudoł-Szopińska I, Kwiatkowska B, Prochorec-Sobieszek M, Maśliński W. Enthesopathies and enthesitis. Part 1. Etiopathogenesis. *J Ultrason*. 2015;15(60):72-84. doi: 10.15557/JoU.2015.0006
24. Thomopoulos S, Kim HM, Rothermich SY, Biederstadt C, Das R, Galatz LM. Decreased muscle loading delays maturation of the tendon enthesis during postnatal development. *J Orthop Res*. 2007;25:1154-1163. doi: 10.1002/jor.20418
25. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:437-445. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203643
26. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:534-537. doi: 10.1136/ard.61.6.534
27. Binks D, Matzelle M, Bergin D, Hodgson RJ, Tan AL, Gravalles EM, et al. The frequency of bone marrow oedema adjacent to the cruciate ligament peri-entheseal vascular channels in inflammatory and degenerative arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:25-26.
28. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2482-2491. doi: 10.1002/art.22758
29. Paramarta JE, van der Leij C, Gofita I, Yermenko N, van de Sande MG, de Hair MJ, et al. Peripheral joint inflammation in early onset spondyloarthritis is not specifically related to enthesitis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:735-740. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203155
30. van Duivenvoorde LM, Slobodin GM, Satumtira N, Dorris ML, Tak PP, Baeten DL, et al. Relationship between inflammation, bone destruction, and osteoproliferation in the HLA-B27/human β 2-microglobulin-transgenic rat model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3210-3219. doi: 10.1002/art.34600
31. Francois RJ, Gardner DL, Degrove EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis: systematic study of specimens from patients and control subjects. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2011-2410. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<2011::AID-ANR12>3.0.CO;2-Y
32. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:155-162. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205461
33. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydinoglu OT, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheum Int*. 2006;26(7):663-668. doi: 10.1007/s00296-005-0044-9
34. Cortes A, Pulit SL, Leo PJ, Pointon JJ, Robinson PC, Weisman MH, et al. Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1. *Nat Commun*. 2015;6:7146. doi: 10.1038/ncomms8146
35. Hacker G, Redecke V, Hacker H. Activation of the immune system by bacterial CpG-DNA. *Immunology*. 2002;105:245-251. doi: 10.1046/j.0019-2805.2001.01350.x
36. Jacques P, VanPraet L, Carron P, van den Bosch F, Elewaut D. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:569-582. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.012
37. Yang L, Wang L, Wang X, Xian CJ, Lu H. A possible role of intestinal microbiota in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2126. doi: 10.3390/ijms17122126
38. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994;180:2359-2364. doi: 10.1084/jem.180.6.2359
39. Beniwal P, Harrell L. The status of diagnostic markers for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12:479-484. doi: 10.1007/s11894-010-0145-9
40. Guerassimov A, Zhang Y, Banerjee S, Cartman A, Webber C, Esdaile J, et al. Autoimmunity to cartilage link protein in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 1998;25:1480-1484. doi: 10.1084/jem.180.6.2359
41. Shi SL, Ciurli C, Cartman A, Pidoux I, Poole AR, Zhang Y. Experimental immunity to the G1 domain of the proteoglycan versican induces spondylitis and sacroiliitis, of a kind seen in human spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2903-2915. doi: 10.1002/art.11270
42. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Inv*. 2005;115:1571-1579. doi: 10.1172/JCI23738
43. Braem K, Carter S, Lories RJ. Spontaneous arthritis and ankylosis in male DBA/1 mice: further evidence for a role of behavioral factors in “stress-induced arthritis”. *Biol Proced Online*. 2012;14:10. doi: 10.1186/1480-9222-14-10
44. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet*. 2007;39:1329-1337. doi: 10.1038/ng.2007.17
45. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med*. 2012;18:1069-1076. doi: 10.1038/nm.2817
46. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: Enthesis-resident T cells. *Nat Med*. 2012;6:18(7):1018-1019. doi: 10.1038/nm.2854

47. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, van de Sande M, Tak PP, Cañete JD, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:99-109. doi: 10.1002/art.33396
48. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62 (2):127-132. doi: 10.1136/ard.62.2.127
49. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res*. 2011;63(11):64-85. doi: 10.1002/acr.20577
50. Perrotta FM, Astorri D, Zappia M, Reginelli A, Brunese L, Lubrano E. An ultrasonographic study of enthesitis in early psoriatic arthritis patients naive to traditional and biologic DMARDs treatment. *Rheumatol Int*. 2016;36:1579-1583. doi: 10.1007/s00296-016-3562-8
51. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ, Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Румянцева ОА, и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):604-608. [Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, Lapshina SA, Myasoutova LI, Rumyantseva OA, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604-608 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
52. Kiris A, Kaya A, Ozgocmen S, Kocakoc E. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis by power Doppler ultrasonography. *Skeletal Radiol*. 2006;35:522-528. doi: 10.1007/s00256-005-0071-3
53. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:905-910. doi: 10.1136/ard.61.10.905
54. Schett G, Lories R, D'Agostino M, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:731-741. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188
55. Ruysen-Witrand A, Jamard B, Cantagrel A, Nigon D, Loeuille D, Degboe Y, et al. Relationships between ultrasound enthesitis, disease activity and axial radiographic structural changes in patients with early spondyloarthritis: data from DESIR cohort. *RMD Open*. 2017;9:1-8. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000482
56. Milutinovic S, Radunovic G, Veljkovic K, Zlatanovic M, Damjanov N. Construct validity and sensitivity to change of Belgrade Ultrasound Enthesitis Score in patients with spondyloarthritis: A pilot study. *Rheumatol Int*. 2017;38(3):383-391. doi: 10.1007/s00296-017-3898-8
57. Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A, Haddad A, Chandran V, Salonen D, et al. Is the Madrid Sonographic Enthesitis Index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? *J Rheumatol*. 2014;41(3):466-472. doi: 10.3899/jrheum.130949
58. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, González-Hombrado L, Herrero-Baumont G, Sánchez-Pernaute O. A Sonographic Enthesitis Index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1015-1019. doi: 10.1136/ard.62.2.127
59. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Wakefield RJ, Aegerter P, et al. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res*. 2014;66:741-748. doi: 10.1002/acr.22191
60. Sibel ZA, Omer K, Filippucci E, Atagunduz P, Akdogan A, Kalyoncu U, et al. Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF- α antagonist therapy: An ultrasound study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):578-582. doi: 10.1093/rheumatology/kep410
61. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:169-174. doi: 10.1136/ard.2007.084251
62. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*. 1998;352:1137-1140. doi: 10.1016/S0140-6736(97)12004-9
63. Eshed I, Bollow M, McGonagle DG, Tan AL, Althoff CE, Asbach P, et al. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1553-1559. doi: 10.1136/ard.2007.070243
64. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206971
65. Olivieri I, Giasi V, Scarano E, Gigliotti P, D'Angelo S, Padula A. A brief course of anti-TNF- α therapy can cure recurrent episodes of HLA-B27-associated severe and refractory heel enthesitis [letter]. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:1057.
66. Elyoussfi S, Thomas BJ, Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int*. 2016;36:603-612. doi: 10.1007/s00296-016-3436-0
67. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1020-1026. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056
68. Mourad A, Gniadecki R. Treatment of dactylitis and enthesitis in psoriatic arthritis with biologic agents: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2020;47(1):59-65. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056
69. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkman BA, Braun J. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2136-2146. doi: 10.1002/art.21913
70. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010;340:147. doi: 10.1136/bmj.c147
71. Guillot X, Prati C, Sondag M, Wendling D. Etanercept for treating axial spondyloarthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(9):1173-1181. doi: 10.1080/14712598.2017.1347156
72. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1150-1157. doi: 10.1136/ard.2004.032268
73. Heldmann F, Baraliakos X, Kiltz U. Clinical experience with the European Ankylosing Spondylitis Infliximab Cohort (EASIC): Long-term extension over 7 years with focus on clinical efficacy and safety. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):184-190.
74. Moreno M, Gratacós J, Torrente-Segarra V, Sanmarti R, Morlà R, Pontes C, et al. Withdrawal of infliximab therapy in ankylosing spondylitis in persistent clinical remission, results from the REMINEA study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):88. doi: 10.1186/s13075-019-1873-3
75. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumabpegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study

- (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696
76. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every 4 weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: 24-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):976-986. doi: 10.1002/art.24403
 77. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, Maksymowych WP, Haroon N, Landewé R, et al. A fifty-two-week, randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol in nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2019;71(7):1101-1111. doi: 10.1002/art.40866
 78. Lekpa FK, Poulain C, Wendling D, Soubrier M, de Bandt M, Berthelot JM, et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R53. doi: 10.1186/ar3766
 79. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Haug-Rost I, et al. One-year follow-up of ankylosing spondylitis patients responding to rituximab treatment and re-treated in case of a flare. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:305-306. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201926
 80. Jethwa H, Bowness P. The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: New advances and potentials for treatment. *Clin Exp Immunol.* 2016;183(1):30-36. doi: 10.1111/cei.12670
 81. Nadon V, Moltó A, Etcheto A, Bessette L, Michou L, D'Agostino MA, et al. Clinical peripheral enthesitis in the DESIR prospective longitudinal axial spondyloarthritis cohort. *Clin Exp Immunol.* 2019;37(4):561-565. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.4510
 82. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1060-1071. doi: 10.1002/art.39573
 83. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical characteristics, disease activity, and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or enthesitis: Results from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res.* 2017;69:1692-1699. doi: 10.1002/acr.23249
 84. Gutierrez M, Filippucci E, de Angelis R, Salaffi F, Filosa G, Ruta S, et al. Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40:407-412. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.05.009
 85. Tinazzi I, McGonagle D, Biasi D, Confente S, Caimmi C, Girolomoni G, et al. Preliminary evidence that subclinical enthesopathy may predict psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J Rheumatol.* 2011;38:2691-2692. doi: 10.3899/jrheum.110505
 86. Aydin SZ, Ash ZR, Tinazzi I, Castillo-Gallego C, Kwok C, Wilson C, et al. The link between enthesitis and arthritis in psoriatic arthritis: a switch to a vascular phenotype at insertions may play a role in arthritis development. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:992-995. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201617
 87. Ficjan A, Husic R, Gretler J, Lackner A, Graninger WB, Gutierrez M, et al. Ultrasound composite scores for the assessment of inflammatory and structural pathologies in Psoriatic Arthritis (PsASon-Score). *Arthritis Res Ther.* 2014;16:476. doi: 10.1186/s13075-014-0476-2
 88. Садыгова ГГ. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(6):101-105. [Sadygova GH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: arthropathy and arthritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(6):101-105 (In Russ.).] doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-101-105
 89. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, Felice C, Gionchetti P, Orlando A, et al. Italian expert panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:822-830. doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.003
 90. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2728-2736. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2728::aid-art459>3.0.co;2-8
 91. Кузин АВ. Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Современная ревматология.* 2016;10(2):78-82. [Kuzin AV. Injury to the joint and spinal column in patients with inflammatory bowel diseases. *Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(2):78-82 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-78-82
 92. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2011;4:123-131. doi: 10.1007/s12178-011-9085-8
 93. Voulgari PV. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2011;24(3):173-180.
 94. Bandinelli F, Milla M, Genise S, Giovannini L, Bagnoli S, Candelieri A, et al. Ultrasound discloses enthesal involvement in inactive and low active inflammatory bowel disease without clinical signs and symptoms of spondyloarthropathy. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(7):1275-1279. doi: 10.1093/rheumatology/keq447
 95. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, Fornaciari G, Macchioni P, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(12):1307-1313. doi: 10.1080/003655201317097173
 96. Lanna CC, Ferrari M, Rocha SL, Nascimento E, de Carvalho MA, da Cunha AS. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol.* 2008;27(4):503-509. doi: 10.1007/s10067-007-0797-5
 97. Al-Jarallah K, Shehab D, Al-Azmi W, Al-Fadli A. Rheumatic complications of inflammatory bowel disease among Arabs: A hospital-based study in Kuwait. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(2):134-138. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01811.x

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

Кириллова З.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2152-7472>

Файрушина И.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5975-4822>

Гайнуллина Г.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3929-9973>

Абдракипов Р.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1140-3238>

Мухина Р.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3125-6936>

Мухаметшина Э.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9778-8302>

Синдром дефицита мевалонаткиназы: опыт одного центра

А.Л. Козлова¹, В.О. Блудова¹, В.И. Бурлаков¹, Е.В. Райкина¹, Т.В. Варламова¹,
М.А. Курникова¹, А.Н. Ремизов¹, Г.В. Терещенко¹, А.А. Моисеева¹, С.А. Дибирова¹,
А.Л. Хорева¹, А.А. Роппельт¹, Ю.А. Родина¹, Н.Б. Кузьменко¹, А.А. Мухина¹,
Е.И. Калашникова², Л.Н. Игишева³, Н.В. Мартынова⁴, О.В. Жогова⁵, С.Б. Зимин⁶,
О.В. Барабанова⁶, Ю.В. Котова⁷, Г.А. Новичкова¹, А.Ю. Щербина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Саморы Машела, 1
²ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» 614066, Российская Федерация, Пермь, ул. Баумана, 22
³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России 650029, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
⁴ГБУЗ «Тамбовская областная детская больница» 392024, Российская Федерация, Тамбов, ул. Рылеева, 80
⁵ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница» 295034, Российская Федерация, Симферополь, ул. Титова, 71
⁶ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения Москвы» 123317, Российская Федерация, Москва, Шмитовский проезд, 29
⁷ГБУЗ МО «Детский клинический многопрофильный центр Московской области» 141009, Российская Федерация, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1

Целью данного исследования явилось проведение анализа клинических, лабораторных и молекулярно-генетических данных 26 пациентов (15 мальчиков, 11 девочек) с диагнозом синдром дефицита мевалонаткиназы (MKD, mevalonate kinase deficiency).

Материал и методы. Медиана возраста манифестации MKD составляла 1,5 мес. Клинические проявления и тяжесть течения заболевания были крайне разнообразны: от изменений, напоминавших синдром Маршалла, до тяжелых системных нарушений с дыхательной недостаточностью, гепатоспленомегалией и панцитопенией.

Результаты. Во всех случаях у пациентов выявлены гомозиготные/компаунд-гетерозиготные мутации гена *MVK*, включая 10 впервые описанных вариантов. У всех 20 пациентов, получавших терапию ингибитором ИЛ-1 в течение периода, достаточного для оценки эффективности, можно констатировать стабилизацию состояния, но только у 17 из них — полную лекарственную ремиссию.

Ключевые слова: аутовоспалительный синдром, гипер-IgD-синдром, мевалонаткиназа, мевалоновая ацидурия, *MVK*, периодические синдромы, дети

Для цитирования: Козлова АЛ, Блудова ВО, Бурлаков ВИ, Райкина ЕВ, Варламова ТВ, Курникова МА, Ремизов АН, Терещенко ГВ, Моисеева АА, Дибирова СА, Хорева АЛ, Роппельт АА, Родина ЮА, Кузьменко НБ, Мухина АА, Калашникова ЕИ, Игишева ЛН, Мартынова НВ, Жогова ОВ, Зимин СБ, Барабанова ОВ, Котова ЮВ, Новичкова ГА, Щербина АЮ. Синдром дефицита мевалонаткиназы: опыт одного центра. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):326–334.

MEVALONATE KINASE DEFICIENCY SYNDROME: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Anna L. Kozlova¹, Viktoria O. Bludova¹, Vasily I. Burlakov¹, Elena V. Raykina¹, Tatiana V. Varlamova¹,
Maria A. Kurnikova¹, Andrey N. Remizov¹, Galina V. Tereshchenko¹, Anna A. Moiseeva¹, Suna A. Dibirova¹,
Anna L. Khoreva¹, Anna A. Roppelt¹, Yulia A. Rodina¹, Natalia B. Kuzmenko¹, Anna A. Mukhina¹,
Elena I. Kalashnikova², Liudmila N. Igisheva³, Nadezhda V. Martynova⁴, Olga V. Zhogova⁵, Sergey B. Zimin⁶,
Olga V. Barabanova⁶, Yulia V. Kotova⁷, Galina A. Novichkova¹, Anna Yu. Shcherbina¹

The **aim** of this study was to analyze the clinical, laboratory and molecular genetic data of 26 patients (15 boys, 11 girls) diagnosed with mevalonate kinase deficiency syndrome (MKD).

Subjects and methods. The age of MKD manifestation ranged from 0 to 30.0 months (M – 1.5 months). Clinical manifestations and their severity were extremely diverse: from symptoms resembling Marshall's syndrome to severe systemic manifestations with respiratory failure, hepatosplenomegaly and pancytopenia.

Results/Conclusion. All patients had homozygous/compound-heterozygous mutations in the *MVK* gene, including 10 newly described variants. In all 20 patients, who have been treated with IL-1 inhibitors long enough to assess the effect of the treatment, drastic improvement of the condition was noted, but only in 17/20 patients achieved full remission.

Key words: autoinflammatory syndrome, hyper IgD syndrome, mevalonate kinase, mevalonic aciduria, *MVK*, periodic syndrome, children

For citation: Kozlova AL, Bludova VO, Burlakov VI, Raykina EV, Varlamova TV, Kurnikova MA, Remizov AN, Tereshchenko GV, Moiseeva AA, Dibirova SA, Khoreva AL, Roppelt AA, Rodina YuA, Kuzmenko NB, Mukhina AA, Kalashnikova EI, Igisheva LN, Martynova NV, Zhogova OV, Zimin AV, Barabanova OV, Kotova YuV, Novichkova GA, Shcherbina AYU. Mevalonate kinase deficiency syndrome: Single center experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):326–334 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-326-334

Аутовоспалительные заболевания (ABЗ) — это гетерогенная группа редких, в основном генетически детерминированных болезней, обусловленных дисрегуляцией врожденного звена иммунитета [1]. ABЗ сопровождаются, как правило, лихорадкой, признаками системного воспаления и другими симптомами, схожими с проявлениями ревматических заболеваний [2]. Согласно классификации IUIS (International Union of Immunological Societies — Международный союз иммунологических сообществ), ABЗ

относятся к первичным иммунодефицитным состояниям [3], однако такие больные нередко наблюдаются не только иммунологами, но и ревматологами, а также другими специалистами в зависимости от преобладающих симптомов и органических поражений.

Синдром дефицита мевалонаткиназы (MKD, mevalonate kinase deficiency) — редкое ABЗ, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу и вызвано мутациями в гене *MVK* [4]. Исторически клинические проявления MKD делили на синдром гипер-

иммуноглобулинемии D (HIDS, hyper IgD syndrome) как более легкую форму течения и мевалоновую ацидурию (MVA, mevalonic aciduria) — как более тяжелую форму [5, 6]. Однако в настоящее время в мировой литературе все чаще встречается общий термин — MKD, что связано с отсутствием четких критериев разделения этих форм заболевания, разнообразием клинических и лабораторных проявлений, а также стремлением к молекулярной, а не фенотипической классификации генетически обусловленных заболеваний [7–9]. К основным клиническим проявлениям MKD относятся рецидивирующие фебрильные приступы, сопровождающиеся лимфаденопатией, желудочно-кишечными симптомами, артралгиями, миалгиями, кожными высыпаниями, афтозными элементами, реже — полисерозитом и цитопениями [5, 8]. В связи с этим пациенты с MKD до уточнения основного диагноза могут наблюдаться инфекционистами или гематологами.

Патогенез MKD не до конца расшифрован, однако имеющиеся на сегодня экспериментальные данные свидетельствуют о том, что дефицит мевалонаткиназы приводит к недостаточному синтезу изопrenoидов в цепи биосинтеза стерола, что в свою очередь через серию регуляторных механизмов ведет к нарушению функции малых ГТФаз, RhoA и Rac1 [10, 11]. Результатом их избыточной активности является ряд провоспалительных внутриклеточных феноменов, таких как активация каспазы-1 и NLRP3 инфламмосомы, нарушение митохондриальной стабильности и аутофагии, а также других изменений, совокупно приводящих к избыточной продукции ряда провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и другие [4, 12, 13].

Общепринятых схем лечения MKD в настоящее время не существует. Есть ряд публикаций, обобщающих разнообразные подходы к терапии, клинические и генетические характеристики пациентов с MKD [14–16], однако на территории Российской Федерации анализ такой большой группы больных проводится впервые.

В статье представлены клинические, лабораторные и молекулярно-генетические характеристики пациентов с MKD, а также оценка эффективности и безопасности проводимой им терапии.

Пациенты и методы

Пациенты

Включались больные MKD, наблюдавшиеся в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева с 2012 по май 2020 г. Диагноз поставлен на основании клинической картины и во всех случаях подтвержден молекулярно-генетически.

Молекулярно-генетические исследования

Геномная ДНК выделялась из образцов цельной венозной крови согласно протоколу производителя. Выявление герминальных вариантов в гене *MVK* осуществлялось с помощью прямого секвенирования по Сэнгеру или высокопроизводительного секвенирования с использованием коммерческих или кастомных таргетных панелей.

Для оценки патогенности найденных генетических вариантов применялись программы предсказания патогенности замен аминокислот (SIFT, PROVEAN, PolyPhen-2, MutationTaster, UMD Predictor), а также программы оценки потенциального эффекта изменений в сайтах сплайсинга или регионах, прилежащих к сайту сплайсинга (ASSP и HSF 3.0). Выявленные генетические варианты были описаны в соответствии с референсными последовательностями гена *MVK*: NM_000431, ENST00000228510. Обозначения вариантов приведены в соответствии с номенклатурой, принятой HGVS (Human Genome Variation Society).

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD. Их клиническая релевантность оценивалась с помощью баз данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Human Gene Mutation Database (HGMD), Leiden Open Variation Database (LOVD), данных международного молекулярно-генетического регистра наследственных AB3 INFEVERS [17], а также литературных данных.

Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics).

Оценка тяжести заболевания

Оценка тяжести течения заболевания, а также эффективности проводимой терапии проводилась с применением индекса AIDAI (Autoinflammatory Disease Activity Index) [18]. Также использовалась оценочная шкала ответа на терапию: полный ответ (полный контроль над клиническими и лабораторными параметрами); частичный ответ (стойкость некоторых клинических проявлений и/или отклонение лабораторных показателей); нет ответа (отсутствие какого-либо существенного влияния на течение заболевания). Эффективность проводимой патогенетической терапии оценивалась через 6 месяцев после первого введения ингибитора ИЛ-1.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и статистического пакета R 3.4 (R Core Team, Австрия). Для описания количественных данных использовались абсолютные значения признака, проценты,

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology 117997, Russian Federation, Moscow, Samory Mashela str., 1
²Perm Region Children's Clinical Hospital 614066, Russian Federation, Perm, Bauman str, 22
³Kemerovo State Medical University 650029, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilova str, 22A
⁴Tambov Regional Children's Hospital 392024, Russian Federation, Tambov, Ryleeva str, 80
⁵Krim Republican Children's Clinical Hospital 295034, Russian Federation, Simferopol, Titova str, 71
⁶Children's City Clinical Hospital N 9 named after G.N. Speransky 123317, Russian Federation, Moscow, Shmitovskiy road, 29
⁷Children's Clinical Multidisciplinary Hospital of the Moscow Region 141009, Russian Federation, Moscow Region, Mytishchi, Komintern str, 24A, build. 1

Контакты: Козлова Анна Леонидовна, annamax-99@mail.ru

Contacts: Anna Kozlova, annamax-99@mail.ru

Поступила 04.11.2020
Принята 24.05.2021

медиана и среднее арифметическое с указанием соответственно разброса и стандартного отклонения. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,01$.

Работа была одобрена этическим комитетом НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева.

Результаты исследования

Клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены 26 пациентов с МКД из 22 семей (15 — мужского пола, 11 — женского). Медиана возраста начала заболевания составила 1,5 мес., у 11 пациентов заболевание манифестировало с самого рождения. Медиана возраста установления диагноза составила 4,9 (0,2–17,0) года, задержки диагностики — 4,4 (0,2–16,7) года.

