

2021 (59) 5

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

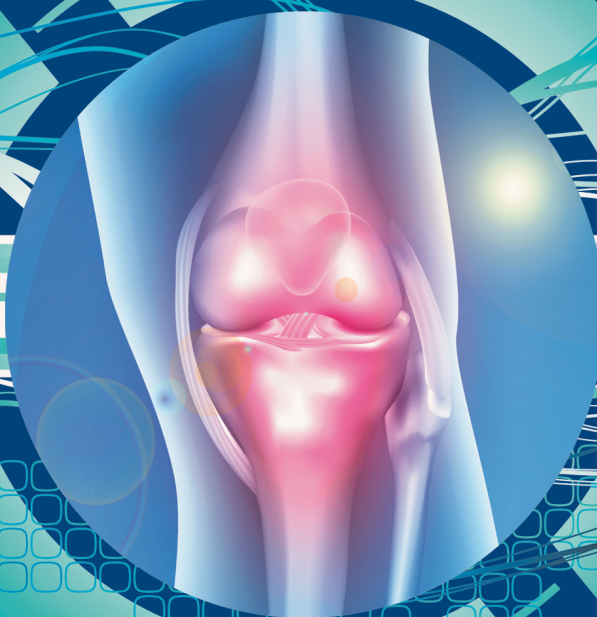


Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»

Rheumatology science and practice



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



- **Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифрулумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I)**
- **Болезнь Лайма: современные подходы к профилактике, диагностике и лечению (по материалам международных рекомендаций 2020 г.)**
- **Поражение ногтей при псориатическом артрите. Данные общероссийского регистра.**
- **Первый опыт применения упацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты многоцентрового проекта «РАКУРС»)**

КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

2 мл в/м через день №10¹



УМЕНЬШАЕТ боль уже на второй неделе применения²

ЗАМЕДЛЯЕТ прогрессирование остеоартрита³

ВОССТАНАВЛИВАЕТ уровень защитных Рg в слизистой желудка, сниженный на фоне приема НПВП⁴

1. Инструкция по медицинскому применению препарата. 2. Левин О.С. и др. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004; №4. 3. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014; №52(2): 174-177. DOI: 14412/1995-4484-2014-174-177. 4. Дроздов В.Н. и др. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом // РМЖ. 2019; 12: 74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕКЛАМА РУ П N012210/01



BIOTENHOS, 115432, Москва,
пр-т Андропова, д. 18, корп. 6,
тел. +7(495)150-24-71

alflutop.ru

ЗдоровьеСуставов.рф

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2021;
59(5)

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. Лила — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Т.А. Лисицына — д.м.н., 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 — профессор, 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. Тоғизбаев — 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
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 of Medicine, 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

Ю.В. Муравьев — Москва, 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

Yu.V. Murav'ev — DM, Moscow, 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(5):537–637
© 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 28.10.2021
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

ПЕРЕДОВАЯ

- Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I)537
Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева, Т.В. Попкова

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Болезнь Лайма: современные подходы к профилактике, диагностике и лечению (по материалам международных рекомендаций 2020 г.)547
Б.С. Белов, Л.П. Ананьева

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Варианты поражения верхних дыхательных путей при различных нозологических формах и серотипах АНЦА-ассоциированных васкулитов555
И.Г. Смирнова, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, И.А. Осипова, С.В. Моисеев
- Поражение ногтей при псориазическом артрите. Данные общероссийского регистра563
Е.Е. Губарь, Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логина, Т.В. Коротаяева, Е.А. Василенко, А.А. Василенко, Н.А. Кузнецова, И.М. Патрикеева, Е.Л. Насонов
- Первый опыт применения упадацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты многоцентрового проекта «РАКУРС»)571
В.Н. Амирджанова, А.Е. Каратеев, Е.Ю. Погожева, А.А. Баранов, В.И. Мазуров, Р.Р. Самигулина, О.Н. Аношенкова, Н.А. Лапкина, Т.Ю. Гринева, Е.Л. Насонов, А.М. Лиля
- Влияние полиморфизмов генов *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1* на развитие послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава578
К.Е. Глемба, И.А. Гусева, А.Е. Каратеев, М.А. Макаров, Е.Ю. Самаркина, Н.В. Коновалова, Д.А. Варламов
- Сегментированный анализ динамических рядов официальных статистических показателей остеоартрита в 1994–2018 гг. в России, Северо-Западном федеральном округе и Архангельской области.584
М.В. Макарова, М.Ю. Вальков
- Факторы риска низкой минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе с системной склеродермией592
А.О. Ефремова, Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.А. Никитинская

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Развитие сахарного диабета 2-го типа при подагре599
О.В. Желябина, М.С. Елисеев
- Микроскопический полиангиит: современные представления и возможности терапии.608
И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, И.О. Кудайбергенова, Ф.А. Юсупов, Ж.А. Муркамилова, Т.В. Бекетова

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Сравнительный анализ результатов и осложнений двух методов выполнения открывающей угол высокой тиббиальной остеотомии615
В.Е. Бялик, С.А. Макаров, Л.И. Алексеева, Е.И. Бялик, В.А. Нестеренко, М.Р. Нурмухаметов