У всех пациентов отмечались эпизоды лихорадки (рис. 1) продолжительностью от 3 до 8 дней. У 7 детей лихорадка возникала каждые 2 недели, у 4 детей один эпизод лихорадки практически «переходил» в другой с небольшим «светлым» афебрильным или субфебрильным промежутком в 3–4 дня. У 25 детей на фоне приступа отмечалось

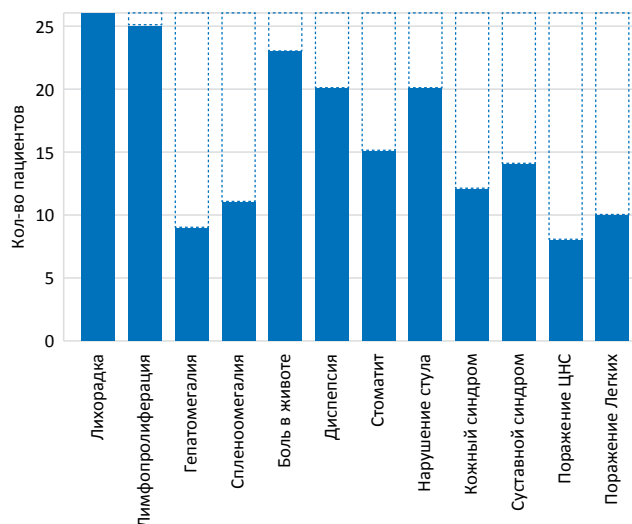


Рис. 1. Клинические проявления МКД у пациентов, включенных в исследование (N=26)

увеличение периферических лимфоузлов, в основном шейной группы.

У 23 пациентов во время приступа отмечалась выраженная боль в животе, у 20 — неоформленный и учащенный стул вплоть до диареи, 1 пациента, напротив, с рождения беспокоили запоры длительностью до 7 дней.

У 20 больных имелись диспептические расстройства в виде тошноты и/или рвоты, у 15 — афтозный стоматит. Кожные изменения наблюдались только у 12 детей и варьировали от единичных пятнистых элементов до яркой и обильной сыпи (пятнисто-папулезной, кореподобной, розеолезной или анулярной; рис. 2А–Г). У 1 пациента в период приступа развивались выраженный отек и гиперемия верхнего и нижнего века одного глаза. Отек был настолько сильным, что ребенок не мог открыть пораженный глаз (рис. 2Д). Мышечно-суставные проявления в виде артралгий, артрита, мышечных болей во время приступа, а иногда и в межприступный период отмечались у 14 детей. У 8 больных отмечено поражение центральной нервной системы в виде разной степени умственной отсталости; 2 пациента страдали эпилепсией, требовавшей приема противосудорожных препаратов. У 1 пациента на фоне атрофии коры мозжечка (рис. 3) развивалась атаксия, еще



Рис. 2. Кожный синдром при МКД в период обострения. А–Г — типичная сыпь; Д — отек и гиперемия верхнего и нижнего века, Е — проявления геморрагического васкулита

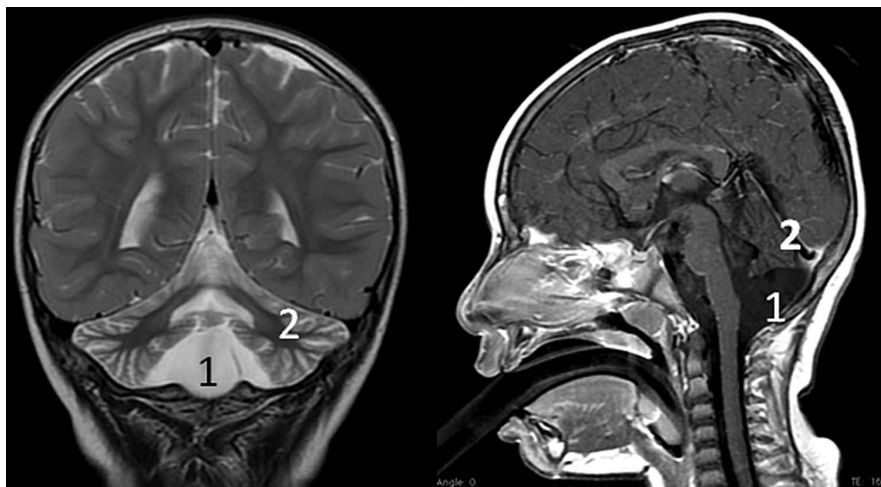


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента, страдающего МКД с атаксически-миопатическим синдромом на фоне атрофии коры мозжечка: 1 — расширение базальных цистерн мозга; 2 — признаки атрофии коры мозжечка

у одного — двигательные нарушения в виде нижнего смешанного парализа на фоне миопатического синдрома. Неврологическая симптоматика стала следствием длительных некупируемых или плохо контролируемых приступов и расценена нами как осложнение МКД.

Изолированная спленомегалия наблюдалась у 11 пациентов, гепатомегалия — у 9, гепатоспленомегалия — у 6. Эти изменения выявлены клинически и подтверждены инструментальными методами исследования. Синдром цитолиза с развитием хронического гепатита развился у 2 детей.

У 10 больных приступы МКД сопровождались проявлениями со стороны легких (пневмонит с признаками дыхательной недостаточности, плеврит; рис. 4).

У 1 ребёнка, который не получал лечения вследствие отказа родителей, развился геморрагический васкулит с поражением кожи (рис. 2Е) и кишечника с последующим формированием некроза кишечника, что потребовало проведения оперативного вмешательства и выведения колостомы.

У 1 пациентки, не получавшей патогенетической терапии, исходом заболевания стал амилоидоз почек, подтвержденный гистологически.

Особого внимания заслуживает тот факт, что до постановки диагноза приступы МКД у многих пациентов классифицировались как тяжелое инфекционное заболевание с выявлением значимых инфекционных агентов: у 5 пациентов — в стуле (*Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Giardia lamblia*, *Rotavirus*), у 1 — при бронхо-альвеолярном лаваже (*Pseudomonas aeruginosa*), у 1 — в крови (*Klebsiella pneumoniae*), у 1 — на слизистой вульвы (*Herpes simplex*). В связи с этим больные направлялись в иммунологический центр с подозрением на комбинированный первичный иммунодефицит.

Лабораторные данные

Во время приступа у подавляющего большинства детей наблюдались повышение уровня острофазовых белков крови, лейкоцитоз, гипергаммаглобулинемия (табл. 1). У 2 пациентов отмечалась тенденция к лейкопении, у 1 развился агранулоцитоз, у 4 — тромбоцитопения.

Молекулярно-генетическая характеристика больных

Все пациенты имели биаллельные мутации в гене *MVK* в гомозиготном ($n=1$) или компаунд-гетерозиготном ($n=25$) состоянии. Мутации локализовались почти во всех экзонах (кроме некодирующего экзона 1 и экзона 7), а также в 8-м интроне (рис. 5).

Самый частый, ранее описанный как «горячая точка», патогенный вариант V377I выявлен в 10 случаях в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими мутациями и в 1 случае — в гомозиготном состоянии. Кроме варианта V377I, несколько других генетических вариантов также встречались неоднократно. Так, варианты N205D, L315Gfs*51 и A334T выявлены в 3 генотипах, варианты A28V, L70Gfs*9, G202* и V250I — в двух.

Нами выявлено 10 генетических вариантов (C152R, K26=, A28V, W188G, G202*, L70Gfs*9, c.768+1G>A, D204H, G336D, I271V) в гене *MVK*, которые ранее не были описаны в научной литературе при МКД [19]. При этом четыре из них — A28V, L70Gfs*9, W188G, G202* — встретились в нашем исследовании по два раза.

На основании сопоставления клинической картины, лабораторных данных и характеристик генетических

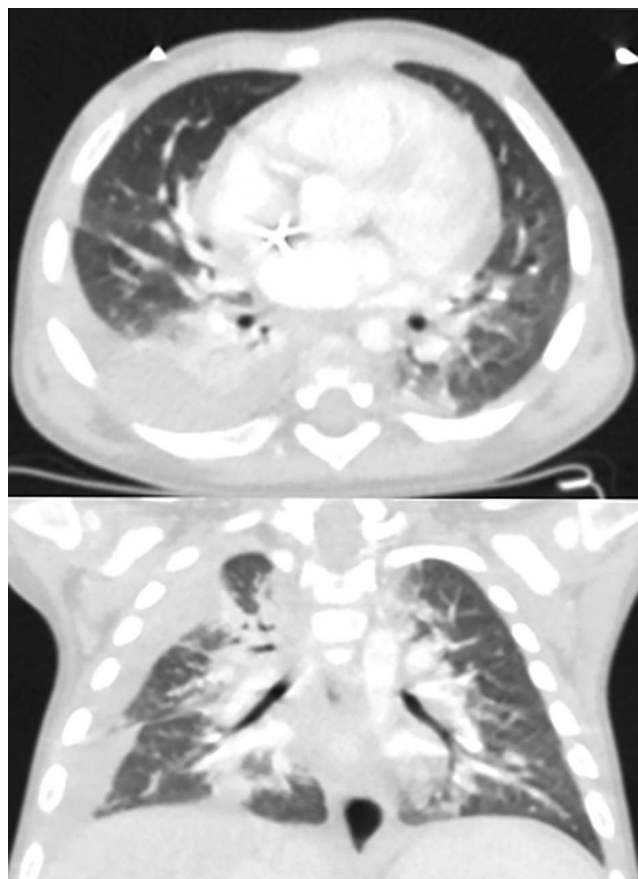


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием. Признаки инфильтративных изменений в легких и гидроторакс у пациента с МКД до начала патогенетической терапии.

вариантов, согласно критериям ACMG, все ранее не описанные в литературе замены были расценены нами как клинически значимые.

Интересно, что у 3 пациентов исследуемой группы были дополнительно выявлены генетические варианты в генах, ответственных за развитие других АВЗ, также относящихся к группе инфламмасомопатий. Так, у 1 ребенка в гене *MEFV* обнаружены два варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии: K695R (упоминавшийся ранее как вероятно патогенный) и E148Q (расцененный как полиморфизм с возможной функциональной значимостью) [20]. У второго пациента был выявлен гетерозиготный вариант в гене *TNFRSF1A* R121Q, у третьего — гетерозиготный

Таблица 1. Лабораторные данные пациентов с МКД до назначения терапии ($n=26$)

Показатель	Значение, Me (min–max)
Гемоглобин, г/л	105,0 (55,0–134,0)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	18,0 (2,0–35,0)
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	14,1 (0,17–32,1)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	238,0 (44,0–672,0)
СО ₂ , мм/ч	86,0 (7,0–210,0)
СРБ, мг/л	95,5 (13,0–285,0)
IgM, г/л	1,66 (0,27–5,71)
IgG, г/л	13,30 (7,62–26,90)
IgA, г/л	2,69 (0,25–4,42)

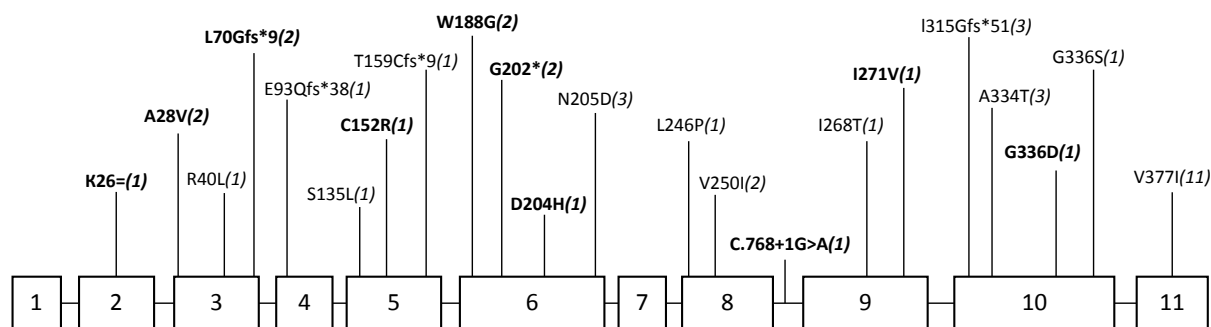


Рис. 5. Схематическое расположение выявленных мутаций в гене *MVK* у пациентов с *MKD*. Замены, не описанные в базе данных *INFEVERS* и выявленные у пациентов с *MKD* в нашем исследовании, выделены жирным шрифтом, в скобках указано число наблюдений

Таблица 2. Характеристика терапии у пациентов с *MKD* до назначения ингибиторов ИЛ-1

Препарат	n	Ответ		
		Полный	Неполный	Нет
НПВП	26	0	0	26
ГК	16	0	15	1
Метотрексат	3	0	0	3
Колхицин	2	0	0	2
ВВИГ	4	0	0	4
Ингибиторы ФНО-α	4	0	1	3

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

Таблица 3. Терапия ингибиторами ИЛ-1

Препарат	n	Доза (мг/кг), М±m	Режим
Анакинра	4	5,80±1,74	Ежедневно
	16	4,83±2,11	Каждые 8 недель
Канакинумаб	4	5,03±1,35	Каждые 6 недель
	13	5,87±2,84	Каждые 4 недели
	1	4,0	Каждые 3 недели

Таблица 4. Нежелательные явления на фоне терапии ингибиторами ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб) у пациентов с синдромом дефицита мевалонаткиназы (n=23)

Нежелательное явление	n
Местная реакция	4
Нейтропения	1
Недостаточная эффективность проводимой терапии	3

вариант в гене *NLRP3* Q703K (многократно описанные в литературе как низкопенетрантные мутации) [21, 22]. Влияние указанных вариантов на клиническую картину остается неизвестным, течение заболевания у этих больных не имело каких-то дополнительных особенностей по сравнению с остальными.

Среди исследованных семей был один близкородственный брак, а также 4 семейных случая из 2 семей. Интересно, что течение заболевания у сиблингов различалось по тяжести симптомов, частоте приступов, а также возрасту манифестации.

Лечение

До постановки диагноза *MKD* пациенты получали самую разнообразную терапию. Всем неоднократно назначались курсы антибиотиков широкого спектра действия.

Для купирования лихорадки все принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (табл. 2), 15 использовали глюкокортикоиды (ГК) для купирования приступов, однако они продолжали беспокоить. 3 пациентам назначался метотрексат, 1 – колхицин, 4 – внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), без видимого эффекта. Четыре пациента получали ингибиторы ФНО-α, у одного из них эта терапия позволила добиться длительной стабилизации состояния, у остальных оказалась абсолютно неэффективной (табл. 2).

23 больным после верификации диагноза были назначены ингибиторы ИЛ-1 (рис. 6, табл. 3). 4 ребенка изначально получали анакинру в средней дозе 5,8 мг/кг/сут. У 2 детей это лечение проводилось более 2 лет, у одного – 10 дней, еще у одного – 14 дней. Терапия позволила добиться прогрессивного улучшения состояния и в 2 случаях – лекарственной ремиссии. Смена препарата не была связана с терапевтическими аспектами или непереносимостью, серьезных нежелательных явлений на фоне терапии анакинрой также отмечено не было. В последующем дети продолжили лечение другим ингибитором ИЛ-1, канакинумабом. Схема его применения в каждом конкретном случае подбиралась индивидуально: она прежде всего зависела от тяжести течения заболевания, выраженности приступов и их продолжительности. Для 16 пациентов изначально был выбран режим терапии 1 раз в 8 недель со средней дозой канакинумаба 4,8 мг/кг, подкожно. Этот режим сохранился для 6 пациентов, в остальных случаях требовалась модификация терапии (рис. 6). У всех 23 больных, получающих ингибиторы ИЛ-1, отмечена стабилизация состояния, а у 17 из них – полная лекарственная ремиссия. У 3 детей лечение было недостаточно эффективным и еще у трех период наблюдения был недостаточным (рис. 6, табл. 3). Трое детей не получали ингибиторы ИЛ-1 в силу разных обстоятельств: у одного из них диагноз был верифицирован посмертно, второму препарат был недоступен (гражданин другого государства), родители третьего отказались от терапии. Летальный исход у пациента, не получавшего ингибиторы ИЛ-1 в связи с их недоступностью, зафиксирован в 2004 г. Его причиной стала полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне амилоидоза почек и синдрома активации макрофагов, несмотря на длительную терапию ГК.

Неблагоприятных реакций, требующих отмены терапии, за весь период наблюдения нами отмечено не было (табл. 4). У 4 пациентов при начальных введениях анакинры (в первые 5–7 дней) отмечалась местная реакция в виде локальной гиперемии, припухлости, болезненности.

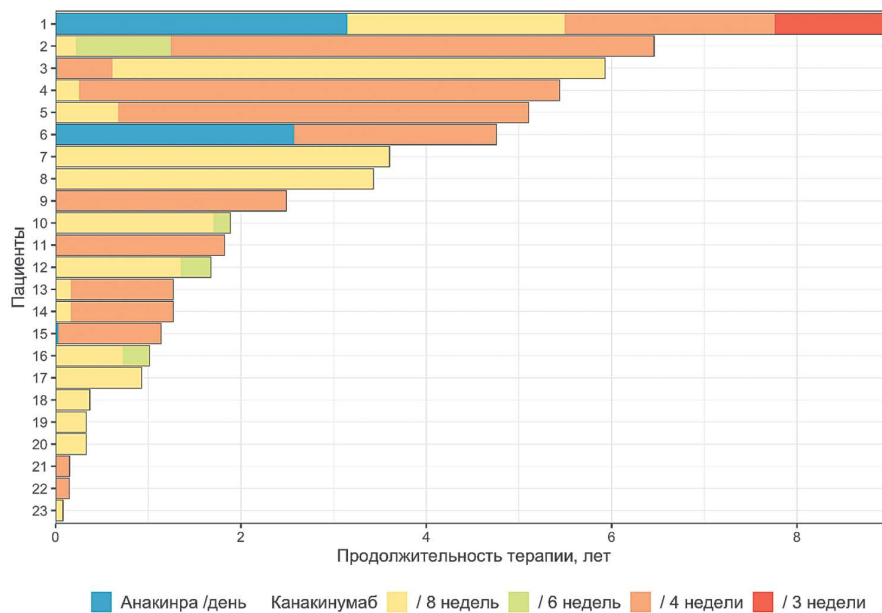


Рис. 6. Режимы терапии ингибиторами ИЛ-1, модификация и продолжительность наблюдения у пациентов с МКД

Местные проявления купировались самостоятельно в течение суток, дополнительной терапии не требовалось. У 1 ребенка на фоне терапии канакинумабом отмечено однократное снижение числа нейтрофилов до 1100 в мкл. Учащения инфекционных эпизодов отмечено не было.

Оценка эффективности терапии свидетельствует о ее выраженном положительном эффекте. Медиана значения индекса AIDAI до лечения составила 68 (25–121), а через 6 мес. после назначения ингибиторов ИЛ-1 – 4 (2–10) (рис. 7). К этому времени лабораторные показатели нормализовались (рис. 8).

У 3 пациентов (П.1, П.9, П.15) несмотря на лечение канакинумабом сохранялись эпизоды лихорадки, нарушения стула, боли в животе, лимфопролиферация и повышение острофазовых показателей неоднократно проводилась коррекция дозы (максимально – до 13 мг/кг), сокращались интервалы между инъекциями (до 3 недель), что привело к снижению частоты обострений, но в настоящее время ни в одном из этих случаев не достигнута лекарственная ремиссия (рис. 6). Учитывая недостаточную эффективность

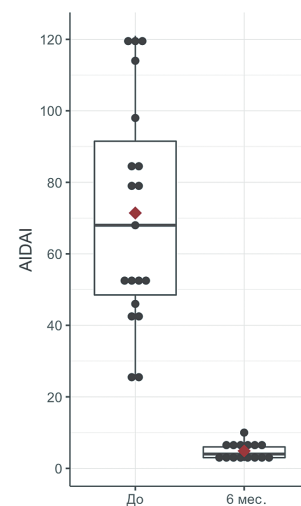


Рис. 7. Динамика индекса AIDAI на фоне терапии ингибиторами ИЛ-1 ($n=20$; $p<0,01$)

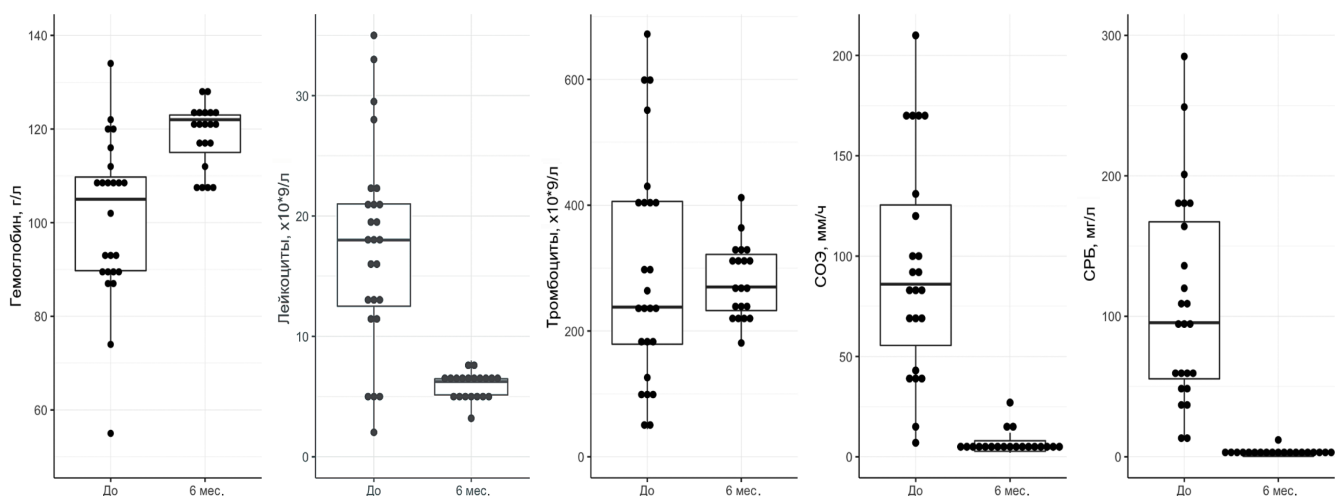


Рис. 8. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии ингибиторами ИЛ-1 ($n=20$; $p<0,01$)

проводимой терапии и вероятность прогрессирования заболевания, принято решение о проведении в ближайшее время аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Обсуждение

MKD является редкой патологией, манифестирующей в раннем детском возрасте, часто имеющей тяжелые клинические проявления и неблагоприятный прогноз в отсутствие специфической патогенетической терапии.

В ряде случаев MKD трудно диагностировать ввиду неспецифической симптоматики, плохой осведомленности различных медицинских специалистов о данной нозологии и методах ее лечения. Интересно, что многие из описанных нами пациентов были направлены в иммунологический центр третьего уровня в связи с наличием клинической картины частых и тяжелых инфекционных заболеваний, под маской которых развивались воспалительные эпизоды MKD. При этом выявление в различных биологических средах целого ряда патогенов, наличие цитопении и изменения, которые выявлялись у некоторых пациентов при иммунологических исследованиях, лишь подтверждали версию о наличии у них «классического» комбинированного иммунодефицитного состояния. Надо сказать, что вопрос о роли инфекционных агентов в развитии приступов MKD остается открытым. У некоторых пациентов с MKD описаны тяжелые инфекционные эпизоды и дефекты гуморального звена иммунитета, требовавшие заместительной терапии иммуноглобулинами [23]. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с MKD заслуживает, на наш взгляд, дальнейшего изучения.

К специфическим лабораторным тестам, помогающим верифицировать диагноз, можно отнести определение уровня мевалоновой кислоты в моче [24, 25] и активности фермента мевалонаткиназы в крови или клетках кожи [26]. Эти методы позволяют диагностировать MKD уже на ранней стадии. В то же время определение уровня IgD в крови не имеет значения для диагностики, так как данный показатель не связан с патогенезом заболевания и тяжестью клинических проявлений, несмотря на использование его в прежнем названии синдрома (HIDS, hyper IgD syndrome – гипер-IgD-синдром) [4, 19, 27].

У 4 пациентов в нашем исследовании заболевание манифестировало с симптомов, напоминающих синдром Маршалла (периодическая лихорадка, налеты на миндалинах, увеличение шейных лимфоузлов) с положительным эффектом при назначении ГК, однако в последующем структура приступов менялась, и эффект ГК был утрачен. У 1 пациента с уже диагностированным MKD отмечалась недостаточная эффективность проводимой патогенетической терапии и сохранялась симптоматика, характерная для синдрома Маршалла, которая была купирована при использовании ГК.

В настоящее время нет стандартов лечения MKD. НПВП в сочетании с ГК снижают выраженность и продолжительность лихорадочных приступов [4]. Эта терапия может быть эффективной в течение достаточно долгого времени при нетяжелых формах MKD. Однако со временем развивается множество нежелательных явлений, связанных с длительным применением ГК, и эффективность лечения снижается [4, 28], что и было отмечено у наших пациентов. Частичное улучшение состояния было описано

на фоне терапии ингибиторами ФНО- α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб), но достигнутый благоприятный эффект со временем теряется [4, 16, 28, 29]. Описаны случаи успешной терапии ингибитором ИЛ-6 (тоцилизумаб) у пациентов с MKD, резистентным к ранее проводимой терапии ингибитором ИЛ-1 [30]. Недостаток изопреноидов приводит к увеличению секреции ИЛ-1, поэтому терапия ингибиторами ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб) приводит к снижению частоты и степени выраженности воспалительных атак, вплоть до полной клинико-лабораторной ремиссии [10, 31, 32]. В 2016 г. завершилось клиническое исследование CLUSTER (Canakinumab Pivotal Umbrella Study in Three Hereditary Periodic Fevers), одной из целей которого была оценка эффективности и безопасности канакинумаба при MKD/HIDS [33, 34]. По результатам клинического исследования уже на 16-й неделе наблюдения терапия была эффективна у 57% больных MKD [34, 35]. С 2016 г. канакинумаб зарегистрирован в РФ по показанию MKD/HIDS [30]. Также есть литературные данные о 6 случаях ТГСК при MKD [37–39]. У одного больного после ТГСК с формированием полного донорского химеризма отмечено возвращение изначального симптомокомплекса, но с более легким течением и с ответом на терапию ингибитором ИЛ-1 [40].

Пациенты, включенные в наше исследование, демонстрировали быстрый и стойкий ответ на терапию ингибиторами ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб), однако не у всех из них зафиксирована полная клинико-лабораторная ремиссия.

Развитие лабораторных методов диагностики, включая молекулярно-генетические, способствует более раннему выявлению заболевания и разработке патогенетических подходов к лечению пациентов с MKD. Необходимо отметить, что в исследуемой группе мутации были равномерно распределены по всему гену *MVK*. Поэтому при подозрении на MKD необходимо провести полное исследование гена, не ограничиваясь оценкой лишь часто встречающихся мутаций.

В заключение хочется сказать, что диагностика и лечение пациентов с MKD требуют комплексного подхода и являются мультидисциплинарными задачами. Ввиду неоднозначной клинико-лабораторной картины пациенты могут длительное время наблюдаться с подобными аутовоспалительными синдромами, включая синдром Маршалла и ФНО- α -ассоциированный периодический синдром (TRAPS), что имело место соответственно у 5 и 2 наших пациентов. Выявление гипоморфных мутаций генов, отвечающих за АВЗ, у пациентов с тяжелым течением заболевания требует, на наш взгляд, дальнейшего поиска генетических дефектов, отвечающих за данную симптоматику.

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. Козлова АЛ, Бурлаков ВИ, Щербина АЮ. Аутовоспалительные заболевания. *Педиатрия*. 2019;98(3):227-234. [Kozlova AL, Burlakov VI, Shcherbina AYU. Autoinflammatory diseases. *Pediatrics*. 2019;98(3):227-234 (In Russ.)].
2. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed*. 2004;75(2):92-99.
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
4. Козлова АЛ, Варламова ТВ, Зимин СБ, Новичкова ГА, Щербина АЮ. Опыт ведения больных с гипер-IgD-синдромом (синдромом дефицита мевалонаткиназы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016;15(1):46-53. [Kozlova AL, Varlamova TV, Zimin SB, Novichkova GA, Shcherbina AYU. Experience in the management of patients with hyper IgD syndrome (mevalonate kinase deficiency syndrome). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology = Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2016;15(1):46-53 (In Russ.)].
5. van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol*. 2013;147:197-206. doi: 10.1016/j.clim.2012.09.011
6. Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, Acquaviva C, Hachulla E, Grateau G, et al. Mevalonate kinase deficiency: A survey of 50 patients. *Pediatrics*. 2011;128:e152-e159. doi: 10.1542/peds.2010-3639
7. Federici S, Vanoni F, Ben-Chetrit E, Cantarini L, Frenkel J, Goldbach-Mansky R, et al.; Eurofever and the Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). An international Delphi survey for the definition of new classification criteria for familial mediterranean fever, mevalonate kinase deficiency, TNF receptor-associated periodic fever syndromes, and cryopyrin-associated periodic syndrome. *J Rheumatol*. 2019;46(4):429-436. doi: 10.3899/jrheum.180056
8. Jeyaratnam J, Ter Haar N, Lachmann H, Simon A, Brogan P, Doglio M, et al. Genetic and phenotypic characteristics of 114 patients with mevalonate kinase deficiency. *Pediatr Rheumatol*. 2015;13(Suppl 1):25. doi: 10.1186/1546-0096-13-S1-P25
9. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the AIDs Delphi study participants. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): A Delphi study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1558-1565. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212515
10. Stoffels M, Jongekrijg J, Remijn T, Kok N, van der Meer JW, Simon A. TLR2/TLR4-dependent exaggerated cytokine production in hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(2):363-368. doi: 10.1093/rheumatology/keu341
11. Kuijk LM, Mandey SH, Schellens I, Waterham HR, Rijkers GT, Coffey PJ, et al. Statin synergizes with LPS to induce IL-1 β release by THP-1 cells through activation of caspase-1. *Mol Immunol*. 2008;45(8):2158-2165.
12. Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SH, Buurman SW, Houten SM, Wanders RJ, et al. Lack of isoprenoid products raises ex vivo interleukin-1 β secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46(10):2794-2803.
13. Favier LA, Schulert GS. Mevalonate kinase deficiency: Current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016;9:101-110.
14. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and Eurofever Project. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: A series of 114 cases from the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(11):2795-2805. doi: 10.1002/art.39763
15. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:301-310. doi: 10.1097/MD.0b013e318190c6b7
16. Tanaka T, Yoshioka K, Nishikomori R, Sakai H, Abe J, Yamashita Y, et al. National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics. *Mod Rheumatol*. 2019;29(1):181-187. doi: 10.1080/14397595.2018.1442639
17. Международный молекулярно-генетический регистр наследственных аутовоспалительных заболеваний [International molecular genetic registry of hereditary autoinflammatory diseases (In Russ.)]. URL: <https://infervers.umai-montpellier.fr/web/index.php> (Дата доступа: 04.11.2020).
18. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDA) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2168-2173.
19. Celsi F, Tommasini A, Crovella S. "Hyper-IgD syndrome" or "mevalonate kinase deficiency": An old syndrome needing a new name? *Rheumatol Int*. 2014;34:423-424.
20. Cekin N, Akyurek ME, Pinarbasi E, Ozen F. MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of familial mediterranean fever gene. 2017;626:9-13. doi: 10.1016/j.gene.2017.05.013
21. Ruiz-Ortiz E, Iglesias E, Soriano A, Buján-Rivas S, Español-Rego M, Castellanos-Moreira R, et al. Disease phenotype and outcome depending on the age at disease onset in patients carrying the R92Q low-penetrance variant in *TNFRSF1A* gene. *Front Immunol*. 2017;8:299. doi: 10.3389/fimmu.2017.00299
22. Naselli A, Penco F, Cantarini L, Insalaco A, Alessio M, Tommasini A, et al. Clinical characteristics of patients carrying the Q703K variant of the NLRP3 gene: A 10-year multicentric national study. *J Rheumatol*. 2016;43(6):1093-1100. doi: 10.3899/jrheum.150962
23. Sornsakrin M, Wenner K, Ganschow R. B cell cytopenia in two brothers with hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Pediatr*. 2009;168(7):825-831. doi: 10.1007/s00431-008-0843-6
24. Siavoshian S, Simoneau C, Maugeais P, Marks L, Rodary L, Gardette J, et al. Measurement of mevalonic acid in human urine by bench top gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 1995;243(2):129-136.
25. Rodrigues AV, Maggs JL, McWilliam SJ, Pirmohamed M, Coen M, Wilson ID, et al. Quantification of urinary mevalonic acid as a biomarker of HMG-CoA reductase activity by a novel translational LC-MS/MS method. *Bioanalysis*. 2014;6(7):919-933.
26. Gibson KM, Lohr JL, Broock RL, Hoffmann G, Nyhan WL, Sweetman L, et al. Mevalonate kinase in lysates of cultured human fibroblasts and lymphoblasts: Kinetic properties, assay conditions, carrier detection and measurement of residual activity in a patient with mevalonic aciduria. *Enzyme*. 1989;41(1):47-55.
27. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(10):1597-600. doi: 10.1093/rheumatology/kem200
28. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Paediatric Rheumatology International Trials O, The Eurofever/Eurotraps Project Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678-685.
29. Di Gangi M, Amato G, Converso G, Benenati A, Leonetti C, Borella E, et al. Long-term efficacy of adalimumab in hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(10):605-607.
30. Shendi HM, Devlin LA, Edgar JD. Interleukin 6 blockade for hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2014;20(2):103-105.
31. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИЛАРИС®. [Instructions for medical use of the medicinal product ILARIS® (In Russ.)] URL:

- <https://www.novartis.ru/sites/www.novartis.ru/files/2017-11-16-ilaris-lyo-npi-v3-2-full-version.pdf> (Дата доступа: 04.11.2020).
32. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2155-2158.
 33. Arostegui JJ, Anton J, Calvo I, Robles A, Iglesias E, López-Montesinos B, et al. Open-label, phase II study to assess the efficacy and safety of canakinumab treatment in active hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1679-1688.
 34. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1908-1919.
 35. Моисеев СВ, Рамеев ВВ. Канакинумаб в лечении периодической болезни и других аутовоспалительных заболеваний — исследование CLUSTER. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;4:59-64. [Moiseev SV, Rameev VV. Canakinumab in the treatment of periodic illness and other autoinflammatory diseases — The CLUSTER Study. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2018;4:59-64 (In Russ.)].
 36. Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: Introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med.* 2005;63(7):260-264.
 37. Erdol S, Cekic S, Cakir Kilic S, Saglam H, Sebnem Kilic S. Massive ascites in a canakinumab resistant case with MVA leading to bone marrow transplantation. *Rheumatol Int.* (2016) 36:1011-1013
 38. Giardino S, Lanino E, Morreale G, Madeo A, Di Rocco M, Gattorno M, et al. Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics.* 2015;135(1):e211-e215.
 39. Neven B, Valayannopoulos V, Quartier P, Blanche S, Prieur AM, Debré M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in mevalonic aciduria. *N Engl J Med.* 2007;356:2700-2703.
 40. Szymanski AM, Dávila Saldaña B, Ferreira CR, Loechele B, Jung L. Mevalonic aciduria: Does stem cell transplant fully cure disease? *Pediatr Transplant.* 2020;24(1):e13604. doi: 10.1111/ptr.13604.
- Козлова А.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>
Блудова В.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0960-3089>
Бурлаков В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>
Райкина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Варламова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0501-8686>
Курникова М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>
Ремизов А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1918-0841>
Терещенко Г.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
Моисеева А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-3811>
Дибирова С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0596-6088>
Хорева А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>
Роппельт А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-1267>
Родина Ю.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Кузьменко Н.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>
Мухина А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>
Калашникова Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5404-6122>
Игишева Л.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7102-3571>
Мартынова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2108-5798>
Жогова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2336-6246>
Зимин С.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4514-8469>
Барabanова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2088-4515>
Котова Ю.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9328-0678>
Новичкова Г.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Щербина А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Клинико-фармакологические особенности течения ювенильного идиопатического артрита у 170 пациентов с полной и неполной вакцинацией против кори, паротита, краснухи и дифтерии: результаты проспективного пилотного исследования

Н.А. Любимова¹, И.В. Фридман², О.В. Голева², С.М. Харит^{2,3}, М.М. Костик

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 197341, Российская Федерация,

Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

197022, Российская Федерация,

Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 13

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

194100, Российская Федерация,

Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Актуальность. Пациенты с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) после выявления заболевания, как правило, имеют медицинский отвод от возрастных прививок (ревакцинаций), что приводит к снижению защитных поствакцинальных антител.

Цель исследования — изучить взаимосвязь особенности течения ювенильного идиопатического артрита у детей с полным и неполным комплексом возрастных вакцинаций против кори, паротита, краснухи и дифтерии.

Материалы и методы. В проспективное пилотное исследование были включены данные 170 детей (55 мальчиков и 115 девочек) в возрасте от 2 до 17 лет с диагнозом ЮИА, ранее получавших вакцинацию против кори, краснухи, паротита (ККП) и дифтерии. У всех пациентов методом иммуноферментного анализа определяли уровни поствакцинальных IgG-антител. В зависимости от наличия вакцинаций и ревакцинаций пациенты были разделены на две группы: пациенты с полной и неполной вакцинацией. Под неполной вакцинацией понималось меньшее число введения вакцин для данной возрастной группы в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты. Неполный комплекс вакцин против ККП выявлен у 50 детей старше 6 лет (32,5%). Неполный комплекс вакцин против дифтерии имел место у 6/16 (37,5%) детей младше 6 лет, у 53/110 (48,2%) детей в возрасте 6–14 лет и у 26/44 (59,1%) детей старше 14 лет. Основными предикторами неполной вакцинации против ККП были: возраст дебюта <4 лет (отношение шансов (ОШ) — 12,2 [5,0–28,9]; $p=0,0000001$); продолжительность ЮИА >3 лет (ОШ=4,4 [2,0–9,9]; $p=0,0002$); продолжительность терапии метотрексатом >3 лет (ОШ=5,7 [2,7–12,0]; $p=0,000001$); терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) (ОШ=2,5 [1,3–4,9]; $p=0,008$); лечение >1 ГИБП (ОШ=3,3 [1,1–10,4]; $p=0,002$). Основными предикторами неполной вакцинации против дифтерии были следующие: продолжительность ЮИА >3 лет (ОШ=3,4 [1,8–6,5]; $p=0,0002$); длительность терапии метотрексатом >2,8 года (ОШ=4,1 [2,1–8,1]; $p=0,00004$); терапия ГИБП (ОШ=2,4 [1,3–4,4]; $p=0,006$). В множественной регрессии только возраст начала ЮИА ($p=0,00001$) и продолжительность лечения метотрексатом ($p=0,003$) были предикторами неполной вакцинации против ККП; продолжительность лечения метотрексатом ($p=0,005$) и ГИБП ($p=0,05$) — предикторами неполной вакцинации против дифтерии.

Выводы. Неполная вакцинация у детей с ЮИА ассоциирована с более ранним возрастом дебюта и применением иммуносупрессивной терапии, что отражает отношение врачей и родителей пациентов к вакцинации детей с ревматическими заболеваниями. Требуется дальнейшие исследования, направленные на изучение безопасности вакцин у детей с ревматическими заболеваниями, что может изменить сложившиеся предубеждения против вакцинации.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, вакцины, неполный комплекс вакцинации, корь, краснуха, эпидемический паротит, дифтерия

Для цитирования: Любимова НА, Фридман ИВ, Голева ОВ, Харит СМ, Костик ММ. Клинико-фармакологические особенности течения ювенильного идиопатического артрита у 170 пациентов с полной и неполной вакцинацией против кори, паротита, краснухи и дифтерии: результаты проспективного пилотного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):335–343.

THE MAIN FACTORS, ASSOCIATED WITH INCOMPLETE VACCINATION AGAINST MEASLES, PAROTITIS, RUBELLA, AND DIPHTHERIA IN 170 JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS PATIENTS: THE RESULTS OF PROSPECTIVE PILOT STUDY

Natalya A. Lybimova¹, Irina V. Fridman², Olga V. Goleva², Susanna M. Kharit^{2,3}, Mikhail M. Kostik³

Background. Patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) may have incomplete vaccination against different vaccines leads to lower protective levels of anti-vaccine antibodies.

The aim of the study — to evaluate the rate and the main factors of incomplete vaccination against measles, parotitis, rubella (MMR), and diphtheria in JIA patients.

Methods. In the present study were included data 170 JIA (55 boys and 115 girls) aged from 2 to 17 years, who received scheduled vaccination before the age of 2 years and before JIA onset against measles, parotitis, diphtheria and rubella. Incomplete vaccination means the reduced number of vaccine to age. In all patients the IgG anti-vaccine antibodies levels were detected with ELISA. Data presented with odds ratio (OR) with 95 confidence interval (CI).

Results. Incomplete vaccination against MMR was in 50 (32.5%) of children less than 6 years. Incomplete vaccination against diphtheria was in 6/16 (37.5%) of children less than 6 year, in 53/110 (48.2%) of children aged 6–14 years and

¹Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Professor Popov str., 13

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2

Контакты: Костик Михаил Михайлович, kost-mikhail@yandex.ru

Contacts: Mikhail Kostik, kost-mikhail@yandex.ru

Поступила 08.08.2020
Принята 25.05.2021

in 26/44 (59.1%) of the JIA patients more than 14 years. The main predictors in logistic regression for incomplete vaccination for MMR were: onset age <4 years (OR=12.2 [95% CI: 5.0–28.9]; $p=0.000001$), JIA duration >3.1 years (OR=4.4 [95% CI: 2.0–9.9]; $p=0.0002$), methotrexate duration >3 years (OR=5.7 [95% CI: 2.7–12.0]; $p=0.000012$); biologic treatment (OR=2.5 [95% CI: 1.3–4.9]; $p=0.008$) and treatment >1 biologic (OR=3.3 [95% CI: 1.1–10.4]; $p=0.002$); for diphtheria were: JIA duration >3.1 years (OR=3.4 [95% CI: 1.8–6.5]; $p=0.0002$), methotrexate duration >2.8 years (OR=4.1 [95% CI: 2.1–8.1]; $p=0.00004$), biologic treatment (OR=2.4 [95% CI: 1.3–4.4]; $p=0.006$). In the multiple regression only JIA onset age ($p=0.00001$) and duration of methotrexate ($p=0.003$) were predictors of incomplete vaccination against MMR. Methotrexate duration ($p=0.005$) and biologics treatment ($p=0.05$) were predictors of incomplete vaccination against diphtheria.

Conclusion. The main predictor of incomplete vaccination was younger onset age of JIA. Children received more intensive immunosuppression usually have scheduled vaccination rarely which leads to increased number of patients without protective antibody levels. These facts indicate the attitude of physicians parents to vaccination in immunocompromised children. Further investigations required for assessment of safety of vaccinations in children with rheumatic diseases may be a factor for changing this prejudice.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, vaccines, incomplete vaccination complex, measles, rubella, mumps, diphtheria

For citation: Lybimova NA, Fridman IV, Goleva OV, Kharit SM, Kostik MM. The main factors, associated with incomplete vaccination against measles, parotitis, rubella, and diphtheria in 170 juvenile idiopathic arthritis patients: the results of prospective pilot study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):335–343 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-335-343

Введение

Пациенты с ревматическими заболеваниями (РЗ) подвергаются большему риску инфекций, чем сопоставимые по возрасту и полу пациенты без РЗ из-за их аберрантного иммунитета и частого применения иммуносупрессивных препаратов [1–3].

Они также значительно чаще сталкиваются с инфекциями, требующими госпитализации, включая сепсис и пневмонию [4, 5].

Внедрение анти-ФНО-терапии способствовало изменению структуры инфекций у больных РЗ. Было сообщено, что распространенные инфекции, такие как инфекции верхних дыхательных путей, часто являются неблагоприятными событиями и причинами отмены анти-ФНО-терапии в клинических и обсервационных исследованиях [6, 7].

Применение анти-ФНО-терапии является фактором риска развития туберкулеза и оппортунистических инфекций, ассоциированных с нарушенным Th1-ответом [2, 8–10].

Эскалация режимов лечения может приводить к тому, что многие пациенты могут иметь измененный «защитный» иммунный ответ (т. е. подавление Т- и В-клеток), что может привести к увеличению риска инфекционных заболеваний [5, 11, 12]. Одним из факторов, позволяющих уменьшить число инфекционных осложнений либо степень выраженности инфекций, является вакцинация [13]. В настоящее время многие дети с ревматическими заболеваниями прекращают вакцинироваться после установления диагноза ревматического заболевания, так как большая часть практикующих педиатров и детских ревматологов необоснованно боятся осложнений вакцинации, декомпенсации основного процесса, а также считают вакцинацию неэффективной при применении иммуносупрес-

сивной терапии. Распространено мнение, что вакцины могут вызвать стойкий ауто-иммунный ответ и привести к рецидивам РЗ [14, 15]. Отношение специалистов формирует страх родителей перед риском обострения ревматического заболевания из-за вакцинации, поэтому многие дети с ревматическими заболеваниями не получают прививок в рамках национальных программ [16]. Снижение охвата вакцинацией в целом, а не только среди пациентов с ревматическими заболеваниями, при сохранении заболеваемости и смертности от вакциноуправляемых инфекций является глобальной нерешенной проблемой [17–19].

Цель исследования — изучить взаимосвязь особенности течения ЮИА у детей с полным и неполным комплексом возрастных вакцинаций против кори, паротита, краснухи и дифтерии.

Материалы и методы

В проспективное пилотное исследование были включены данные 170 детей (55 мальчиков и 115 девочек) в возрасте от 2 до 17 лет с диагнозом ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), получавших плановые вакцинации против кори, краснухи, паротита (ККП) и дифтерии. Диагноз ЮИА устанавливался на основании критериев ILAR (1997) [20]. У всех пациентов с помощью иммуноферментного анализа определялись уровни поствакцинальных антител (класса IgG) при помощи коммерческого набора «Вектор-Бест» (Россия) для кори, краснухи, паротита, при помощи набора IBL International GMBH (Германия) — для дифтерии. Концентрации IgG определяли по калибровочным кривым, построенным с использованием программного обеспечения Дупек

Technologies Inc. (США). Минимальный защитный уровень антител устанавливали в соответствии с критериями, указанными в инструкции производителя: для противокоревых IgG — 0,18 МЕ/мл (коэффициент вариации (CV) — 8%; аналитическая чувствительность — 0,07 МЕ/мл); для антител к вирусу краснухи — 10 МЕ/мл (CV=8%; аналитическая чувствительность — 2 МЕ/мл); к дифтерийному анатоксину — 0,09 МЕ/мл (CV=7,5%; аналитическая чувствительность — 0,004 МЕ/мл). Минимальную защитную концентрацию IgG к вирусу эпидемического паротита устанавливали при коэффициенте позитивности >1,0. Коэффициент позитивности рассчитывали как отношение оптической плотности (ОП), полученной в двухволновом (450/620 нм) режиме в лунке с образцом пациента, к критической ОП ($ОП_{крит.}$), вычисляемой по формуле: $ОП_{крит.} = ОП_{ср.}(K-) + 0,3$, где $ОП_{ср.}(K-)$ — среднее арифметическое значение ОП в лунках с отрицательным контрольным образцом.

Информация о выполненной плановой вакцинации против ККП, дифтерии получена из карт профилактических прививок (форма 63). Родители либо законные представители пациентов опрашивались о причинах неполной вакцинации. Данные о приеме лекарственных препаратов, а также характеристики течения ЮИА получены из медицинской документации пациента (выписные справки, карта развития ребенка) и путем опроса больных или их родителей. Оценивались следующие классы лекарственных препаратов: кортикостероиды, метотрексат, генно-инженерная биологическая терапия.

Пациенты в зависимости от соблюдения Национального календаря профилактических прививок РФ были разделены на две группы: пациенты с полной и неполной вакцинацией. Под неполной вакцинацией понималось меньшее число введенных вакцин для данной возрастной группы в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. У всех пациентов с ЮИА оценивались характеристики течения заболевания, особенности проводимой терапии.

Статистический анализ

Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали. Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ Statistica, версия 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона χ^2 . Сравнение количественных переменных выполнялось при помощи теста Манна — Уитни. Связь изученных признаков с увеличением вероятности неполной возрастной вакцинации оценивали путем определения чувствительности (доля правильно идентифицированных случаев неполной вакцинации для соответствующего возраста, Se), специфичности (доля правильно идентифицированных случаев полной вакцинации для соответствующего возраста, Sp), прогностичности положительного/отрицательного результата, площади под кривой (AUC, Area Under the Curve) и диагностического отношения шансов (ОШ), во всех случаях с указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ). Для количественных переменных в качестве порогового принималось значение, обладающее наибольшей чувствительностью и специфичностью одновременно. Факторы,

связанные с неполной вакцинацией, устанавливали при помощи бинарной логистической регрессии путем включения в анализ количественных и качественных показателей, связанных с зависимой переменной (больные с неполным комплексом вакцин к соответствующей инфекции) по результатам однофакторного регрессионного анализа. В многофакторной статистической модели учитывали: возраст дебюта ЮИА; продолжительность ЮИА; длительность терапии ЮИА метотрексатом; факт терапии ГИБП; опыт терапии более чем одним ГИБП в анамнезе. Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Экспертиза проведена в этическом комитете ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 9/2 от 02.09.2019).

Результаты

Характеристика пациентов с ЮИА, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Неполный комплекс вакцинации против ККП (отсутствие ревакцинирующей прививки) выявлен у 50 детей старше 6 лет (32,5%). Неполный комплекс вакцин против дифтерии имел место у 6/16 (37,5%) детей младше 6 лет (менее 3 прививок), у 53/110 (48,2%) детей в возрасте 6—14 лет (менее 4 прививок) и у 26/44 (59,1%) детей старше 14 лет (отсутствие ревакцинации в 14 лет). Ревакцинацию против ККП получили 93/154 (60,4%) детей старше 6 лет с ЮИА. При анализе причин неполного комплекса прививок было установлено, что основными причинами были отказ родителей, негативный настрой медицинских работников, страх перед развитием обострения артрита или ухудшением текущего статуса.

Неполный комплекс вакцинации против ККП и дифтерии у пациентов с ЮИА был связан с более ранним возрастом дебюта и большей продолжительностью ЮИА; с этим же ассоциированы большая длительность терапии метотрексатом, более частое использование ГИБП, а также применение более одного ГИБП в анамнезе (табл. 2).

Проведенный анализ показал, что в группе детей с неполным комплексом прививок имели место тенденции к меньшему числу детей, сохранивших защитные титры антител к кори, и статистически значимое различие по числу детей, защищенных от паротита и дифтерии. Однако среднеарифметическая величина титров антител у детей, получивших все возрастные прививки, статистически значимо не отличалась от таковой у привитых неполностью (табл. 3). Из полученных данных следует, что отсутствие возрастных ревакцинаций приводит к увеличению числа пациентов с ЮИА, не защищенных от управляемых инфекций.

Поскольку развитие ЮИА является фактором, негативно влияющим на последующую вакцинацию, нами был проведен субанализ, включавший пациентов, заболевших ЮИА в возрасте младше 7 лет, т. е. тех, кто заболел до плановой ревакцинации против кори, краснухи и паротита. Пациенты были разделены на 2 группы — те, кто не получил ревакцинацию против ККП вследствие развития ЮИА, и те, кто продолжил плановую ревакцинацию, несмотря на развитие ЮИА. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с ЮИА

Параметр	Результат (n=170)
Девочки, n (%)	115 (67,7)
Возраст дебюта, лет	6,0 (3,7; 9,0)
Возраст включения в исследование, лет	11,4 (7,6; 14,8)
Продолжительность ЮИА, лет	3,8 (1,9; 6,5)
Субтип ЮИА, n (%):	
олигоартрит	73 (42,9)
полиартрит	61 (35,9)
системный артрит	16 (9,4)
энтезит-ассоциированный артрит	20 (11,8)
Терапия:	
Системные ГКС, n (%)	43 (25,3)
Длительность терапии ГКС, лет	2,5 (0,7; 5,5)
Метотрексат, n (%)	154 (90,6)
Длительность терапии метотрексатом, лет	2,5 (1,1; 5,3)
ГИБП, n (%), из них:	82 (48,2)
тоцилизумаб	16 (19,5)
этанерцепт	36 (43,9)
адалимумаб	24 (29,3)
абатацепт	6 (7,3)
Из них ингибиторы ФНО-α, n (%)	60 (73,2)
Более 1 ГИБП в анамнезе, n (%)	16 (9,4)
Монотерапия 1 классом ЛП, n (%)	67 (39,4)
2 класса ЛП, n (%)	56 (32,9)
3 класса ЛП, n (%)	33 (19,4)
Комбинированная терапия, n (%)	89 (52,4)
Длительность терапии ГИБП	1,3 (0,1; 4,2)

Примечание: ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГКС – глюкокортикостероиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α – блокатор фактора некроза альфа; ЛП – лекарственный препарат

По результатам субанализа у детей, заболевших ЮИА до ревакцинации против ККП, не выявлено статистически значимых различий ни по характеристикам ЮИА, ни по проводимой терапии, за исключением более раннего возраста дебюта ЮИА, от тех, кто получил ревакцинацию. Отмечена обратная связь наличия ревакцинации с длительностью течения ЮИА.

Рассчитано пороговое значение возраста дебюта ЮИА, составившее ≤4,0 года (Se=0,67; Sp=0,74), ассоциированное с отказом от выполнения ревакцинации против ККП. Различий в титрах антител против ККП, равно как и в числе детей с защитным титром против данных инфекций, между группами пациентов, имевших и не имевших ревакцинацию против ККП, не обнаружено.

Для проведения анализа чувствительности и специфичности, а также для расчета отрезных значений факторов, ассоциированных с неполным комплексом вакцинаций, у пациентов с ЮИА был проведен расчет пороговых значений количественных параметров (табл. 5).

При расчете факторов риска, ассоциированных с неполным комплексом вакцинаций против кори, краснухи, эпидемического паротита и дифтерии, при помощи многофакторного регрессионного анализа установлены следующие предикторы – возраст дебюта ЮИА и продолжительность терапии метотрексатом (табл. 6)

Обсуждение

В настоящее время вопрос своевременной вакцинации детей, в том числе с различной хронической патологией, является чрезвычайно актуальным. Снижение доверия к вакцинопрофилактике привело к снижению числа привитых и определило рост в мире ряда управляемых

Таблица 2. Особенности течения ЮИА у пациентов с полным и неполным комплексом вакцин

Параметры	ККП, неполный комплекс вакцин		p	Дифтерия, неполный комплекс вакцин	
	да	нет		да	нет
Пол – женский, n (%)	37 (74,0)	78 (65,0)	0,253	60 (70,6)	55 (64,7)
Возраст дебюта ЮИА, лет	4,0 (3,0; 5,9)	7,0 (4,9; 11,0)	0,000001	5,0 (3,0; 8,0)	6,6 (4,4; 10,1)
Длительность ЮИА, лет	5,5 (3,2; 8,6)	3,1 (1,5; 5,4)	0,0005	4,5 (2,8; 8,7)	2,9 (1,3; 5,5)
Субтип ЮИА, n (%):					
олигоартрит	22 (44,0)	51 (42,5)		36 (42,4)	37 (43,5)
полиартрит	19 (38,0)	42 (35,0)	0,455	33 (38,8)	28 (32,9)
системный артрит	6 (12,0)	10 (8,3)		6 (7,1)	10 (11,8)
энтезит-ассоциированный артрит	3 (6,0)	17 (14,2)		10 (11,8)	10 (11,8)
Терапия:					
Системные ГКС, n (%)	15 (30,0)	28 (23,3)	0,362	25 (29,4)	18 (21,2)
Метотрексат, n (%):	48 (96,0)	106 (88,3)	0,119	80 (94,1)	74 (87,1)
ГИБП, n (%), из них:					
тоцилизумаб	6/35 (17,1)	10/61 (16,4)		7/58 (12,1)	9/38 (23,7)
этанерцепт	15/35 (42,9)	21/61 (34,4)	0,767	25/58 (43,1)	11/38 (28,9)
адалимумаб	9/35 (25,7)	15/61 (24,6)		14/58 (24,1)	10/38 (26,3)
абатацепт	2/35 (5,7)	4/61 (6,6)		4/58 (6,9)	2/38 (5,3)
ГИБП, n (%):	32 (64)	50 (42)	0,008	50 (59)	32 (38)
Более 1 ГИБП в анамнезе, n (%)	10 (20)	6 (5)	0,002	10 (12)	6 (7)
Ингибиторы ФНО-α, n (%)	20/27 (74,1)	33/44 (75,0)	0,931	35 (79,6)	18 (66,7)
Длительность терапии ГКС, мес.	4,0 (1,0; 6,9)	1,2 (0,4; 4,5)	0,149	3,5 (0,7; 6,9)	1,2 (0,6; 4,0)
Длительность терапии МТТ, лет	5,0 (2,1; 7,5)	1,8 (0,9; 3,2)	0,000006	3,3 (1,7; 7,3)	1,7 (0,9; 2,9)
Длительность терапии ГИБП, лет	3,5 (0,6; 5,4)	1,1 (0,03; 2,9)	0,143	1,8 (0,3; 5,2)	1,0 (0,04; 2,5)

Примечание: ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГКС – глюкокортикостероиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α – блокаторы фактора некроза опухоли альфа; МТТ – метотрексат

Таблица 3. Характеристики поствакцинального иммунитета против кори, краснухи, эпидемического паротита и дифтерии у пациентов с ЮИА с полным и неполным комплексом вакцин

Параметры	Неполный комплекс вакцин против ККП	
	Да (n=50)	Нет (n=120)
Титр антител против вируса кори IgG, Ме/мл	0,2 (0,0; 0,5)	0,2 (0,09; 0,6)
Число пациентов с защитным титром IgG антител против кори, n (%)	25 (50)	73 (60,8)
Титр антител против эпидемического паротита IgG, Ме/мл	1,9 (0,0; 5,1)	2,9 (1,3; 5,3)
Число пациентов с защитным титром IgG против эпидемического паротита, n (%)	35 (70,0)	101 (84,2)
Титр антител против вируса краснухи IgG, Ме/мл	69,9 (36,9; 119,6)	87,3 (45,3; 198,3)
Число пациентов с защитным титром IgG против вируса краснухи, n (%)	49 (98,0)	119 (99,2)
Параметры	Неполный комплекс вакцин против дифтерии	
	Да (n=85)	Нет (n=85)
Титр противодифтерийных антител IgG, Ме/мл	0,07 (0,03; 0,22)	0,2 (0,06; 0,4)
Число пациентов с защитным титром IgG против дифтерии, n (%)	34 (40,0)	54 (63,5)

Таблица 4. Особенности течения ЮИА у пациентов, заболевших до первой плановой ревакцинации, с полным и неполным комплексом прививок

Параметры	Ревакцинация против ККП	
	Нет (n=70)	Да (n=31)
Пол – женский, n (%)	20 (29)	11 (36)
Возраст включения в исследование, лет	7,3 (6,1; 11,4)	11,5 (9,1; 14,9)
Возраст дебюта ЮИА, лет	3,6 (3,0; 5,0)	5,0 (4,0; 6,0)
Длительность ЮИА, лет	3,8 (2,5; 7,8)	6,7 (4,3; 10,7)
Субтип ЮИА, n (%):		
олигоартрит	37 (53)	17 (55)
полиартрит	22 (31)	7 (23)
системный артрит	6 (9)	3 (10)
энтезит-ассоциированный артрит	5 (7)	4 (13)
Терапия:		
Системные ГКС, n (%)	18 (26)	5 (16)
Метотрексат, n (%)	68 (97)	26 (84)
ГИБП, n (%), из них:		
тоцилизумаб	6 (17)	3 (22)
этанерцепт	15 (43)	7 (50)
адалимумаб	12 (34)	2 (14)
абатацепт	2 (6)	2 (14)
ГИБП, n (%)	35 (50)	14 (46)
Более 1 ГИБП в анамнезе, n (%)	11 (16)	4 (13)
Ингибиторы ФНО-α, n (%)		
Длительность терапии ГКС	1,8 (0,3; 5,5)	6,8 (4,8; 8,1)
Длительность терапии МТТ	3,2 (1,5; 6,0)	2,9 (1,6; 7,0)
Длительность терапии ГИБП	2,4 (0,1; 5,3)	4,7 (1,6; 6,7)
Титр антител против вируса кори IgG, Ме/мл	0,23 (0,0; 0,65)	0,19 (0,1; 0,5)
Число пациентов с защитным титром IgG антител против кори, n (%)	25/36 (70)	3/4 (75)
Титр антител против эпидемического паротита IgG, Ме/мл	2,3 (1,0; 5,2)	2,8 (1,1; 5,6)
Число пациентов с защитным титром IgG против эпидемического паротита, n (%)	30/36 (83)	4/4 (100)
Титр антител против вируса краснухи IgG, Ме/мл	86,8 (38,2; 144,6)	87,4 (47,1; 200,0)
Число пациентов с защитным титром IgG против вируса краснухи, n (%)	36/36 (100)	4/4 (100)

Примечание: ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГКС – глюкокортикостероиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α – блокаторы фактора некроза опухоли альфа; МТТ – метотрексат

инфекций, в частности кори – с 2016 г. по настоящее время, коклюша – с 2011 г.; также в 2019 г. наметилось увеличение числа больных дифтерией. По оценкам экспертов ВОЗ, к 2018 г. только 129 стран достигли 90-процентного охвата вакциной DTP (дифтерия, коклюш, столбняк), но 19,4 млн младенцев во всем мире не были охвачены плановой иммунизацией [18]. Только 86% детей получили одну дозу противокоревой вакцины к своему второму

дню рождения, и, несмотря на то, что 171 страна включила вторую дозу в плановую иммунизацию, только 69% детей получили две дозы противокоревой вакцины [18].

По данным эпидемиологических исследований, наиболее часто упоминаемые причины отказа от вакцинации включали: незнание матерями/опекунами о необходимости вакцинации (35,3%); страх перед побочными эффектами (23%); чрезмерную занятость матери/опекуна

Таблица 5. Параметры ЮИА, ассоциированные с неполным комплексом прививок против кори, краснухи, эпидемического паротита и дифтерии

Признак	ОШ (95% ДИ)	Se	Sp	ППР	ПОР	p
Неполный комплекс вакцин против кори, краснухи, эпидемического паротита						
Возраст дебюта ЮИА <4 лет*	12,2 (5,0-29,9)	0,67	0,74	51,3	84,6	0,0000001
Длительность ЮИА >3 лет*	4,4 (2,0-9,9)	0,5	0,81	87,9	38,7	0,0002
Длительность терапии МТТ >3 лет*	5,7 (2,7-12,0)	0,74	0,67	83,2	52,3	0,000002
ГИБТ	2,5 (1,3-4,9)	0,64	0,58	73,0	47,5	0,008
Более 1 ГИБП в анамнезе	3,3 (1,1-10,4)	0,63	0,67	32,3	87,9	0,002
Неполный комплекс вакцинаций против дифтерии						
Возраст дебюта ЮИА <4 лет*	1,9 (0,9-3,8)	0,8	0,32	46,9	74,3	0,08
Длительность ЮИА >3 лет*	3,4 (1,8-6,5)	0,55	0,73	82,3	43,1	0,0002
Длительность терапии МТТ >3 лет*	4,1 (2,1-8,1)	0,73	0,61	78,4	54,9	0,0004
ГИБП	2,4 (1,3-4,4)	0,59	0,62	68,9	51,5	0,006
Более 1 ГИБП в анамнезе	1,08 (0,4-3,3)	0,63	0,39	12,1	88,7	0,022

Примечание: * – пороговые значения рассчитаны при помощи AUC-ROC-анализа; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ППР/ПОР – прогностичность положительного/отрицательного результатов; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; МТТ – метотрексат

Таблица 6. Параметры многофакторного регрессионного анализа, ассоциированные с неполным комплексом вакцинаций против кори, краснухи, эпидемического паротита и дифтерии, у пациентов с ЮИА

Параметры	p, ККП	p, дифтерия
Пересечение	0,00002	0,004
Возраст дебюта	0,00001	0,476
Длительность ЮИА	0,062	0,637
Длительность терапии метотрексатом	0,003	0,005
ГИБП	0,668	0,056
Более 1 ГИБП в анамнезе	0,583	0,217

Примечание: ККП – корь, краснуха, паротит; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

(16,6%); удаленность от центров вакцинации (13,8%); отсутствие вакцинаторов или вакцин в центрах вакцинации (10,7%) [21]. Причины неполной вакцинации были аналогичны: опекуны не знали о необходимости последующих вакцинаций (27,3%); отсутствие вакцинаторов или вакцин (17,7%); чрезмерная занятость матери/опекуна (14,8%); страх побочных эффектов (11,2%); отсрочка на другое время (8,7%) [21].

Неоптимальный охват вакцинацией приводит к вспышкам вакциноуправляемых инфекций, в частности кори [22] и коклюша [23].

В результате исследования непривитости 3899 детей против кори и неполной вакцинации против коклюша установлено, что более низкое родительское образование (ОШ=1,99; 95% ДИ: 1,02–3,91), неполные семьи (ОШ=1,63; 95% ДИ: 1,01–2,61) были основными факторами риска [24]. Доля детей с неполной вакцинацией либо ее отсутствием варьирует в разных странах от 2 до 22% [24, 25].

В Южной Италии во время вспышки кори в 2016 г. было показано, что только 77,8% детей были адекватно вакцинированы по возрасту, 6,3% были неполностью вакцинированы по возрасту, и 15,9% не получали никакой вакцины. Уровень вакцинации и причины отказа значительно варьировали в зависимости от возраста, причем в возрасте 24 месяцев от возраста, причемны. Уровень вакцинации и причины отказа значительно варьировались в зависимости от возраста, причем дети ≤ 24 месяцев демонстрировали самый низкий показатель (67,8%). Причины отказа от вакцинации включали страх перед побочными эффектами (51%), наличие сопутствующих хронических заболеваний (12,2%),

пропуск планового приема (12,2%), отказ от вакцинации (10,3%), острые заболевания (7,2%) и аллергию на белок коровьего молока (4,6%). Наличие основного заболевания было фактором риска неадекватной иммунизации ($p < 0,0001$). Только 4,7% состояний были истинными противопоказаниями к введению вакцины [24]. В нашей группе практически все случаи неполной вакцинации были связаны с наличием у ребенка ювенильного идиопатического артрита. Основной причиной отказа от последующей вакцинации было нежелание родителей из-за риска обострения ЮИА, либо рекомендации воздержаться от проведения вакцинации исходили от медработников разного уровня, включая лечащих врачей-ревматологов.

Отказ родителей в основном был мотивирован «страхами обострения заболевания», тогда как рекомендации медработников воздержаться от профилактических прививок основывались не только на аналогичном «страхе обострения», но и на проводимой терапии, которая, по мнению ряда медицинских работников, могла сделать вакцинацию небезопасной. В нашем исследовании показано, что дети с более агрессивной иммуносупрессией, как правило, получали меньшее число вакцин, тогда как именно они представляют собой наибольшую группу риска по развитию инфекционных осложнений. Инфекционные осложнения у таких пациентов, наоборот, являются причиной пропуска противоревматической терапии и обострения заболевания. Безопасность вакцинации была одним из важных факторов отсрочки или отказа от вакцинации как у здоровых детей, так и у детей, имевших сопутствующие заболевания, во многих странах, таких как Китай, Канада, США, Австралия [19, 26–28].

В Канаде среди 200 детей с ЮИА полная вакцинация по графику была выявлена только у 52% пациентов в возрасте до 2,5 лет, у 68% – в возрасте до 10,5 лет и у 61% – при последнем посещении клиники. Уровень охвата вакцинацией по отдельным вакцинам в целом был хорошим, за исключением низкого охвата вакцинацией против кори, паротита и краснухи в течение последних 2,5 лет (58%) [28].

В другом исследовании в Канаде, включавшем 82 ребенка с ЮИА (65%), системной красной волчанкой (9%) и ювенильным дерматомиозитом (5%), были зафиксированы отклонения от графика вакцинации. Так, вакцинация против гриппа была пропущена в 40% случаев в группе 1–3 лет, в 18% случаев – в группе 4–9 лет, в 27% случаев – в группе 10–17 лет. Вакцинация против гепатита В была

пропущена у 4% детей в группе 10–17 лет. 9 пациентов сообщали о предыдущих побочных реакциях на вакцинацию против гриппа ($n=5$), кори, паротита и краснухи ($n=2$), гепатита В ($n=2$) и ветряной оспы ($n=2$). При изучении анализа пропуска/отмены плановой вакцинации (38%) установлены следующие причины: активная стадия заболевания (26%); рекомендации против получения прививок от сотрудника системы здравоохранения (23%); неуверенность в том, следует ли вводить вакцину (19%); опасения по поводу рецидива заболевания (13%) и/или побочных эффектов после вакцинации (5%). Пациенты с ревматическими заболеваниями и их родители отметили следующие информационные пробелы, повлиявшие на своевременную вакцинацию: 1) риски и противопоказания для вакцинации при детских ревматических заболеваниях; 2) незнание сроков и методов вакцинации. Напоминания о предстоящей вакцинации, причем неоднократные и с использованием таких современных методов коммуникации, как электронная почта, были определены родителями как полезные [19].

У пациентов с детскими ревматическими заболеваниями ($n=187$) полный охват вакцинацией был у 91,9%, 70,3%, 66,7% и 64,7% пациентов в возрасте 5, 10, 18 лет и при их последнем посещении клиники соответственно. Наиболее часто пропущенными вакцинами были гепатит В и вторая доза вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи, что сопоставимо с данными нашего исследования. Наиболее распространенной необязательной пропущенной вакциной была вакцина против ротавируса. Основными причинами отказа от вакцинации ($n=39$ – 20,9%) были: мнение лечащего врача-ревматолога ($n=21$); течение активного заболевания ($n=14$); мнение педиатра ($n=11$); страх рецидива заболевания ($n=9$); нежелательные явления после предыдущих прививок и страх последующих ($n=6$). Другие распространенные причины включали частые простудные заболевания ($n=3$) и другие сопутствующие заболевания ($n=2$) [29].

В Российском ретроспективном исследовании вакцинального статуса детей с ЮИА было установлено, что все дети были однократно привиты в раннем неонатальном периоде вакциной БЦЖ-М. В последующем нарушения графика вакцинации (незаконченная схема первичной серии иммунизации, отсутствие необходимых по возрасту бустерных вакцин) отмечены у 32/44 (73%) детей, что существенно превышает данные европейских и североамериканских исследований [30]. Среди причин несоблюдения положенной схемы иммунизации указаны: намеренный отказ родителей от проведения профилактической прививки; сопутствующие интеркуррентные инфекции у ребенка; манифестация основного заболевания. Вакцинации с отклонениями от Национального календаря профилактических прививок еще до манифестации основного заболевания имели место у 18 (56%) детей; у 14 (44%) детей вакцинация откладывалась в связи с установленным ревматическим заболеванием. Каждый пятый (23%) пациент с ЮИА либо вообще не вакцинировался в течение жизни (кроме прививки БЦЖ-м, проводимой в родильном доме), либо получил однократную дозу инактивированной вакцины (АКДС или против гепатита В), а также каждый пятый (23%) пациент с ЮИА не был привит против кори, краснухи, паротита, и столько же – против полиомиелита. Не вакцинированы против коклюша, дифтерии и столбняка или получили только одну дозу вакцины еще

23% пациентов, не иммунизированы против гепатита В 27%. Дополнительная внекалендарная вакцинация против гемofilной инфекции была проведена 9% детей; против гриппа однократно прививались 5% пациентов, при этом не было зарегистрировано ни одного серьезного поствакцинального осложнения. Вакцинация как пусковой фактор развития ревматического заболевания, по мнению родителей, была в 16% случаев, причем только в 7% случаях связь вакцинации с дебютом ЮИА представлялась возможной: у 2 детей – в течение 7 дней после вакцинации АКДС, у 1 ребенка – в поствакцинальном периоде (до 28 сут.) прививки против кори, краснухи, паротита [30]. Аналогичные изменения описаны и у других иммуносупрессированных пациентов, помимо вышеописанных пациентов с ЮИА [31].

В нашем исследовании при проведении субанализа детей, заболевших до ревакцинации против ККП, установлено, что часть детей продолжала прививаться, несмотря на наличие ЮИА. При последующем наблюдении установлено, что пациенты, прекратившие вакцинироваться и продолжившие вакцинацию, существенно не отличались по демографическому составу, проводимой терапии и субтипам артрита. Пациенты, даже получившие иммуносупрессию, могут надежно и безопасно прививаться, несмотря на разные виды противоревматической терапии. Среди детей, не получивших ревакцинацию против ККП, наибольшую группу риска составили пациенты, заболевшие в возрасте до 4 лет, – это, как правило, дети, родители которых считали, что ЮИА развился после очередной вакцинации.

Вакцинация детей – это важнейшая глобальная практика общественного здравоохранения, которая ежегодно спасает от двух до трех миллионов жизней, но многие дети не получают всех рекомендованных вакцин. Для достижения и поддержания соответствующих показателей охвата программы вакцинации опираются на людей, обладающих достаточной осведомленностью о вакцинации. Очные информационные или образовательные мероприятия должны широко использоваться, для того чтобы помочь родителям понять, почему вакцины важны, объяснить, где, как и когда получить доступ к услугам, а также устранить нерешительность и озабоченность по поводу безопасности или эффективности вакцин. Такие мероприятия могут носить интерактивный характер и могут быть адаптированы к конкретным группам населения [31, 32]. В мае 2017 г. министры здравоохранения ВОЗ из 194 стран одобрили новую резолюцию об усилении иммунизации для достижения целей. В резолюции содержится настоятельный призыв к странам укреплять роль национальных программ иммунизации, а также совершенствовать системы мониторинга и эпидемического надзора для обеспечения оптимизации эффективности и результативности вакцинации. Резолюция призывает расширять услуги по иммунизации за пределами младенческого возраста, мобилизовывать внутреннее финансирование и укреплять международное сотрудничество для достижения целей [18].

Заключение

Неполная вакцинация у детей с ЮИА ассоциирована с более ранним возрастом дебюта и проведением иммуносупрессивной терапии. Изучение уровня защитных антител убедительно продемонстрировало, что в группе

детей с неполным комплексом прививок имела место тенденция к увеличению числа пациентов с ЮИА, не защищенных от управляемых инфекций, особенно от паротита и дифтерии.

Необходимо проведение просветительской работы среди медицинских работников разного уровня, оказывающих помощь детям с ревматическими заболеваниями, а также среди родителей пациентов с ЮИА, имеющих риски неполной вакцинации, которая будет направлена на уменьшение страха перед вакцинацией и позволит максимально защитить детей от интеркуррентных инфекций и связанных с ними обострений ЮИА. Требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности вакцинации у детей с ревматическими заболеваниями как фактора,

способствующего изменению отношения врачей и родителей пациентов к вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями.

Прозрачность исследования

Исследование поддержано грантом РФФИ № 18-515-57001. Авторы несут полную ответственность за представление 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

- Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: Efficacy and safety. *Eur J Pediatr*. 2011;170:15767. doi: 10.1007/s00431-010-1238-z
- Mayerl C, Prelog M. Immunosenescence and juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2012;11:297-300. doi: 10.1016/j.autrev.2010.02.015
- Beukelman T, Xie F, Lang Chen Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2773-2780. doi: 10.1002/art.34458
- Atzeni F, Bendtzen K, Bobbio-Pallavicini F, Conti F, Cutolo M, Montecucco C, et al. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(Suppl 48):S6773.
- Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): Preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):519-525. doi: 10.1136/ard.2007.087593
- Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005;52:340312. doi: 10.1002/art.21386
- Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2007;56:112533. doi: 10.1002/art.22504
- Askling J, Forged CM, Brandt L Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 2005;52:198692. doi: 10.1002/art.21137
- Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Delzell E, Grijalva CG, et al. Incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1384-1389. doi: 10.1002/art.37866
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57:75661. doi: 10.1002/art.22768
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:228793. doi: 10.1002/art.10524
- Glück T, Kieffmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Schölerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol*. 2005;32:147380.
- Ada G. Vaccines and vaccination. *N Engl J Med*. 2001;345:1042-1053. doi: 10.1056/NEJMra011223
- Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis*. 2008;46:145965. doi: 10.1086/587063
- Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2008;8:1248. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.007
- Davies K, Woo P. Immunization in rheumatic diseases of childhood: An audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and a review of the evidence. *Rheumatology*. 2002;41:93741. doi: 10.1093/rheumatology/41.8.937
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
- World Health Organization. Immunization coverage. 6 December 2019. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> (Accessed: DD Month YEAR).
- Vazhappilly S, Vanderkooi O, Benseler S, Gerschman T, Johnson N, Luca N, et al. Immunization status and barriers in childhood rheumatic diseases. *American College of Rheumatology Association of Rheumatology Health Professionals Annual Meeting*. 2014. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/immunization-status-and-barriers-in-childhood-rheumatic-diseases> (Accessed: DD Month YEAR).
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390-392.
- Riaz A, Husain S, Yousafzai MT, Nisar I, Shaheen F, Mahesar W, et al. Reasons for non-vaccination and incomplete vaccinations among children in Pakistan. *Vaccine*. 2018;36(35):5288-5293. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.024
- De Serres G, Desai S, Shane A, Hiebert J, Ouakki M, Severini A. Measles in Canada between 2002 and 2013. *Open Forum Infect Dis*. 2015;15:ofv048. doi: 10.1093/ofid/ofv048
- Fathima S, Ferrato C, Lee BE, Simmonds K, Yan L, Mukhi SN, et al., Bordetella pertussis in sporadic and outbreak settings in Alberta, Canada, July 2004 – December 2012. *BMC Infect Dis*. 2014;14:48. doi: 10.1186/1471-2334-14-48
- Lo Vecchio A, Cambriglia MD, Fedele MC, Basile FW, Chiatto F, Miraglia Del Giudice M, et al. Determinants of low measles vaccination coverage in children living in an endemic area. *Eur J Pediatr*. 2019;178(2):243-251. doi: 10.1007/s00431-018-3289-5
- Gilbert NL, Gilmour H, Wilson SE, Cantin L. Determinants of non-vaccination and incomplete vaccination in Canadian toddlers. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(6):1-7. doi: 10.1080/21645515.2016.1277847
- Marshall BC, Henshaw C, Evans DA, Bleyl K, Alder S, Liou TG. Influenza vaccination coverage level at a cystic fibrosis center. *Pediatrics*. 2002;109(5):E80-0. doi: 10.1542/peds.109.5.e80

27. Lim C, Currie GE, Waddington CS, Wu Y, Setijo S, Leask J, et al. Identification of the determinants of incomplete vaccination in Australian children. *Vaccine X*. 2019;1:100010. doi: 10.1016/j.jvacx.2019.100010
28. Morin MP, Quach C, Fortin E, Chédeville G. Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(11):2046-2050. doi: 10.1093/rheumatology/kes175
29. Bizjak M, Blazina Š, Zajc Avramović M, Markelj G, Avčin T, Toplak N. Vaccination coverage in children with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):164-170.
30. Намазова-Баранова ЛС, Валиева СИ, Федосеенко МВ, Новикова ДА, Ткаченко НЕ, Гайворонская АГ, и др. Анализ вакцинального статуса у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(4):334-339. [Namazova-Baranova LS, Valieva SI, Fedoseenko MV, Novikova DA, Tkachenko NE, Gaivoronskaya AG, et al. Analysis of the juvenile idiopathic arthritis immunization schedule. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(4):334-339 (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v13i4.1604
31. Kaufman J, Ryan R, Walsh L, Hill S, Horey D, Willis N, et al., Face-to-face interventions for informing or educating parents about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD010038. doi: 10.1002/14651858.CD010038.pub3
32. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1704-1712. doi: 10.1136/ard.2011.150193

Любимова Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5782-8373>

Фридман И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2633-491X>

Голева О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-9699>

Харит С.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

Костик М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с активным псориатическим артритом (предварительное сообщение)

Д.В. Волченко¹, И.Ф. Ахтямов², А.Ю. Терсков¹, О.А. Созонов¹, М.Н. Величко¹, Е.Я. Шпиз¹

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» 123098, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Новикова, 23

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49

¹State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency 123098, Russian Federation, Moscow, Marshala Novikova str., 23

²Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49

Контакты: Волченко Денис Вячеславович, den4099@yandex.ru

Contacts: Denis Volchenko, den4099@yandex.ru

Поступила 17.11.2020
Принята 24.05.2021

Цель исследования — оценка эффективности, анализ осложнений и отдаленных результатов тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС) у пациентов с активным псориатическим артритом (ПсА).

Материал и методы. Проведен анализ результатов ТЭТС у 26 пациентов с ПсА (19 мужчин, 7 женщин; средний возраст $54,8 \pm 3,1$ года). Максимальная длительность наблюдения составляла 2 года после операции. Диагноз ПсА устанавливался согласно критериям CASPAR.

Результаты. Оценка по визуальной аналоговой шкале показала значительное снижение интенсивности боли в области тазобедренного сустава в послеоперационном периоде. Среднее значение индекса активности DAPSA до операции составило 25,9 (11–34), через 2 месяца после операции — 31,3 (16–38), через 6 месяцев — 30,5 (12–37), с дальнейшим снижением до 26,1 (12–35) к 24-му месяцу. Клинико-функциональная оценка по Харрису у 19 (73%) пациентов показала отличный, у 7 (27%) — хороший результат. Не выявлено инфекционных и тромбозомболических осложнений. Диагностирован 1 (4%) перипротезный интраоперационный перелом бедренной кости. Не зафиксировано появления новых кожных псориатических элементов в области хирургического вмешательства.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют об эффективности ТЭТС при активном ПсА при условии соблюдения требований к тщательному планированию вмешательства, профилактике возможных осложнений и индивидуализированному подходу к реабилитации.

Ключевые слова: псориатический артрит, эндопротезирование тазобедренного сустава, псориаз.

Для цитирования: Волченко ДВ, Ахтямов ИФ, Терсков АЮ, Созонов ОА, Величко МН, Шпиз ЕЯ. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с активным псориатическим артритом (предварительное сообщение). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):344–350.

TOTAL HIP ARTHROPLASTY IN PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS (PRELIMINARY REPORT)

Denis V. Volchenko¹, Ildar F. Akhtiamov², Aleksandr Yu. Terskov¹, Oleg A. Sozonov¹, Maxim N. Velichko¹, Evgeny Ya. Shpiz¹

Aim of the research — to evaluate the effectiveness, to analyze the complications and long-term results of total hip arthroplasty (THA) in patients with active psoriatic arthritis (PsA).

Materials and methods. The results of THA were studied in 26 patients with PsA (19 men, 7 women; average age 54.8 ± 3.1 years, from 38 to 56 years) up to 2 years after surgery. The diagnosis of PsA was established according to CASPAR criteria.

Results. The visual analogue scale assessment showed a significant decrease in the intensity of pain in the hip joint in the postoperative period. The average DAPSA activity index before surgery was 25.9 (11–34), after 2 months — 31.3 (16–38), after 6 months — 30.5 (12–37), with a further decrease to 26.1 (12–35) by 24th month. The results of clinical and functional assessment according to Harris in 19 (73%) patients corresponded to an excellent level, in 7 (27%) — to a good level. No infectious, thromboembolic complications were detected. In 1 (4%) patient periprosthetic intraoperative fracture of the femur was diagnosed. No new skin psoriatic elements in the field of surgical intervention was fixed.

Conclusion. Our data indicate the effectiveness of THA in active PsA, provided that the requirements for careful planning of the intervention, prevention of possible complications and an individualized approach to rehabilitation are met.

Key words: psoriatic arthritis; total hip arthroplasty; psoriasis

For citation: Volchenko DV, Akhtiamov IF, Terskov AYU, Sozonov OA, Velichko MN, Shpiz EYa. Total hip arthroplasty in patients with active psoriatic arthritis (preliminary report). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):344–350 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-344-350

Введение

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника, энтезисов, ассоциированное с псориазом (Пс). Особенностью периферического артрита у больных ПсА является частое поражение

крупных суставов с развитием остеопротиферации и/или остеодеструкции. Оба этих процесса ведут к тяжелым структурным и функциональным нарушениям, снижающим качество жизни и трудоспособность пациентов [1].

По данным различных исследований, частота возникновения ПсА в общей

популяции составляет 2–8 случаев на 100 000 населения [2]. При этом клинические проявления артрита, развиваются у 6–42% пациентов с Пс [3].

Одним из первых взаимосвязь между Пс и поражением суставов описал французский терапевт Ж.Л.М. Алибер в 1800 г. [4]. Длительный период времени ПсА считался вариантом ревматоидного артрита (РА). В 1964 г. Американская коллегия ревматологов выделила ПсА в отдельную нозологическую единицу. Классическое описание ПсА было сделано в 1973 г. J. Moll и V. Wright [5]. В этой работе впервые было отмечено, что ПсА представляет собой серонегативное по ревматоидному фактору заболевание, возникающее у пациентов с Пс.

Клинические проявления ПсА включают скелетные и внескелетные изменения. Скелетные связаны с поражением суставов, позвоночника, периартикулярных структур, внескелетные — с вовлечением кожи, ногтей, внутренних органов (главным образом кишечника), глаз (uveitis). Современная парадигма ПсА тесно связана с проблемой коморбидности, так как активный хронический ПсА ассоциирован с кардиоваскулярной патологией, психологическими и метаболическими расстройствами. В связи с этим первый основополагающий принцип действующих рекомендаций EULAR гласит, что ПсА как гетерогенное и потенциально тяжелое заболевание требует мультидисциплинарного подхода [6].

Общепризнанной является мультифакториальная теория этиопатогенеза ПсА. К факторам, способствующим возникновению заболевания, относят: генетическую предрасположенность (семейный анамнез); травмы; инфекции; психоэмоциональное перенапряжение; нарушение нейроэндокринных процессов, и т. д. [7].

Мнообразие клинических форм суставных поражений при ПсА явилось основанием для выделения нескольких фенотипов, которые характеризуются особенностями течения и темпами структурного прогрессирования. К основным вариантам ПсА относятся: 1) дистальная форма (поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп); 2) асимметричный моно- и олигоартрит; 3) ревматоидоподобная форма (симметричный полиартрит); 4) псориатический спондилит; 5) мутилирующий артрит (остеолизическая форма). Поражение крупных суставов, прежде всего тазобедренных, обычно наблюдается при псориатическом олигоартрите и псориатическом спондилите. Частота развития псориатического коксита при ПсА, по данным разных авторов, достигает 6–7% [4, 8, 9].

Наряду с этим в реальной практике нередко случаи гиподиагностики ПсА с поражением тазобедренного сустава, поскольку наблюдающиеся при рентгенографии пролиферативные изменения обычно трактуются как проявления остеоартрита на фоне Пс. Как правило, эти пациенты не получают болезнь-модифицирующей терапии и применяют только противовоспалительные средства, не способные замедлить прогрессирование псориатического коксита.

Прогрессирующая остеопролиферация и/или деструкция костных структур приводит к значительным функциональным нарушениям, выраженному болевому синдрому, снижению качества жизни пациента. Исходом активного резистентного к терапии коксита у больных ПсА является структурная и функциональная несостоятельность тазобедренного сустава, основным видом лечения

которой является тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС).

Однако ятрогенный стресс и хирургическая травма у пациентов с ПсА могут являться факторами активизации системного процесса и прогрессирования кожных проявлений [4]. Впервые данная особенность была описана немецким дерматологом Генрихом Кёбнером и известна как феномен Кёбнера или изоморфная провоцирующая реакция [10]. Процесс заключается в появлении свежих эритематозно-чешуйчатых высыпаний в области раздражения кожного покрова при острой фазе некоторых дерматозов. В свою очередь прогрессирование основного заболевания и возникновение свежих псориатических элементов, особенно в области хирургического доступа, может способствовать увеличению частоты инфекционных осложнений [11].

Кроме этого, отдаленные результаты ТЭТС у таких пациентов в значительной степени зависят от активности ПсА, поражения других периферических суставов и позвоночника, рецидивирующих энтезитов, а также от наличия системных проявлений. В связи с этим чрезвычайно важно учитывать все факторы, влияющие на результаты хирургического лечения при планировании ТЭТС и подготовке пациента к этому виду ортопедической помощи.

Цель исследования — оценка эффективности, анализ осложнений и отдаленных результатов тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с псориатическим артритом.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с ПсА, соответствующие критериям **CASPAR** (Classification criteria for **P**soriatic **A**Rthritis, 2006). Предоперационное обследование больных произведено по стандартной схеме: сбор анамнеза, рентгенография костей таза, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) тазобедренных суставов по показаниям, общепринятые лабораторные и инструментальные исследования. Перед операцией все больные консультированы ревматологом, дерматологом, терапевтом, анестезиологом. Коррекция фармакотерапии проводилась профильными специалистами (ревматологом, дерматологом).

Следует подчеркнуть, что в большинстве случаев рентгенологическая картина поражения тазобедренных суставов описывалась рентгенологами как «деформирующий артроз»; тем не менее, с учетом клинической картины заболевания, наличия факторов риска, внескелетных проявлений, особенностей структурных изменений по данным КТ и МРТ ревматологом, согласно критериям CASPAR, диагностировался ПсА с поражением тазобедренного сустава. ПсА диагностировали при наличии артрита и при оценке не менее 3 баллов по критериям CASPAR.

По предоперационным рентгенограммам производилось планирование для определения ориентировочных размеров компонентов, их расположения относительно анатомических структур, восстановления центра ротации тазобедренного сустава и длины конечности.

Все операции выполнены в положении пациента строго на спине, во всех случаях использован передне-латеральный доступ по Хардингу.

Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений включала назначение низкомолекулярных гепаринов на период стационарного лечения

и в течение 6 недель с момента выписки, применение эластической компрессии нижних конечностей, раннюю активизацию пациентов.

Антибактериальная терапия проводилась по следующей схеме: цефазолин 1,0 г внутривенно (в/в) за 30 мин до разреза, далее по 1,0 г в/в 3 раза в течение первых суток с момента операции.

Реабилитационно-восстановительный курс, включавший лечебную физкультуру и физиотерапию, назначался с первых суток после операции. До 8 недель с момента операции пациенты передвигались при помощи дополнительных средств опоры с дозированной нагрузкой на конечность.

Оценка результатов ТЭТС проводилась через 2, 6, 12 и 24 месяца после операции. При этом учитывались степень активности ПсА, функциональный статус, данные рентгенологического исследования, наличие осложнений.

Для определения выраженности боли в области заинтересованного сустава, а также оценки активности заболевания пациентом использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [12]. Активность ПсА оценивалась по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) [13], который вычислялся по следующей формуле: $DAPSA = ЧПС$ (число припухших суставов, из 66) + $ЧБС$ (число болезненных суставов, из 68) + $ОЗП$ (оценка активности заболевания пациентом по ВАШ, см) + $ОБ$ (оценка боли в суставах по ВАШ, см) + $СРБ$ (мг/дл). Полученные результаты интерпретировались следующим образом: при $DAPSA \leq 4$ — ремиссия, при $4 < DAPSA \leq 14$ — низкая активность, при $14 < DAPSA \leq 28$ — умеренная активность, при $DAPSA > 28$ — высокая активность.

Для оценки функционального состояния тазобедренного сустава применялся опросник Harris Hip Score (HHS) [14], который включает 18 вопросов. Ответы оцениваются в баллах, полученные результаты суммируются. При общей сумме 90–100 баллов результат лечения оценивается как отличный, при сумме 80–89 баллов — как хороший, при сумме 70–79 баллов — как удовлетворительный, при сумме менее 70 баллов — как неудовлетворительный.

В послеоперационном периоде выполняли рентгенографию таза в прямой проекции и оперированного сустава — в аксиальной. Производилась оценка расположения компонентов эндопротеза, наличия признаков ранней нестабильности.

Результаты

Результаты хирургического лечения оценивались у 26 пациентов. Среди них было 19 мужчин и 7 женщин в возрасте от 38 до 56 лет (средний возраст $54,8 \pm 3,1$ года). Особое внимание уделяли диагностике характерных для ПсА изменений опорно-двигательной системы. До операции у 3 (11%) пациентов выявлены клинические проявления энтезита пяточного сухожилия, у 7 (27%) — припухлость и болезненность в области фаланг пальцев кистей и стоп, у 16 (61%) — сакроилиит, у 8 (31%) — спондилит.

Индекс активности DAPSA до операции в среднем составлял 25,9 (11–34). Через 2 месяца после операции отмечено повышение среднего значения DAPSA до 31,3 (16–38), через 6 месяцев — снижение до 30,5 (12–37), через 24 месяца — до 26,1 (12–35). 4 больных получали метотрексат по 10 мг в неделю, 22 — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов.

Всем пациентам было выполнено первичное ТЭТС, в 18 случаях использованы компоненты с бесцементным, в 8 — с цементным типом фиксации.

Результаты оценки функционального статуса и болевого синдрома

До операции функция суставов по HHS у 17 (65%) пациентов оценивалась как неудовлетворительная, у 9 (35%) — как удовлетворительная. Ее динамика представлена в таблице 1.

Недостаточное улучшение по HHS может быть связано с наличием у пациентов клинических проявлений периферического артрита и энтезита. В целом за период наблюдения отмечена положительная динамика.

Результаты оценки по ВАШ соответствовали значительному снижению интенсивности боли в области тазобедренного сустава в послеоперационном периоде.

Ни в одном случае не было зафиксировано признаков поверхностной или глубокой инфекции в области хирургического вмешательства и тромбозомболических осложнений. У 1 больного отмечался перипротезный перелом во время операции. К факторам риска осложнений хирургического вмешательства при ПсА можно отнести наличие дерматологических проявлений псориаза в области хирургического доступа. Однако в нашем исследовании не было пациентов с активными кожными элементами данной локализации. Мы не наблюдали активизации системного процесса, появления новых и прогрессирования уже существующих кожных псориатических элементов.

Клинический пример

Пациент Д., 56 лет, поступил на стационарное лечение в травматолого-ортопедическое отделение с диагнозом: Вторичный (псориатический?) двусторонний коксартрит IV стадии. Функциональный класс 3. Гипертоническая болезнь 2-й стадии, риск IV.

Из анамнеза: болеет псориазом более 30 лет, постоянно находится под наблюдением ревматолога, дерматолога. Регулярную терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) не получал. Периодически возникают боль и отеки в области пальцев стоп, кистей. Ревматоидный фактор не выявлен. Болевой синдром в области правого тазобедренного сустава прогрессирует в течение последних 3 лет, для купирования боли принимал НПВП.

Локальный статус: Длина конечностей $D=S$, выраженная хромота, пациент передвигается при помощи

Таблица 1. Динамика результатов клинко-функциональной оценки по HHS, n (%)

Функциональный статус	До операции	Через 2 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 24 месяца
Отличный	—	16 (62%)	18 (69%)	19 (73%)	19 (73%)
Хороший	—	10 (38%)	8 (31%)	7 (27%)	7 (27%)
Удовлетворительный	9 (35%)	—	—	—	—
Неудовлетворительный	17 (65%)	—	—	—	—

трости. Движения в правом тазобедренном суставе болезненны, объем движений в нем ограничен: разгибание/сгибание 15–0–95°, приведение/отведение 10–0–20°, внутренняя/наружная ротация 10–0–15°. Движения и чувствительность пальцев стоп сохранены. Пульсация *a. dorsalis pedis* сохранена на обеих стопах. Псориатических элементов в области планируемого хирургического доступа не выявлено. В области обеих голеней, передней брюшной стенки, спины присутствуют псориатические бляшки размерами от 3 до 6 см в диаметре. На момент поступления клинических признаков дактилита не выявлено.

На рентгенограмме таза (рис. 1) — сужение суставной щели правого тазобедренного сустава, деформация головки правой бедренной кости, узурация суставных поверхностей, сужение суставной щели левого тазобедренного сустава.

Пациент подготовлен к хирургическому вмешательству. Под спинальной анестезией из передне-латерального доступа по Хардингу было выполнено цементное ТЭТС (костный цемент «Synicem1» (Synimed, Франция), костный цемент Versabond (Smith&Nephew, Великобритания), низкопрофильная полиэтиленовая впадина Мюллера (Zimmer, Швейцария), головка 28 мм, пара трения металл — полиэтилен) справа. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением, прогрессирования псориатических элементов не выявлено. На контрольной рентгенограмме таза (рис. 2) — положение компонентов эндопротеза правого тазобедренного сустава правильное, длина конечностей одинаковая.

При контрольном осмотре через 12 месяцев функциональная оценка по шкале HHS — 87 баллов, индекс активности псориаза DAPSA — 12,8. Пациент



Рис. 1. Пациент Д., рентгенограмма таза до операции в прямой проекции



Рис. 2. Пациент Д., рентгенограмма таза после тотального цементного эндопротезирования правого тазобедренного сустава в прямой проекции

передвигается самостоятельно без дополнительных средств опоры. Послеоперационный рубец без признаков воспаления, псориазические бляшки в зоне хирургического вмешательства отсутствуют. На контрольной рентгенограмме таза — положение компонентов эндопротеза правого тазобедренного сустава правильное, признаков нестабильности не выявлено.

Дискуссия

Как известно, наиболее частой патологией, требующей проведения ТЭТС, является первичный остеоартрит. ПсА с поражением тазобедренного сустава в практике врачей-ортопедов встречается значительно реже. При этом следует подчеркнуть, что при тщательном обследовании больных, страдающих Пс, направленных на ортопедическое лечение по поводу остеоартрита, диагноз в ряде случаев может быть пересмотрен и верифицирован ПсА, что имеет важное значение для дальнейшего ведения пациентов и оценки результатов лечения. С другой стороны, дифференциальный диагноз «истинного ПсА» достаточно сложен, и кожный синдром может развиваться при других ревматических заболеваниях [15]. Как следует из представленных нами данных, в ряде случаев имела место запоздавшая диагностика ПсА, пациенты велись с диагнозом коксартрита, не получали рациональной терапии, что, безусловно, сказалось на тяжести структурного поражения тазобедренного сустава. Кроме того, следует указать на тот факт, что даже пациентам с установленным ранее ПсА не проводилась адекватная базисная терапия: длительное лечение метотрексатом получали только 15,4% больных.

Согласно современным международным и национальным рекомендациям, на начальных стадиях ПсА показано консервативное лечение [1, 6, 16]. С этой целью используются НПВП, локальные инъекции глюкокортикоидов, синтетические БПВП, таргетные синтетические БПВП и генно-инженерные биологические препараты с различным механизмом действия. Концепция «лечения до достижения цели» призвана обеспечить клиническую ремиссию либо низкую активность заболевания с целью максимальной органопroteкции и предупреждения структурного прогрессирования ПсА [17].

При проведении эффективной консервативной терапии патологические изменения суставов, развивающиеся при ПсА, как правило, не требуют хирургического лечения. P. Zangger и соавт. анализировали истории болезней 444 пациентов с ПсА. Оперативные вмешательства на опорно-двигательном аппарате были выполнены 31 из них (6,98%). Согласно рекомендациям авторов, решение о проведении хирургического лечения должно приниматься с учетом клинико-рентгенологических проявлений, количества пораженных суставов, длительности заболевания [18].

Несмотря на высокую эффективность рациональной консервативной терапии, вероятность прогрессирования эрозивного артрита достаточно высока. В случае выраженной костной деструкции и при наличии значительных функциональных ограничений хирургическое лечение является основным методом, позволяющим восстановить функцию и купировать болевой синдром. По данным литературы, 23,8% пациентов с ПсА показано ортопедическое вмешательство на кистях, 1,2% — на стопах, 1,8% — ТЭТС, 1,4% — эндопротезирование коленного сустава [19].

Большинство научных работ, посвященных хирургическому лечению ПсА, основываются на малых выборках пациентов с различными типами вмешательств (артродезы, артроскопии, эндопротезирования и т. д.). Такая гетерогенность затрудняет проведение сравнительной оценки результатов отдельных процедур, тем не менее, мы попытались определить основные особенности эндопротезирования крупных суставов у данной группы пациентов.

В работе Т. Menon и В. Wroblewski произведен анализ 55 эндопротезирований у больных с ПсА, частота инфекционных осложнений составила 9,1%, что намного выше, чем при первичном остеоартрите [20]. В исследовании G. Singh и соавт. также сообщалось о повышенном риске развития инфекции после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов [21]. По мнению большинства авторов, этому способствуют системный характер основного заболевания, повышенное количество бактерий в области псориазических кожных элементов и обсемененность носоглотки *Staphylococcus aureus* [11, 22]. С другой стороны, С.А. Вeyer и соавт., которые наблюдали 34 пациентов с Пс после 50 эндопротезирований коленных суставов до 4,5 лет после операции, зафиксировали лишь 1 (2%) инфекционное осложнение. Авторы не выявили взаимосвязи между Пс и частотой развития перипротезной инфекции [22].

В рекомендациях по профилактике послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с Пс достигнут определенный консенсус [23]. Большинство авторов рекомендуют проведение тщательной предоперационной подготовки, снижение активности основного заболевания, выполнение хирургического доступа вне области активных псориазических элементов, адекватную обработку послеоперационной раны и проведение антибиотикопрофилактики [11, 20, 22]. Вероятно, в связи с соблюдением данных рекомендаций в нашем исследовании у пациентов не было выявлено поверхностной и глубокой перипротезной инфекции.

Не менее важно, что мы не наблюдали существенного нарастания активности основного заболевания при оценке по индексу DAPSA, который незначительно повышался в срок до 2 месяцев с момента операции и затем снижался к 24-му месяцу. Кроме этого, несмотря на ятрогенную травму, не отмечалось прогрессирования имеющихся и возникновения новых кожных псориазических элементов в области хирургического вмешательства (феномен Кёбнера).

Дополнительные сложности при выполнении ТЭТС могут возникать на фоне выраженных остеопоротических изменений. По данным P. Zangger и соавт., у пациентов с ПсА наблюдается повышенная частота рентгенологических признаков остеопении, в связи с чем увеличивается вероятность перипротезных переломов и развития нестабильности компонентов эндопротеза. Авторы указывают на необходимость тщательного предоперационного планирования и выбора типа эндопротеза с учетом выраженности остеопоротических изменений [24]. В нашем исследовании выявлен 1 (4%) перипротезный перелом бедренной кости, фиксированный интраоперационно проволочным серкляжом. Признаков ранней асептической нестабильности у данного пациента выявлено не было. В то же время для получения статистически значимых данных о «выживаемости» имплантатов необходим анализ большего количества случаев с длительным периодом наблюдения.

Следует отметить, что в связи с системным характером воспаления у пациентов с ПсА имели место разнообразные и сочетанные поражения опорно-двигательной системы — периферический полиартрит, спондилит, сакроилиит, дактилит, энтезит. Наши результаты в полной мере согласуются с данными литературы. Так, C.J. Michet и соавт. анализировали результаты лечения 504 пациентов с ПсА, 32 (6,3%) из которых было выполнено ТЭТС. У 26 (81%) из них выявлен сопутствующий сакроилиит или спондилит; достаточно часто процесс носил двусторонний характер с тенденцией к быстрому прогрессированию [8]. В нашей группе у 3 (11%) пациентов имелись клинические признаки энтезита пяточного сухожилия, у 7 (27%) — припухлость, болезненность в области фаланг пальцев кистей и стоп, у 16 (61%) — сакроилиит, у 8 (31%) — спондилит. Наличие активного ПсА, безусловно, снижает реабилитационный потенциал данной группы больных и оказывает отрицательное влияние на окончательный результат эндопротезирования. В связи с отмеченными особенностями результаты артропластики крупных суставов при ПсА могут быть сопоставимы с таковыми при сложных реконструктивных эндопротезированиях тазобедренного сустава [25, 26].

Y. Li и соавт. после артропластики тазобедренного сустава при ПсА, получили 75% отличных, 15% хороших и 10% удовлетворительных результатов, при этом у 1 пациента диагностирован отрывной перелом большого вертела бедренной кости [27]. В нашем исследовании отличные функциональные результаты по шкале NHS достигнуты у 19 (73%), хорошие — у 7 (27%) пациентов, что, тем не менее, хуже, чем при первичном остеоартрите. Так, по данным ранее проведенных нами исследований, частота отличных результатов после ТЭТС у больных с коксартрозом достигает 96% [28]. Более низкие показатели функционального статуса у пациентов с псориатическим кокситом по сравнению с первичным остеоартритом тазобедренного сустава, по нашему мнению, могут быть связаны с наличием хронического системного воспаления, характерного для активного ПсА.

Залогом успеха ТЭТС даже у пациентов с активным ПсА являются тщательное планирование хирургического вмешательства, предоперационная подготовка с контролем

выраженности локальных кожных проявлений, диагностикой сопутствующих поражений опорно-двигательной системы, адекватной оценкой активности заболевания, учетом повышенного риска инфекционных осложнений. В послеоперационном периоде крайне важной составляющей является разработка индивидуальной реабилитационной программы. Мы убеждены, что улучшение результатов хирургического лечения пациентов с ПсА возможно только при тесном взаимодействии ортопедов, ревматологов, дерматологов и реабилитологов.

Заключение

Эндопротезирование крупных суставов, в том числе ТЭТС, относительно редко выполняется у пациентов с ПсА. Полученные нами данные свидетельствуют об эффективности ТЭТС при активном ПсА. При этом несмотря на большой объем ятрогенной травмы, не выявлено повышения активности основного заболевания по DAPSA и прогрессирования кожных проявлений. Тщательная обработка кожных покровов в области доступа, адекватная антибиотикопрофилактика, выполнение хирургического доступа вне псориатических элементов и тщательная обработка послеоперационной раны позволяют снизить риск возникновения инфекционных осложнений. В связи с наличием активного ПсА с поражением других суставов, дактилитов и энтезитов, снижающих реабилитационный потенциал данной группы пациентов, необходима индивидуальная программа реабилитации для улучшения результатов ортопедического лечения.

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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017:456. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2017:456 (In Russ.)].
- Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):120–124. [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic disease in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–124 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
- Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):60–69. [Korotaeva TV, Korsakova YL. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60–69 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
- Iofin I, Levine B, Badlani N, Klein GR, Jaffe WL. Psoriatic arthritis and arthroplasty: A review of the literature. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66(1):41–48.
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55–78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, 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
- Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Чамурлиева МН. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология*. 2018;12(2):22–35. [Korotaeva TV, Korsakova YL, Loginova EY, Gubar EE, Chamurlieva MN. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22–35. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
- Michet CJ, Mason TG, Mazlumzadeh M. Hip joint disease in psoriatic arthritis: Risk factors and natural history. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):1068–1070. doi: 10.1136/ard.2004.022228
- Krakowski P, Gerkowicz A, Pietrzak A, Krasowska D, Jurkiewicz A, Gorzelak M, et al. Psoriatic arthritis — new perspectives. *Arch Med Sci*. 2019;15(3):580–589. doi: 10.5114/aoms.2018.77725

10. Diani M, Cozzi C, Altomare G. Heinrich Koebner and his phenomenon. *JAMA Dermatol.* 2016;152(8):919. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.6015
11. Drancourt M, Argenson JN, Tissot Dupont H, Aubaniac JM, Raoult D. Psoriasis is a risk factor for hip-prosthesis infection. *Eur J Epidemiol.* 1997;13:205e7. doi: 10.1023/a:1007302330323
12. Huskisson EC. *Measurement of pain.* Lancet. 1974;2(7889):1127-1131.
13. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): Defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):811-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507
14. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. *J Bone Jt Surg.* 1969;51A(4):737-755. doi: 10.2106/00004623-196951040-00012
15. Эрдес ШФ. Является ли псориатический артрит действительно псориатическим? *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(6):678-681. [Erdes ShF. Is psoriatic arthritis really psoriatic? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(6):678-681 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-678-681
16. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/ National Psoriasis Foundation Guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):5-32. doi: 10.1002/art.40726
17. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: A systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):490-498. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208466
18. Zangger P, Gladman DD, Bogoch ER. Musculoskeletal surgery in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25(4):725-729.
19. Day MS, Nam D, Goodman S, Su EP, Figgie M. Psoriatic arthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2012;20(1):28-37. doi: 10.5435/JAOS-20-01-028
20. Menon TJ, Wroblewski BM. Charnley low-friction arthroplasty in patients with psoriasis. *Clin Orthop Relat Res.* 1983;(176):127-128.
21. Singh G, Rao DJ. Bacteriology of psoriatic plaques. *Dermatologica.* 1978;157(1):21-27. doi: 10.1159/000250804
22. Beyer CA, Hanssen AD, Lewallen DG, Pittelkow MR. Primary total knee arthroplasty in patients with psoriasis. *J Bone Joint Surg Br.* 1991;73(2):258-259. doi: 10.1302/0301-620X.73B2.2005150
23. Ares O, Arnold WV, Atilla B, Kumar Bari A, Battenberg A, Belzino M, et al. General Assembly, Prevention, Host Related Local: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty.* 2019;34(2S):S3-S12. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.049
24. Zangger P, Esufali ZH, Gladman DD, Bogoch ER. Type and outcome of reconstructive surgery for different patterns of psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(4):967-974.
25. Волченко ДВ, Ломтатидзе ЕШ, Ломтатидзе ВЕ, Грошев ЮВ, Поцелуйко СВ, Круглов МИ, и др. Реконструктивное эндопротезирование тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2006;2(40):66-67. [Volchenko DV, Lomtadize ESh, Lomtadize VE, Groshev YuV, Potseluko SV, Kruglov MI, et al. Reconstructive hip joint replacement. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2006;2(40):66-67 (In Russ.)].
26. Ахтямов ИФ, Гурьева МЭ, Юсеф АИ, Зиятдинов БГ, Закиров РХ, Туренков СВ. Оценка возможных параллелей между показателями качества жизни и клинико-функциональным состоянием у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2008;1:71-74. [Akhtyamov IF, Guryleva ME, Yosef AI, Ziyatdinov BG, Zakirov RKh, Turenkov SV. Evaluation of potential parallels between indices of life quality and clinical functional condition of patients after hip replacement. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2008;1:71-74 (In Russ.)].
27. Li Y, Weng XS, Lin J, Jin J, Qian WW. Total hip arthroplasty in patients with Psoriatic arthritis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017;97(41):3230-3233. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.41.007
28. Ломтатидзе ЕШ, Ломтатидзе ВЕ, Волченко ДВ, Поцелуйко СВ, Ким НИ, Грошев ЮВ, и др. Оценка функционального состояния и качества жизни у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2004;2:90. [Lomtadize ESh, Lomtadize VE, Volchenko DV, Potseluko SV, Kim NI, Groshev YuV, et al. Assessment of the functional state and quality of life in patients after total hip arthroplasty. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsia.* 2004;2:90 (In Russ.)].

Волченко ДВ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2553-2436>

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

Терсков АЮ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1664-3601>

Созонов ОА. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1586-0244>

Величко МН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1859-0857>

Шпиз ЕЯ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8267-9082>

Отдаленные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава и определение неблагоприятных факторов риска раннего развития остеонекроза у больных системной красной волчанкой

В.В. Муханов¹, С.А. Макаров², М.А. Макаров², Т.В. Попкова²

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

115682, Российская Федерация, Москва, Ореховый бульвар, 28
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

¹Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency
115682, Russian Federation, Moscow, Orekhovy blvd., 28
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Муханов Виктор Викторович, victormukhanov@mail.ru

Contacts: Viktor Mukhanov, victormukhanov@mail.ru

Поступила 20.05.2021
Принята 25.05.2021

Цель исследования — определить факторы риска раннего развития остеонекроза и проанализировать результаты хирургического лечения пациентов с системной красной волчанкой в долгосрочном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Материалы и методы. В исследуемую группу были включены 42 пациента с системной красной волчанкой (СКВ), осложненной остеонекрозом (ОН) головки бедренной кости, которым выполнено 59 операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС). До операции и через 6–21 год после ТЭТС с целью оценки отдаленных результатов оперативного лечения пациентов производилась оценка: активности основного заболевания — по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); тяжести необратимых изменений внутренних органов — по индексу повреждения SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology); клинко-функционального состояния тазобедренного сустава — по индексу ННС (Harris Hip Score); интенсивности болевого синдрома — по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); качества жизни (КЖ) — с помощью опросника SF-36. Концентрация антител к кардиолипину (аКЛ) IgM и IgG изотипов определялась твердофазным иммуноферментным методом (границы нормы — 0,0–10,0 GPL для IgM, 0–7 MPL для IgG).

Результаты. Через 6–21 год наблюдения после ТЭТС отмечено статистически значимое уменьшение интенсивности боли по ВАШ, улучшение по индексу ННС с $40,0 \pm 14,9$ до $83,3 \pm 17,4$ балла, активности СКВ по шкале SLEDAI-2K от 0 до 20 баллов (медиана — 4 [4; 8] балла) до операции и от 0 до 41 балла (медиана — 0 [0; 4] баллов) после длительного периода наблюдения. Отмечена выраженная статистически значимая положительная динамика по всем исследуемым показателям КЖ ($p \leq 0,005$ во всех случаях). При этом наиболее существенные изменения выявлены по шкалам RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием), RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием) и BP (интенсивность боли). С ранним развитием ОН ассоциировались степень активности основного заболевания, кумулятивная доза глюкокортикоидов, поражение почек и артрит в первый год от начала СКВ, а также гематологические нарушения и присутствие аКЛ в сыворотке крови за 3 года до возникновения ОН. Общее число осложнений составило 10,2%.

Заключение. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с системной красной волчанкой позволяет добиться статистически значимого снижения интенсивности боли, увеличения функциональной активности и улучшения их качества жизни.

Ключевые слова: системная красная волчанка, остеонекроз, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава

Для цитирования: Муханов ВВ, Макаров СА, Макаров МА, Попкова ТВ. Отдаленные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава и определение неблагоприятных факторов риска раннего развития остеонекроза у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):351–356.

LONG-TERM RESULTS OF HIP ARTHROPLASTY AND DETERMINATION OF UNFAVORABLE RISK FACTORS FOR EARLY DEVELOPMENT OF OSTEONECROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Viktor V. Mukhanov¹, Sergey A. Makarov², Maksim A. Makarov², Tatiana V. Popkova²

Aim of the study — to determine the risk factors for the early development of osteonecrosis and to analyze the results of surgical treatment of patients with systemic lupus erythematosus in the long term after total hip arthroplasty.

Materials and methods. The study group included 42 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) complicated by osteonecrosis (ON) of the femoral head, who underwent 59 total hip arthroplasty (THA) operations. Before surgery and 6–21 years after THA, in order to assess the long-term results of surgical treatment of patients, the following was assessed: activity of the underlying disease — according to the SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); the severity of irreversible changes in internal organs — according to the SLICC/ACR index of damage (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology); the clinical and functional state of the hip joint — according to the HHS (Harris Hip Score); the intensity of pain syndrome — according to the visual analogue scale (VAS); quality of life (QOL) — using the SF-36 questionnaire. The concentration of antibodies to cardiolipin (aCL) of IgM and IgG isotypes was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (normal range — 0.0–10.0 GPL for IgM, 0–7 MPL for IgG).

Results. After 6–21 years of follow-up after THA, there was a statistically significant decrease in pain intensity according to VAS, improvement according to the HHS from 40.0 ± 14.9 to 83.3 ± 17.4 points, SLE activity according

to the SLEDAI-2K from 0 to 20 points (median – 4 [4; 8] points) before surgery and from 0 to 41 points (median – 0 [0; 4] points) after a long period of observation. There was a pronounced statistically significant positive dynamics for all QOL indicators studied ($p \leq 0.005$ in all cases). The most significant changes were found on the scales RE (Role-Emotional), RP (Role-Physical Functioning) and BP (Bodily Pain). The early development of ON was associated with the degree of activity of the underlying disease, the cumulative dose of glucocorticoids, kidney damage and arthritis in the first year from the onset of SLE, as well as hematological disorders and the presence of aCL in the blood serum 3 years before the onset of ON. The total number of complications was 10.2%.

Conclusion. Total hip arthroplasty in patients with systemic lupus erythematosus can achieve a statistically significant reduction in pain intensity, increase functional activity and improve their quality of life.

Key words: systemic lupus erythematosus, osteonecrosis, total hip arthroplasty

For citation: Mukhanov VV, Makarov SA, Makarov MA, Popkova TV. Long-term results of hip arthroplasty and determination of unfavorable risk factors for early development of osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):351–356 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-351-356

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание, течение которого отличается вариативностью и характеризуется широким спектром клинических проявлений, отражающих поражение многих всех органов и систем [1, 2]. На протяжении жизни у подавляющего большинства пациентов с СКВ развивается поражение суставов [3] и у 4,6–40% — остеонекроз (ОН) тазобедренного сустава [4–6]. Учитывая молодой возраст пациентов, выраженные боли и нарушение функции сустава, снижающие качество жизни (КЖ) больных и приводящие к инвалидизации, проблема ОН приобретает социальный характер [7, 8].

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) является основным методом хирургической коррекции, позволяющим контролировать боль, улучшить качество жизни и функциональную способность пациентов, и частота его проведения у пациентов с СКВ постоянно растет [9]. Несмотря на длительную историю применения данного метода, проблема оценки долгосрочных результатов ТЭТС и частоты развития послеоперационных осложнений у пациентов с СКВ остается до конца не изученной [10, 11].

Цель работы — определить неблагоприятные факторы риска раннего развития остеонекроза и проанализировать результаты хирургического лечения пациентов с системной красной волчанкой в долгосрочном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика больных СКВ

Показатель	Число больных (%)
Пол	
мужской	5 (8,5%)
женский	54 (91,5%)
Средний возраст (годы), $M \pm \sigma$	36,8 ± 13,2
Активность заболевания (SLEDAI-2K)	
нет активности (0 баллов)	11 (19%)
низкая степень активности (1–5 баллов)	31 (53%)
средняя степень активности (6–10 баллов)	5 (8%)
высокая степень активности (11–19 баллов)	10 (17%)
очень высокая активность (более 20 баллов)	2 (3%)
Индекс повреждения (SLICC/ACR) до операции	
отсутствие повреждений (0 баллов)	2 (3%)
низкий индекс повреждения (1 балл)	12 (20%)
средний индекс повреждения (2–4 балла)	29 (49%)
высокий индекс повреждения (более 4 баллов)	16 (27%)

Материалы и методы

План работы включал две части. Первая часть заключалась в ретроспективном анализе данных историй болезни 42 пациентов с диагнозом СКВ, осложненным асептическим некрозом головки бедренной кости, которым проводилось лечение в отделении травматологии и ортопедии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1998 по 2013 г. За этот срок данным пациентам было проведено 59 операций по ТЭТС. Вторая часть включала проспективный опрос и осмотр пациентов в течение 2019 года для оценки отдаленных результатов ТЭТС. Общий период наблюдения пациентов колебался от 6 лет до 21 года.

Диагноз СКВ устанавливали на основании диагностических критериев ACR [12]. Активность СКВ оценивали по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) [13]. Тяжесть необратимых изменений внутренних органов определяли по индексу повреждения SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) [13]. Для оценки клинко-функционального состояния тазобедренного сустава до и после операции использовали индекс HHS (Harris Hip Score) [14], включающий оценку боли, функции, деформации и амплитуды движений в суставе. Интенсивность боли оценивали с применением международной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [15]. Для оценки КЖ пациентов с СКВ использовалась русская версия опросника Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form General Survey (SF-36), валидированная в России Межнациональным центром исследования качества жизни (МЦИКЖ) [16–19]. Концентрация антител к кардиолипину (аКЛ) IgM и IgG изотипов определялась твердофазным иммуноферментным методом (границы нормы — 0,0–10,0 GPL для IgM, 0–7 MPL для IgG).

Был проведен анализ активности основного заболевания, проводимой терапии, а также отдельных клинических проявлений в течение первого года СКВ и в течение 3 лет, предшествовавших развитию ОН. Клиническая характеристика пациентов с СКВ до оперативного лечения представлена в таблице 1.

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали женщины (91,5%), средний возраст на момент ТЭТС составлял 36,8 ± 13,2 года (от 18 до 78 лет), причем 51% больных были моложе 35 лет. 56,9% пациентов имели индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м². Длительность заболевания к моменту ТЭТС составляла от 2 до 43 лет. У 19% пациентов активность заболевания отсутствовала, 53% имели низкую, 8% — среднюю и только 20% — высокую активность заболевания. 73% пациентов имели низкий и средний индекс повреждений перед проведением операции и только 27% — высокий.

98,3% больных находились на терапии глюкокортикоидами (ГК) в средней суточной дозе 8,7 мг/сут. в пересчете на преднизолон, средняя длительность приема составляла 9,2 года. Иммуносупрессивную терапию получали 63% больных: гидроксихлорохин – 35%, азатиоприн – 13,5%, циклофосфамид – 7%, метотрексат – 7%.

Больным был установлен 31 тотальный эндопротез компании Zimmer (из них 5 бедренных компонентов цементной фиксации), 12 больным – бесцементные эндопротезы («Biomet»), из них 1 вертлужный компонент цементной фиксации, 6 пациентам – бесцементные эндопротезы («Depuy»), 6 пациентам – бесцементные эндопротезы («Stryker»), 3 пациентам – бесцементные протезы («Остеомед»), 1 пациенту – цементный эндопротез («Протек»).

Результаты и обсуждение

При анализе исследуемой группы оказалось, что более чем у половины (66%) пациентов с СКВ остеонекроз был диагностирован в первые 10 лет от дебюта заболевания, а через 20 лет он выявлялся уже у 84,7% пациентов. У 42,4% пациентов ОН развился в течение 3 лет от дебюта СКВ, у 23,6% – в сроки от 3 до 10 лет, у 18,7% – в сроки от 10 до 20 лет, у 10,2% – в сроки от 20 до 30 лет, у 5,1% – в сроки от 30 до 40 лет.

Для выявления неблагоприятных факторов, связанных с ранним развитием ОН, мы разделили пациентов на две группы: 1-я группа (ранний ОН – 42,4%) – развитие ОН диагностировано в первые 3 года болезни; 2-я группа (поздний ОН – 57,6%) – развитие ОН в более поздние сроки (табл. 2).

В результате анализа неблагоприятных факторов, связанных с ранним развитием ОН у пациентов с СКВ, оказалось, что больные 1-й группы на момент дебюта основного заболевания были старше пациентов 2-й группы ($30,5 \pm 13,2$ и $21,4 \pm 10,8$ года соответственно; $p=0,007$), в то время как их возраст на момент развития ОН практически не различался ($32,4 \pm 13,2$ и $36,3 \pm 13,2$ года соответственно; $p=0,238$). Также пациенты 1-й группы характеризовались более высокой активностью основного заболевания в первый год болезни ($15,9 \pm 6,1$ и $6,9 \pm 3,4$ балла соответственно; $p=0,001$) и большей кумулятивной дозой ГК ($10226,0 \pm 4061,5$ и $7095,0 \pm 3380,6$ соответственно). Различий между группами по числу пациентов, получавших гидроксихлорохин (41,7% и 32,5% соответственно; $p=0,592$) и цитостатики (58,3% и 55,0% соответственно; $p=0,501$), отмечено не было. В первый год от начала заболевания для пациентов с СКВ из 1-й группы характерными были такие симптомы, как артрит (84%), поражение почек (56%) и поражение кожи (60%). Больные из 2-й группы также чаще имели артрит (50%) и эритему (44,1%), но несколько реже, чем у пациентов 1-й группы. При сравнении отдельных клинических проявлений в первый год болезни у пациентов 1-й и 2-й групп статистически значимые различия были получены для таких проявлений, как поражение почек (56% и 17,6% соответственно; $p=0,005$) и артрит (84% и 50% соответственно; $p=0,012$). Следует отметить, что у пациентов 1-й группы чаще, чем у пациентов 2-й группы, отмечались серозиты (36% и 14,7% соответственно; $p=0,071$), поражения центральной нервной системы (ЦНС) (32% и 11,8% соответственно; $p=0,100$) и синдром Кушинга (8% и 2,9% соответственно;

$p=0,074$), однако разница была статистически не значимой. Интересным также представляется тот факт, что практически все указанные проявления болезни, за исключением лихорадки, встречались гораздо чаще у пациентов с ранним развитием ОН, что свидетельствует о более высокой активности болезни в течение первого года.

При анализе отдельных клинических проявлений СКВ в течение 3 лет, предшествовавших развитию ОН, было отмечено, что с развитием ОН ассоциировались такие симптомы, как артрит крупных суставов, проявления васкулита и синдром Кушинга. При сравнении частоты встречаемости данных симптомов основного заболевания у пациентов с ранним и поздним ОН статистически значимые различия были получены для таких симптомов, как артрит (20% и 70,6% соответственно; $p=0,001$), гематологические нарушения (0 и 20,6% соответственно; $p=0,017$) и выявление IgG аКЛ в сыворотке крови (0 и 17,6% соответственно; $p=0,034$). При позднем ОН также чаще наблюдались такие проявления, как афтозный стоматит (0 и 14,7% соответственно; $p=0,066$), поражение почек (8% и 26,5% соответственно; $p=0,097$) и поражение ЦНС (0 и 14,7% соответственно; $p=0,066$), однако эта разница была статистически не значима.

Анализ исследуемых показателей позволил выделить ряд факторов, ассоциирующихся с ранним развитием ОН (табл. 2).

Как видно из таблицы, раннее развитие ОН ассоциируется с поражением почек и артритом в первый год от начала СКВ, а также наличием гематологических нарушений и присутствием аКЛ в сыворотке крови за 3 года до возникновения ОН.

Полученные данные совпадают с результатами наблюдений других исследователей, показавших, что развитие ОН при СКВ ассоциируется с общей кумулятивной дозой ГК, более высокой средней суточной дозой ГК и разовой дозой ГК [3, 6, 8, 11, 20]. Наряду с применением ГК риск развития ОН при СКВ был связан с отдельными клиническими проявлениями заболевания, в том числе с поражением сустава, нейропсихиатрическими проявлениями СКВ, феноменом Рейно, артериальной гипертензией (АГ), серозитом (перикардитом и/или плевритом), поражением почек, активностью заболевания (индекс SLEDAI ≥ 8 баллов) в течение года, предшествующего клиническому диагнозу ОН [20].

Оценка динамики функции тазобедренного сустава пациентов с СКВ в долгосрочном периоде наблюдения после ТЭТС показала значительную положительную динамику по индексу NHS (рис 1).

Так, функциональная способность тазобедренного сустава после длительного периода наблюдения значительно улучшилась (с $40,0 \pm 14,9$ до $83,3 \pm 17,4$ балла). В целом за весь указанный период наблюдения отличный результат

Таблица 2. Факторы, ассоциирующиеся с ранним развитием ОН

Параметры	ОШ (95% ДИ)	p
Поражение почек в 1-й год болезни	5,9 (1,8–19,4)	0,005
Артрит в 1-й год болезни	5,3 (1,5–18,6)	0,012
Гематологические нарушения за 3 года до развития ОН	1,92 (1,5–2,5)	0,017
Выявление IgG/IgM аКЛ за 3 года до развития ОН	1,89 (1,5–2,4)	0,034

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; аКЛ – антитела к кардиолипину

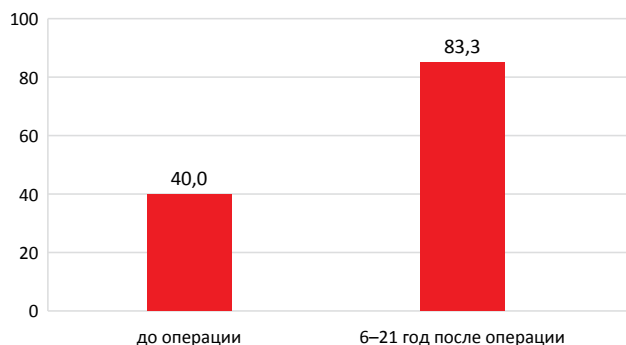


Рис. 1. Оценка состояния тазобедренного сустава по индексу NNS (средние значения) у пациентов с СКВ до ТЭТС и после длительного периода наблюдения

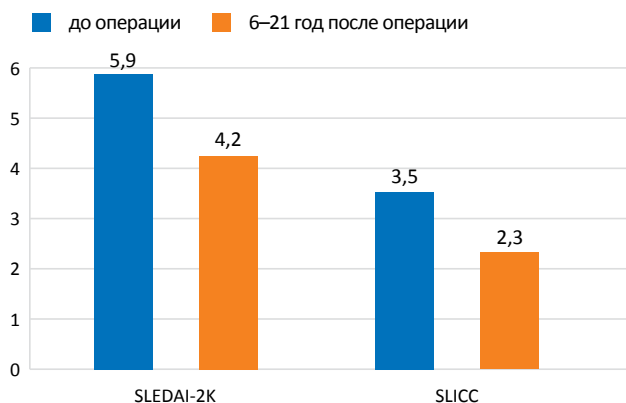


Рис. 2. Динамика активности (индекс SLEDAI-2K) и индекса повреждения (SLICC/ACR) у пациентов с СКВ до ТЭТС и после длительного периода наблюдения (средние значения)

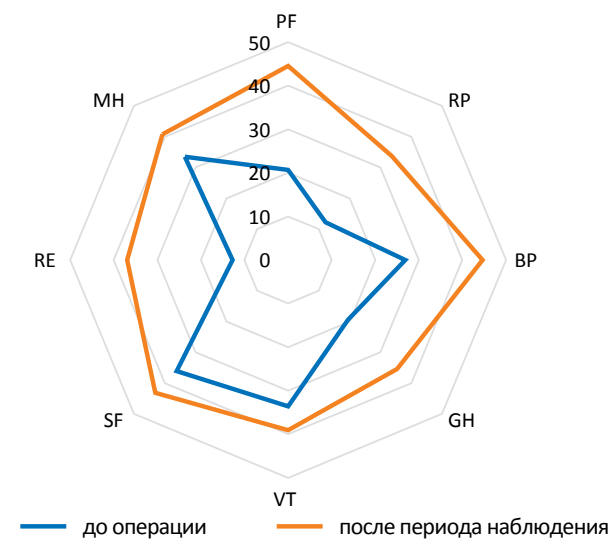


Рис. 3. Динамика отдельных показателей качества жизни пациентов с СКВ в долгосрочном периоде наблюдения

оперативного лечения удалось сохранить у 27,3% пациентов, хороший результат — у 30,9%, удовлетворительный — у 20%, и только у 21,8% пациентов результат лечения был неудовлетворительным. Перед ТЭТС интенсивность боли составляла в среднем $6,1 \pm 1,5$ см по ВАШ (от 3 до 9 баллов). Больше половины пациентов (52,6%) испытывали

сильную боль, боль средней интенсивности — 22,8%, боль умеренной интенсивности — 24,6%. ТЭТС позволило добиться длительного (6–21 год) положительного эффекта в отношении боли (0–2 см по ВАШ) у 84,2% больных, и только 15,8% пациентов продолжали испытывать боль умеренной и средней интенсивности (3–6 см по ВАШ).

Относительно активности СКВ за длительный период наблюдения были получены следующие данные. В исследуемой группе активность заболевания по индексу SLEDAI-2K колебалась в значительных пределах: от 0 до 20 баллов (медиана — 4 [4; 8] балла) до операции и от 0 до 41 балла (медиана — 0 [0; 4] баллов) через 6–21 год после операции. Индекс повреждения до операции находился в пределах от 0 до 12 баллов (медиана — 3 [2; 5] балла) до операции и от 0 до 17 баллов (медиана — 1 [0; 4] балл) после длительного периода наблюдения. У 51,9% пациентов определялось снижение активности СКВ, у 38,5% отсутствовала динамика активности, у 2% наблюдалось обострение заболевания (рис. 2).

Оценка динамики показателей КЖ в долгосрочном периоде наблюдения после ТЭТС у больных с СКВ показала, что до оперативного вмешательства средние значения отдельных шкал SF-36 находились в диапазоне от 12,05 до 43,57 балла. Самые низкие значения (0 [0; 0] баллов) отмечены по шкале RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием), отражающей влияние состояния здоровья на привычную повседневную деятельность. Самые высокие значения (37,5 [25; 43] балла), отмечены по шкале SF (социальное функционирование), показывающей уровень социальной активности, включающий общение с семьей, друзьями, коллегами и т. д. В целом за весь период наблюдения отмечена выраженная статистически значимая ($p \leq 0,005$) положительная динамика по всем исследуемым показателям КЖ. При этом наиболее существенные изменения выявлены по шкалам RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием), RP и BP (интенсивность боли). Менее выраженные, но также статистически значимые изменения показывали шкалы MH (психологическое здоровье) и VT (жизненная активность) (рис. 3).

При изучении суммарных измерений физического (PCS) и психологического (MCS) компонентов здоровья SF-36 было установлено, что разница значений данных показателей до операции и после периода наблюдения в среднем составляла 13,4 балла для PCS и 8,6 балла для MCS, следовательно, минимальные клинические значимые изменения по PCS достигли 86% пациентов, по MCS — 75,4%.

По данным литературы, наблюдается выраженное снижение показателей ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием, общего состояния здоровья и боли, а также суммарных индексов физического и ментального компонентов здоровья у пациентов с СКВ [21–23]. Наименьшим изменениям у наших пациентов был подвержен такой параметр, как социальное функционирование. В исследовании M. Boomsma и соавт. [24] больные СКВ отмечали улучшение отношений с семьей и друзьями за время болезни.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что после операции тотального бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с СКВ статистически значимо снижается или полностью устраняется боль в оперированном суставе, повышается функциональная активность и значительно улучшается КЖ.

Как было отмечено выше, общий период наблюдения за пациентами колебался от 6 до 21 года. За весь период наблюдения общее число послеоперационных осложнений было достаточно низким и составляло 10,2%. Все указанные осложнения возникали либо периоперационно, либо в первые несколько месяцев после операции [25]. Только одному пациенту после проведенного первичного ТЭТС потребовалась ревизионная операция в связи с вывихом бедренного компонента эндопротеза через 5 месяцев после операции. Летальности у пациентов в течение данного периода наблюдения отмечено не было.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности ТЭТС при СКВ. За длительный

период наблюдения более чем у половины пациентов удалось добиться полного контроля боли, значительно улучшить функциональное состояние и КЖ на фоне низкой частоты осложнений, связанных с оперативным лечением.

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

- Насонов ЕЛ (ред.). Системная красная волчанка. В кн.: *Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017:113-141. [Nasonov EL (ed.). Systemic lupus erythematosus. In: *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii = Russian Clinical Recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017:113-141 (In Russ.).]
- Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
- Esdaile JM, Danoff D, Rosenthal L, Gutkowski A. Deforming arthritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1981;40(2):124-126. doi: 10.1136/ard.40.2.124
- Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(12):1145-1148. doi: 10.1136/ard.60.12.1145
- Prasad R, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. The role of non-corticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in SLE: A nested case-control study of inception patients. *Lupus*. 2007;16:157-162. doi: 10.1177/0961203306075771
- Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: Prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):700-710.
- Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: Prevalence, patterns, outcomes and predictors. *Lupus*. 2018;27(1):76-81. doi: 10.1177/0961203317711012
- Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. Osteonecrosis in patients with SLE. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;25(1):13-24. doi: 10.1385/CRIAI:25:1:13
- Issa K, Naziri Q, Rasquinha VJ, Tatevossian T, Kapadia BH, Mont MA. Outcomes of primary total hip arthroplasty in systemic lupus erythematosus with a proximally-coated cementless stem. *J Arthroplasty*. 2013;28(9):1663-1666. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.024
- Kasturi S, Goodman S. Current perspectives on arthroplasty in systemic lupus erythematosus: Rates, outcomes, and adverse events. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(9):59. doi: 10.1007/s11926-0160608-662
- Kennedy JW, Khan W. Total hip arthroplasty in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Int J Rheumatol*. 2015;2015:475489. doi: 10.1155/2015/475489
- Hochberg MC. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):186-200. [Aseeva EA, Solovyev SK, Nasonov EL. Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):186-200 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2013-648
- Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1969;51(4):737-755.
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):240-252. doi: 10.1002/acr.20543
- Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 health survey. Manual and interpretation guide. Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated; 2000:150.
- Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ, Ребров АП, Сороцкая ВН, и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1):36-48. [Amirjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, Rebrov AP, Sorotskaya VN. SF-36 questionnaire population quality of life indices. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):36-48 (In Russ.).]
- Thuboo J, Fong KY, Ng TP, Leong KH, Feng PH, Thio ST, et al. Validation of the MOS SF-36 for quality of life assessment of patients with systemic lupus erythematosus in Singapore. *J Rheumatol*. 1999;26:97-102.
- Schiffenbauer J, Simon LS. Randomized controlled trials in systemic lupus erythematosus: What has been done and what do we need to do? *Lupus*. 2004;13(5):398-405. doi: 10.1191/0961203303lu1033oa
- Муханов ВВ, Рыбников АВ, Попкова ТВ, Макаров МА. Эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):191-197. [Mukhanov VV, Rybnikov AV, Popkova TV, Makarov MA. Hip arthroplasty in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):191-197 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2020-191-197
- Wang C, Mayo NE, Fortin PR. The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28(3):525-532.
- Thumboo J, Fong KY, Ng TP, Leong KH, Feng PH, Boey ML. Initial construct cross-cultural validation of the short form 36 for

- quality of life assessment of systemic lupus erythematosus patients in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 1997;26(3):282-284.
23. Friedman AW, Alarcón GS, McGwin GJr, Straaton KV, Roseman J, Goel N, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IV. Factors associated with self-reported functional outcome in a large cohort study. LUMINA Study Group. Lupus in Minority Populations, Nature versus Nurture. *Arthritis Care Res.* 1999;12(4):256-266. doi: 10.1002/1529-0131(199908)12:4<256::aid-art4>3.0.co;2-g
 24. Boomsma MM, Bijl M, Stegeman CA, Kallenberg CG, Hoffman GS, Tervaert JW. Patients' perceptions of the effects of systemic lupus erythematosus on health, function, income and interpersonal relationships: A comparison with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2002;47(2):196-201. doi: 10.1002/art.10341
 25. Муханов ВВ, Попкова ТВ, Макаров МА, Макаров СА. Ранние результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):451-455. [Mukhanov VV, Makarov SA, Makarov MA, Popkova TV. Early surgical outcomes after total hip replacement in systemic lupus erythematosus patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):451-455 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-451-455

Муханов В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1645-8377>

Макаров С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

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

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Эффективность анти-В-клеточной терапии ритуксимабом при гранулематозе с полиангиитом с тяжелым деструктивным поражением легких

Т.В. Бекетова¹, В.В. Бабак¹, М.Д. Супрун², М.Д. Евсикова¹, Е.В. Николаева¹

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

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Russian 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: Бекетова Татьяна Валентиновна, tvbek22@rambler.ru

Contacts: Tatiana Beketova, tvbek22@rambler.ru

Поступила 18.03.2021
Принята 24.05.2021

Представлено клиническое наблюдение эффективности анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) у пациентки 49 лет с гранулематозом с полиангиитом и тяжелым деструктивным поражением легких, рефрактерным к терапии глюкокортикоидами и цитостатиками (циклофосфан в суммарной дозе 4 г, азатиоприн, микофенолата мофетил). Формирование в правом легком гигантской полости с уровнем жидкости потребовало дренирования и массивной терапии антибиотиками. Несмотря на проводимое лечение, сохранялась лихорадка, прогрессировало поражение ЛОР-органов, присоединился изолированный мочевого синдрома, сохранялась высокая лабораторная воспалительная активность (С-реактивный белок – 90 г/л, тромбоцитоз – 740×10^9 /л), анемия (гемоглобин 80 г/л). Назначение повторных курсов РТМ в сочетании с введением внутривенного человеческого иммуноглобулина и антимикробной терапией позволило добиться ремиссии с полным регрессом гигантской полости распада в легком через 6 месяцев. Нежелательные лекарственные реакции отсутствовали.

Анти-В-клеточная терапия РТМ потенциально высокоэффективна и безопасна в случаях гранулематозом с полиангиитом с тяжелым деструктивным поражением легких, в том числе при формировании гигантских полостей распада.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, АНЦА-ассоциированный васкулит, поражение легких, ритуксимаб

Для цитирования: Бекетова ТВ, Бабак ВВ, Супрун МД, Евсикова МД, Николаева ЕВ. Эффективность анти-В-клеточной терапии ритуксимабом при гранулематозе с полиангиитом с тяжелым деструктивным поражением легких. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):357–361.

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS WITH SEVERE LUNG INVOLVEMENT: EFFICACY OF ANTI-B CELL THERAPY WITH RITUXIMAB

Tatiana V. Beketova¹, Valeriya V. Babak¹, Marina D. Suprun², Margarita D. Eysikova¹, Ekaterina V. Nikolaeva¹

The present report illustrates efficacy of rituximab (RTX) in granulomatosis with polyangiitis (GPA) with severe lung involvement. Female patient, 45 years old, was ill since March 2016, her disease manifested at the onset with fever, recurrent epistaxis, otitis media, mastoiditis, conjunctivitis and arthritis. Thoracic CT scan showed multiple decaying pulmonary infiltrates. The presence of PR3-ANCA confirmed the diagnosis of GPA. Induction therapy included high doses of glucocorticoids, cyclophosphamide (total dose 4 g), with following azathioprine and mycophenolate mofetil. Lung disease continued to progress with emerging extensive infiltrates and forming a giant cavity with air-fluid level in the right lung. Further treatment included antibiotics followed by surgical draining of lung cavity in December 2018. Fever, necrotic rhinitis and otitis persisted despite treatment, lab findings included red blood cells in the urine, C-reactive protein 90 g/l, thrombocytosis 740×10^9 /l, anemia (Hb 80 g/l). RTX 2 g and intravenous immunoglobulin were initiated in December 2018, a second course of RTX (0.5 g) was administered 4 months later. Patient's condition was gradually improving, CT scan at 6 months after RTX treatment showed fibrous tissue in the area of former cavity. One year later, total RTX dose was 3.5 g, further regression of changes and GPA remission were achieved. There were no adverse reactions.

Anti-B cell therapy with RTX is a safe and highly effective option in GPA patients with severe destructive lung disease, potentially curative even in cases of giant pulmonary cavities.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, ANCA-associated vasculitis, lung involvement, rituximab

For citation: Beketova TV, Babak VV, Suprun MD, Eysikova MD, Nikolaeva EV. Granulomatosis with polyangiitis with severe lung involvement: efficacy of anti-B cell therapy with Rituximab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):357–361 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-357-361

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) относится к системным васкулитам (СВ), ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), и представляет собой тяжелое полиорганное заболевание, прогноз которого во многом определяют ранняя диагностика и быстрое назначение адекватной индукционной терапии. Отличительным признаком ГПА является сочетание некротизирующего васкулита

сосудов мелкого калибра различной локализации и сопутствующего ему некротизирующего гранулематозного воспаления, прежде всего в органах респираторного тракта [1]. Поздняя диагностика и позднее или неадекватное назначение индукционной терапии циклофосфаном (ЦФ) и/или ритуксимабом (РТМ) способствуют развитию тяжелой формы ГПА с персистенцией гранулематозной воспалительной реакции [2, 3]. Кроме того,

около 10% пациентов рефрактерны к стандартной терапии ЦФ [4].

Поражение легких — одна из характерных черт ГПА наряду с патологией верхних дыхательных путей и почек, составляющих классическую триаду заболевания. При ГПА признаки поражения легких выявляют у 60–85% больных [2, 3, 5–8]. Как правило, легочная патология сочетается с вовлечением других органов, но в редких случаях может быть единственным признаком заболевания [9]. К типичным проявлениям некротизирующего гранулематозного воспаления в легких относят выявляемые при компьютерной томографии (КТ) очаги и инфильтраты с участками деструкции и формированием полостей, которые встречаются в 20–50% случаев [3, 4, 6, 8]. Полости в легких склонны к инфицированию, что существенно снижает возможности применения иммуносупрессантов. Инфекционные осложнения относят к наиболее частым причинам летальных исходов у пациентов с ГПА [2–4].

Прогресс в лечении АНЦА-СВ прежде всего связан с внедрением анти-В-клеточной терапии РТМ, демонстрирующей преимущества перед стандартными методами лечения ЦФ в отношении как эффективности, так

и безопасности [10]. Представляем клиническое наблюдение эффективного применения РТМ при ГПА с тяжелым деструктивным поражением легких, рефрактерным к терапии глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками.

Пациентка 46 лет с диагнозом ГПА наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с февраля 2019 г. Дебют заболевания — весной 2016 г., с левостороннего отита, мастоидита, конъюнктивита, геморрагической сыпи на конечностях, артрита и миалгий. В течение последующих двух месяцев присоединились лихорадка, полная потеря слуха на левое ухо и частичная тугоухость справа. Диагноз ГПА установлен через 4 месяца от начала заболевания и подтвержден выявлением гиперпродукции АНЦА со специфичностью к протеинзе-3 (ПР3). По месту жительства назначена индукционная терапия, которая включала редуцированную схему лечения ЦФ (суммарная доза — 4 г за 8 месяцев (с июля 2016 по февраль 2017 г.)) и ГК (преднизолон 60 мг/сут. (тах)). В марте 2017 г. при проведении КТ в легких отмечены инфильтраты с участками деструкции и формированием мелких полостей; назначен азатиоприн (отменен в мае 2017 г. в связи с гепатотоксичностью), затем микофенолата мофетил (2 г/сут., с декабря 2017 по октябрь 2018 г.). На фоне проводимого лечения заболевание приняло тяжелое течение, прогрессировало поражение легких с формированием крупной полости распада в правом легком, с июля 2018 г. ухудшилось общее самочувствие и возобновилась лихорадка. В октябре 2018 г. при проведении КТ в правом легком определялась крупная полость с уровнем жидкости (рис. 1).

В октябре 2018 г. установлен дренаж, проведена терапия антибиотиками широкого спектра действия, человеческим внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ). Были исключены туберкулез, микозы. В декабре 2018 г. по данным КТ в дренированной полости жидкость отсутствовала, но отмечено увеличение размеров фокуса в правом легком до 6,9×7,0 см с неровными внутренними контурами полости и наличием секвестров, появление новых разнокалиберных очагов и мелких полостей, участков «матового стекла», выпота в правой плевральной полости до 1,8 см (рис. 2). В левом легком изменения не определялись.

На фоне продолжения антибактериальной терапии отделяемое по дренажу было серозным, но отмечались персистенция лихорадки до 38,8°С, явления двустороннего среднего отита и мастоидита. В январе 2019 г. удалена дренажная трубка. В дальнейшем прогрессировало ухудшение общего самочувствия, беспокоили артралгии, присоединились явления некротического ринита с образованием кровянистых корок в полости носа. При лабораторном обследовании выявлены умеренный изолированный мочевого синдром (эритроциты — 6 в поле зрения; креатинин — 78 мкмоль/л), высокая воспалительная активность (С-реактивный белок (СРБ) — 90 мг/л, тромбоцитоз — $740 \times 10^9/\text{л}$), анемия (гемоглобин — 80 г/л), нейтрофильный лейкоцитоз ($15 \times 10^9/\text{л}$) без сдвига формулы, IgG — 8,3 г/л.

В феврале 2019 г. пациентка обследована в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и впервые консультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Состояние пациентки было тяжелым, не вызвало сомнения присутствие высокой активности ГПА с поражением верхних дыхательных путей, легких, почек, суставов, лихорадкой. Принято решение о эскалации индукционной терапии с назначением РТМ 1000 мг, № 2 на фоне лечения преднизолоном по 20 мг/сут., надропарином

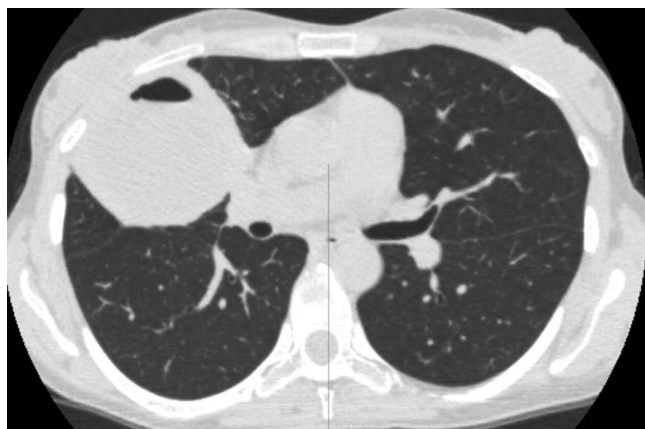


Рис. 1. КТ органов грудной клетки (октябрь 2018 г.). На аксиальном срезе в правом легком определяется полость больших размеров с уровнем жидкости



Рис. 2. КТ органов грудной клетки (декабрь 2018 г.). На аксиальном срезе в правом легком определяется полость больших размеров с дренажной трубкой без уровня жидкости, выраженные изменения окружающей легочной паренхимы с появлением новых разнокалиберных очагов, выпот в правой плевральной полости

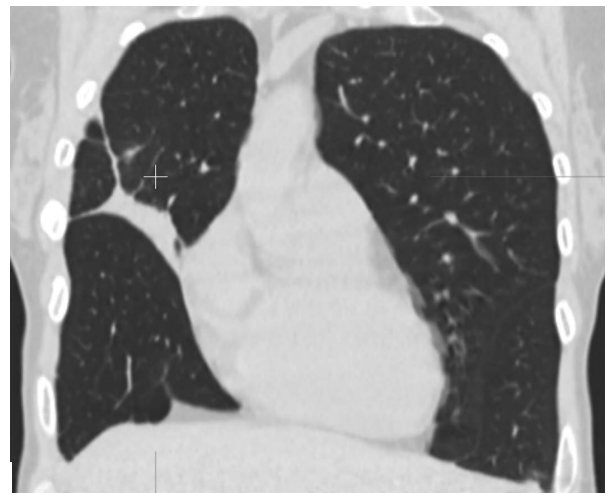
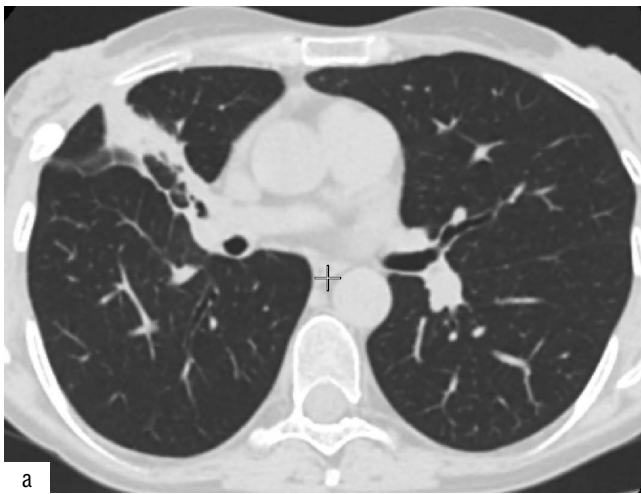


Рис. 3. КТ органов грудной клетки (июль 2019 г., через 6 месяцев после начала лечения РТМ). На аксиальном (а) и сагиттальном (б) срезах виден участок фиброза на месте определявшегося ранее фокуса с крупной полостью в правом легком

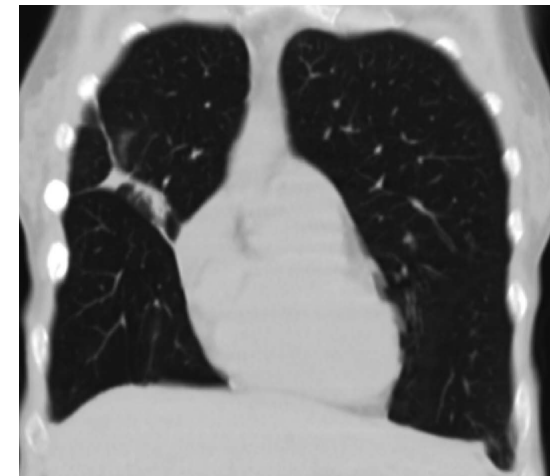
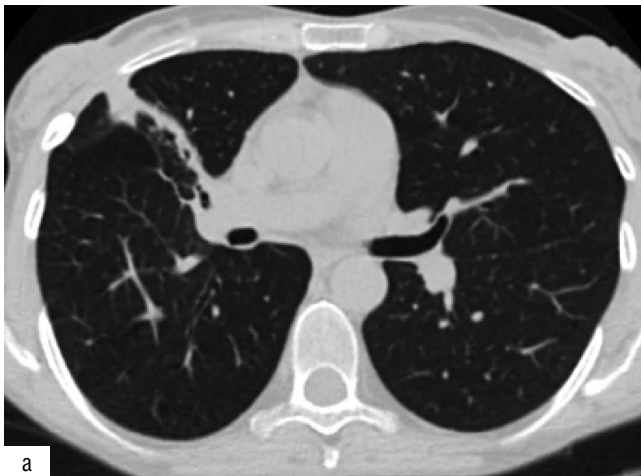


Рис. 4. КТ органов грудной клетки (август 2020 г., через 18 месяцев после начала лечения РТМ). На аксиальном (а) и сагиттальном (б) срезах видна дальнейшая положительная динамика с уменьшением размера участка фиброза в правом легком

кальция, ВВИГ, триметопримом/сульфаметоксазолом. Наблюдалась удовлетворительная переносимость лечения, быстрое купирование явлений некротического ринита, улучшение общего самочувствия. Достигнута полная деплеция CD19⁺-В-клеток (0%). Через 4 месяца проведен повторный редуцированный курс лечения РТМ 500 мг. Начато снижение дозы преднизолона, продолжен прием триметоприма/сульфаметоксазола.

При обследовании в июле 2019 г., через 6 месяцев после начала лечения РТМ, по данным КТ легких отмечена выраженная положительная динамика, на месте определявшегося ранее фокуса с крупной полостью в правом легком сформировался участок фиброза (рис. 3), отсутствовали очаговые изменения, участки «матового стекла», выпот в плевральной полости.

В октябре 2019 г. на фоне снижения дозы метипреда до 10 мг в сутки вновь повторно вводили РТМ 500 мг. Поддерживалась полная деплеция CD19⁺-В-клеток в циркуляции, СРБ и АНЦА-ПРЗ в пределах нормы. Выявлено вторичное иммунодефицитное состояние (IgG — 4,1 г/л), в связи с чем назначали ВВИГ в дозе 10 г.

К марту 2020 г. доза метипреда снижена до 8 мг/сут. После очередного курса РТМ его суммарная доза составила

3,5 г. Состояние пациентки оставалось удовлетворительным, отсутствовали клинические признаки активности ГПА. В августе 2020 г., через 18 месяцев после начала лечения РТМ, по данным КТ отмечена дальнейшая положительная динамика с уменьшением размера участка фиброза в правом легком (рис. 4).

Таким образом, в представленном наблюдении в результате лечения РТМ была достигнута полная деплеция CD19⁺-В-клеток, которая поддерживалась в течение 18 месяцев на фоне повторных редуцированных курсов РТМ, что позволило добиться полной ремиссии ГПА несмотря на тяжелое деструктивное поражение легких. Следует отметить, что несмотря на раннее, через 4 месяца от начала болезни, назначение ЦФ, заболевание приняло прогрессирующее течение, что можно связывать с необоснованным нарушением стандартной схемы индукционной терапии ЦФ. В данном случае были показаны повторные введения ЦФ в дозе 15 мг/кг (не более 1000 мг) с интервалом 3 недели [10]; вместе с тем через 8 месяцев после начала терапии суммарная доза ЦФ не превышала 4 г.

При ГПА очаги гранулематозного воспаления в респираторных органах можно рассматривать в качестве

своеобразной третичной лимфоидной ткани [11, 12], что определяет необходимость поддержания длительной полной деплеции CD19⁺-В-клеток в циркуляции, костном мозге и тканях для достижения устойчивой ремиссии ГПА. Как известно, ЦФ способствует снижению числа В-клеток, но, в отличие от РТМ, не позволяет достичь полной деплеции [13]. Применение редуцированных доз ЦФ и увеличение интервала между инфузиями препарата существенно снижает эффективность лечения и у пациентов с ГПА может способствовать персистенции гранулематозного воспаления и прогрессированию заболевания.

Наблюдательные исследования эффективности РТМ при рефрактерном ГПА [14–16] свидетельствуют о высокой частоте достижения ремиссии (80%), в том числе среди пациентов с преобладанием проявлений, обусловленных некротизирующим гранулематозным воспалением, при формировании крупных полостей распада [17]. По данным К. Keogh и соавт. [16], во всех 11 случаях ГПА, рефрактерных к стандартной терапии ЦФ, назначение РТМ было эффективным.

Необходимо подчеркнуть, что дифференциальная диагностика деструктивных изменений в легких при ГПА всегда сложна и требует исключения таких состояний, как абсцесс, пневмоцистная инфекция, туберкулез, микозы. В свою очередь формирование полостей распада в легких значительно повышает риск присоединения инфекционных осложнений. Так, М. Chin и соавт. [18] описали случай ГПА с гигантской полостью в легком, при котором поздняя диагностика и нерациональная терапия высокими дозами ГК и метотрексатом

способствовали развитию инфицированного гидронефроза и эмпиемы плевры.

Как известно, ВВИГ проявляет широкий спектр эффектов, включая регулирование функции Т-клеток, блокаду Fc-рецепторов, предотвращение связывания активированных C3b-, C4b-компонентов комплемента, и, таким образом, обладает потенциалом не только коррекции иммунодефицитных состояний, но и контроля активности АНЦА-СВ [19]. Триметоприм/сульфаметоксазол применяются для профилактики инфекции *Pneumocystis jirovecii* [10], кроме того, отмечено, что его дополнительное назначение может способствовать снижению риска рецидива ГПА [20]. В представленном наблюдении превентивное назначение ВВИГ, триметоприма/сульфаметоксазола и своевременное выявление дефицита IgG с его коррекцией, возможно, способствовало удовлетворительной переносимости лечения с отсутствием инфекционных осложнений.

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

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Научно-практическая ревматология*. 2012;6:19-28. [Beketova T. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):19-28 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1288
- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. 2018;5:13-21 [Beketova T. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevtichesky Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;5:13-21 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890513-21
- Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapec E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: A systematic review. *JAMA*. 2007;298(6):655-669. doi: 10.1001/jama.298.6.655
- Pretorius ES, Stone JH, Hellman DB, Fishman EK. Wegener's granulomatosis: CT evolution of pulmonary parenchymal findings in treated disease. *Crit Rev Comput Tomogr* 2004;45(1):67-85
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116(06):488-498. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488
- Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, Burger D, Ghanem N, Langer M. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and review of the literature. *Eur J Radiol*. 2005;53(3):471-477. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.04.016
- Sacoto G, Boukhlal S, Specks U, Flores-Suárez LF, Cornec D. Lung involvement in ANCA-associated vasculitis. *Presse Med*. 2020;49(3):104039. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104039.
- Schucany WG. Wegener's granulomatosis presenting as a large solitary cavitary mass. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2010;23(2):171-172. doi: 10.1080/08998280.2010.11928612
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-1594. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
- Sautes-Fridman C, Lawand M, Giraldo NA, Kaplon H, Germain C, Fridman WH, et al. Tertiary lymphoid structures in cancers: prognostic value, regulation, and manipulation for therapeutic intervention. *Front Immunol*. 2016;7:407. doi: 10.3389/fimmu.2016.00407
- Ганцев ШХ, Рустамханов РА, Ганцев КШ, Кзыргалин ШР. Третичные лимфоидные структуры (лимфоидный неогенез). *Иммунология*. 2019;40(2):58-63. [Gantsev SK, Rustamkhanov RA, Gantsev KS, Kzyrgalin SR. Tertiary lymphoid structures (lymphoid neogenesis). *Immunologiya = Immunology*. 2019;40(2):58-63 (In Russ.)]. doi: 10.24411/0206-4952-2019-12008
- Cupps TR, Edgar LC, Fauci AS. Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J Immunol*. 1982;128(6):2453-2457.
- Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sánchez-Menéndez M, Ytterberg SR, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum*. 2012;64(11):3770-3778. doi: 10.1002/art.34584

15. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol*. 2008;35:2017-2023.
16. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(02):180-187. doi: 10.1164/rccm.200507-1144OC
17. Masiak A, Zdrojewski Z. Relapsing granulomatosis with polyangiitis with severe lung and upper respiratory tract involvement successfully treated with rituximab. *Reumatologia*. 2017;55(4):208-212. doi: 10.5114/reum.2017.69783
18. Chin M, Leblanc A, Souza C, Gomes MM, Ivory C, Midzic I, et al. A severe pleural complication associated with granulomatosis with polyangiitis. *Respir Med Case Rep*. 2019;28:100933. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.100933.
19. Bayry J, Negi VS, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(6):349-359. doi: 10.1038/nrrheum.2011.61
20. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG, Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 1996;335(1):16-20. doi: 10.1056/NEJM199607043350103

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Бабак В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>

Супрун М.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5285-8226>

Евсикова М.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6629-3374>

Николаева Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>

ВЫ МОЖЕТЕ ИЗМЕНИТЬ

ЖИЗНЬ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕПАРАТОМ ИЛАРИС®2-7

Иларис® – первый биологический препарат, одобренный в России для лечения болезни Стилла¹

Иларис® применяется в виде подкожных инъекций с удобным режимом дозирования^{1,8}

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ¹:

- **Болезнь Стилла (СИЮА и БСВ)**
- **Аутовоспалительные синдромы (FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD)**
- **Острый подагрический артрит**

ИЛАРИС®
Ингибитор интерлейкина 1-β (канакинумаб 150 мг)

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛАРИС®

Канакинумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, РУ: ЛП-001414. Примечание: Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата, включая инструкцию по приготовлению раствора.

Показания к применению Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше: •крипторин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), включая: - семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)/семейная холодовая крапивница (FCU), - синдром Макри-Уэллса (MWS), - младенческое мультикистозное воспалительное заболевание (NOMID)/хронический младенческий кожно-артикулярный синдром (CINCA), •Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS), •Илер-ИД-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD), •семейная средиземноморская лихорадка (FMF) в монотерапии при наличии противопоказаний к/непереносимости терапии колхицином или в комбинации с колхицином при отсутствии адекватного терапевтического ответа на монотерапию максимальной переносимой дозой колхицина. Активная фаза болезни Стилла взрослых (БСВ) и системного ювенильного идиопатического артрита (СИЮА) у пациентов от 2 лет и старше при неадекватном ответе на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) с системными кортикостероидными препаратами. Препарат Иларис® можно применять в монотерапии и в комбинации с метотрексатом. Острый подагрический артрит с целью лечения частых острых приступов подагрического артрита и предупреждения развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов или/и колхицина и при невозможности проведения терапии повторными курсами глюкокортикостероидов. **Способ применения и дозы** • CAPS: 150 мг для пациентов ≥4 лет с массой тела более 40 кг; 2 мг/кг для пациентов <4 лет с массой тела от 15 кг до 40 кг; 4 мг/кг для пациентов с массой тела ≤3,5 кг. Если при стартовой дозе 150 мг или 2 мг/кг не получен удовлетворительный клинический ответ в течение 7 дней, возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела >40 кг) и 2 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и <40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 300 мг (при массе тела >40 кг) или 4 мг/кг с интервалом 8 недель (при массе тела ≥15 кг и <40 кг). Если удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после повышения дозы, возможно проведение третьей инъекции препарата Иларис® в дозе 300 мг (при массе тела >40 кг) или 4 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и <40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 600 мг (при массе тела >40 кг) или 8 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и <40 кг) с интервалом 8 недель. Если при стартовой дозе 4 мг/кг удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 4 мг/кг. При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам рекомендуется поддерживающая терапия препаратом в дозе 8 мг/кг 1 инъекция с интервалом 8 недель. • TRAPS, HIDS/MKD, FMF: 150 мг у пациентов с массой тела <40 кг; 2 мг/кг у пациентов с массой тела ≥40 кг в виде п/к инъекций каждые 4 недели. При отсутствии удовлетворительного клинического ответа в течение 7 дней возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела >40 кг) или 2 мг/кг (при массе тела ≤40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 300 мг или 4 мг/кг каждые 4 недели в виде п/к инъекций. • БСВ и СИЮА: рекомендованная доза у пациентов с массой тела ≥3,5 кг составляет 4 мг/кг (с увеличением до 300 мг) каждые 4 недели в виде п/к инъекций. • Подагрический артрит - рекомендованная доза препарата у взрослых составляет 150 мг, препарат вводят п/к однократно во время обострения. Для достижения максимальной эффективности препарат необходимо вводить как можно раньше после начала приступа подагрического артрита. Пациентам с отсутствием терапевтического ответа на первую инъекцию не следует вводить препарат повторно. У пациентов с положительным ответом на терапию препаратом при необходимости продолжения лечения повторное введение препарата возможно не ранее чем через 12 недель после предыдущей инъекции. Противопоказания: • Подтвержденная повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата в анамнезе. • Острые тяжелые инфекционные заболевания. • Дети младше 2 лет (безопасность и эффективность для указанной категории пациентов изучены недостаточно). **Особые указания** • Инфекции. С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми инфекциями, хроническими инфекциями, рецидивирующими инфекциями в анамнезе или состоянием, предрасполагающим к развитию инфекций. Лечение подагрического артрита, а также пациентов с CAPS, TRAPS, HIDS/FMF, БСВ и СИЮА не следует начинать и продолжать у пациентов с инфекционными заболеваниями в активной фазе. Препарат не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами ФНО в связи с увеличением риска развития тяжелых инфекций. • Туберкулез и оппортунистические инфекции: может увеличивать риск реактивации туберкулеза или других оппортунистических инфекций; до, во время и после лечения следует наблюдать пациента с целью выявления активной или латентной туберкулезной инфекции. В связи с возможностью ложноположительного результата кожной туберкулиновой пробы следует рассмотреть возможность проведения альтернативного метода диагностики туберкулезной инфекции у пациентов с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы. При выявлении туберкулезной инфекции лечение препаратом Иларис® не следует начинать или продолжать. • Злокачественные новообразования: риск возникновения злокачественных новообразований на фоне применения анти-интерлейкина (ИЛ)-1 неизвестен. • Аллергические реакции: как и другие белки, применяемые в форме инъекций, канакинумаб может вызывать реакции гиперчувствительности; об анафилактических реакциях не сообщалось. • Вакцинация: не следует применять одновременно с живыми вакцинами. • Нейтропения: у пациентов с нейтропенией лечение канакинумабом начинать не следует. Перед применением следует определить число нейтрофилов. • Синдром активации макрофагов у пациентов с БСВ и СИЮА. Синдром активации макрофагов – известное жизнеугрожающее состояние, которое может развиваться у пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности у пациентов с болезнью Стилла и требует интенсивной терапии. Врачу следует внимательно относиться к симптомам инфекции или ухудшению течения заболевания, известным как пусковой механизм для синдрома активации макрофагов. По данным клинических исследований препарат, не увеличивает риск развития синдрома активации макрофагов у пациентов с СИЮА, однако сделать окончательные выводы не представляется возможным. Беременность, период грудного вскармливания, пациенты и пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом: применение препарата у беременных пациенток или у пациенток, планирующих беременность, возможно только после тщательной оценки отношения польза-риск. Не рекомендовано применение живых вакцин у новорожденного, подвергшегося действию канакинумаба in utero, в течение 16 недель после получения матерью последней дозы канакинумаба до родов. Решение о грудном вскармливании на фоне терапии препаратом следует принимать только после тщательной оценки отношения польза-риск. **Побочное действие** Очень часто: инфекции (например, назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, тонзиллит, ринит, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, инфекционные заболевания уха, гастроэнтерит, фарингит, пневмония, кандидозный вульвовагинит, вирусная инфекция, грипп), головкружение/вертего, боль в верхней части живота, реакция в месте введения препарата. С полным перечнем нежелательных реакций можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействия** Субстраты изоферментов CYP450 с узким терапевтическим индексом: необходим терапевтический контроль эффективности или концентрации действующего вещества при инцидировании терапии препаратом Иларис® и при необходимости проводить индивидуальную коррекцию дозы.

*Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

Ссылки: 1. Иларис® (канакинумаб). Инструкция по применению лекарственного препарата Иларис® ЛП-005320-051119 МЗ России. Инструкция по применению лекарственного препарата Иларис® ЛП-001414-111119 МЗ России. Полная версия инструкции к препарату на сайте Государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Актуально на 15.08.2020; 2. Laskar K, et al. J Rheumatol 2017; 44(1):102-109; 3. Kone-Paut I, et al. Pediatric Rheumatology 2017; 15(Suppl 2):P176; 4. Ozdogan H & Ugurlu S. Expert Rev Clin Immunol 2017; 13(5):393-404; 5. Ruperto N, et al. NEJM 2012; 367(25):2396-2406; 6. Horneff G, et al. PRes Exp Rheumatol 2018; 36(4):668-675; 8. Shenoi S, et al. Clin Exp Rheumatol 2018; 36(5): 920-928.

Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов. Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

1863193/ILA/AM/0820/0



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 AC
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. Gravalles 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 бляшечного 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 °C в защищенном от света месте. Не замораживать!

Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

AC — анкилозирующий спондилит.

ASAS40 — 40% улучшение в состоянии больного AC 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 C-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

BIOSCAD
Biotechnology Company