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Сочетание ревматоидного артрита и саркоидоза, дебютировавшего на фоне терапии ритуксимабом: клинический случай и обзор литературы625
О.А. Головина, Н.В. Демидова, А.В. Алексеева
- Развитие универсальной алопеции на фоне терапии ингибиторами ФНО- α у больных анкилозирующим спондилитом: описание трех случаев631
М.В. Киреева, Е.М. Агафонова, А.Е. Димитрева, К.В. Сахарова, С.О. Красненко, Ш.Ф. Эрдес

C O N T E N T S

EDITORIAL/LEADING ARTICLE

- New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptors) 537
Evgeny L. Nasonov, Anastasia S. Avdeeva, Tatiana V. Popkova

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Lyme disease: Modern approaches to prevention, diagnosis and treatment 547
Boris S. Belov, Lidiya P. Ananyeva

ORIGINAL RESEARCH

- Upper respiratory tract manifestations in patients with ANCA-associated vasculitides and their association with the presence and type of ANCA 555
Irina G. Smirnova, Nikolay M. Bulanov, Pavel I. Novikov, Irina A. Osipova, Sergey V. Moiseev
- Nail disease in psoriatic arthritis. Data from the Russian Psoriatic Arthritis Registry 563
Elena E. Gubar, Yulia L. Korsakova, Elena Yu. Loginova, Tatiana V. Korotaeva, Elizaveta A. Vasilenko, Alexey A. Vasilenko, Natalia A. Kuznetsova, Irina M. Patkikeeva, Evgeny L. Nasonov
- The first experience of using upadacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis in real clinical practice (results of the multicenter project "RACURS") 571
Vera N. Amirjanova, Andrey E. Karateev, Elena Y. Pogozheva, Andrey A. Baranov, Vadim I. Mazurov, Ruzana R. Samigullina, Olga N. Anoshenkova, Natalia A. Lapkina, Tatiana Yu. Grineva, Evgeny L. Nasonov, Alexander M. Lila
- Polymorphisms of the *KCNK1*, *COMT* and *OPRM1* genes and development of postoperative pain in patients with osteoarthritis who underwent total knee or hip replacement 578
Ksenia E. Glemba, Irina A. Guseva, Andrey E. Karateev, Maksim A. Makarov, Elena Yu. Samarkina, Nina V. Konvalova, Dmitry A. Varlamov
- Segmented analysis of official statistical indicators dynamic series for osteoarthritis in 1994–2018 in Russia, the North-Western Federal district and the Arkhangelsk region 584
Maria V. Makarova, Mikhail Yu. Valkov
- Risk factors for low bone mineral density in postmenopausal women with systemic sclerosis 592
Arina O. Efremova, Natalia V. Toroptsova, Olga V. Dobrovolskaya, Maya N. Starovoitova, Oksana V. Desinova, Oksana A. Nikitinskaya

REVIEWS AND LECTURES

- Type 2 diabetes mellitus and gout 599
Olga V. Zhelyabina, Maxim S. Eliseev
- Microscopic polyangiitis: Modern concepts and treatment options 608
Ilkhom T. Murkamilov, Kubanych A. Aitbaev, Viktor V. Fomin, Indira O. Kudaibergenova, Furkat A. Yusupov, Zhamila A. Murkamilova, Tatiana V. Beketova

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Comparative analysis of the results and complications of two methods of the open wedge high tibial osteotomy 615
Valerii E. Bialik, Sergey A. Makarov, Liudmila I. Alekseeva, Evgeny I. Bialik, Vadim A. Nesterenko, Maksim R. Nurmukhametov

CLINICAL OBSERVATION

- Combination of rheumatoid arthritis and sarcoidosis, which had occurred during rituximab therapy, complicated secondary immunodeficiency and intolerance to the main basic drugs: Case report and literature review 625
Oksana A. Golovina, Natalia V. Demidova, Anna V. Alekseeva
- The development of universal alopecia during therapy with TNF- α inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: Description of three cases 631
Maria V. Kireeva, Ekaterina M. Agafonova, Anastasia E. Dimitreva, Ksenia V. Sakharova, Svetlana O. Krasnenko, Shandor F. Erdes

ЖИЗНЬ В КАЖДОЙ МИНУТЕ

1/2 пациентов достигли ACR50 к 52 неделе терапии^{2,3}

3/5 пациентов** достигли разрешения энтезита к 52 неделе терапии³

3/4 пациентов* достигли разрешения дактилита к 52 неделе терапии³

8/10 пациентов достигли PASI90, ответ на терапию сохранился в течение 5 лет⁸

у 0% пациентов возникли желудочно-кишечные НЯ или парадоксальные ВЗК⁵

у <1% пациентов возникли серьезные инфекции в период лечения^{6,7}

Тремфрея - представитель нового класса ИЛ23, влияющий на все клинические проявления псориатического артрита в сочетании с благоприятным профилем безопасности²⁻⁹

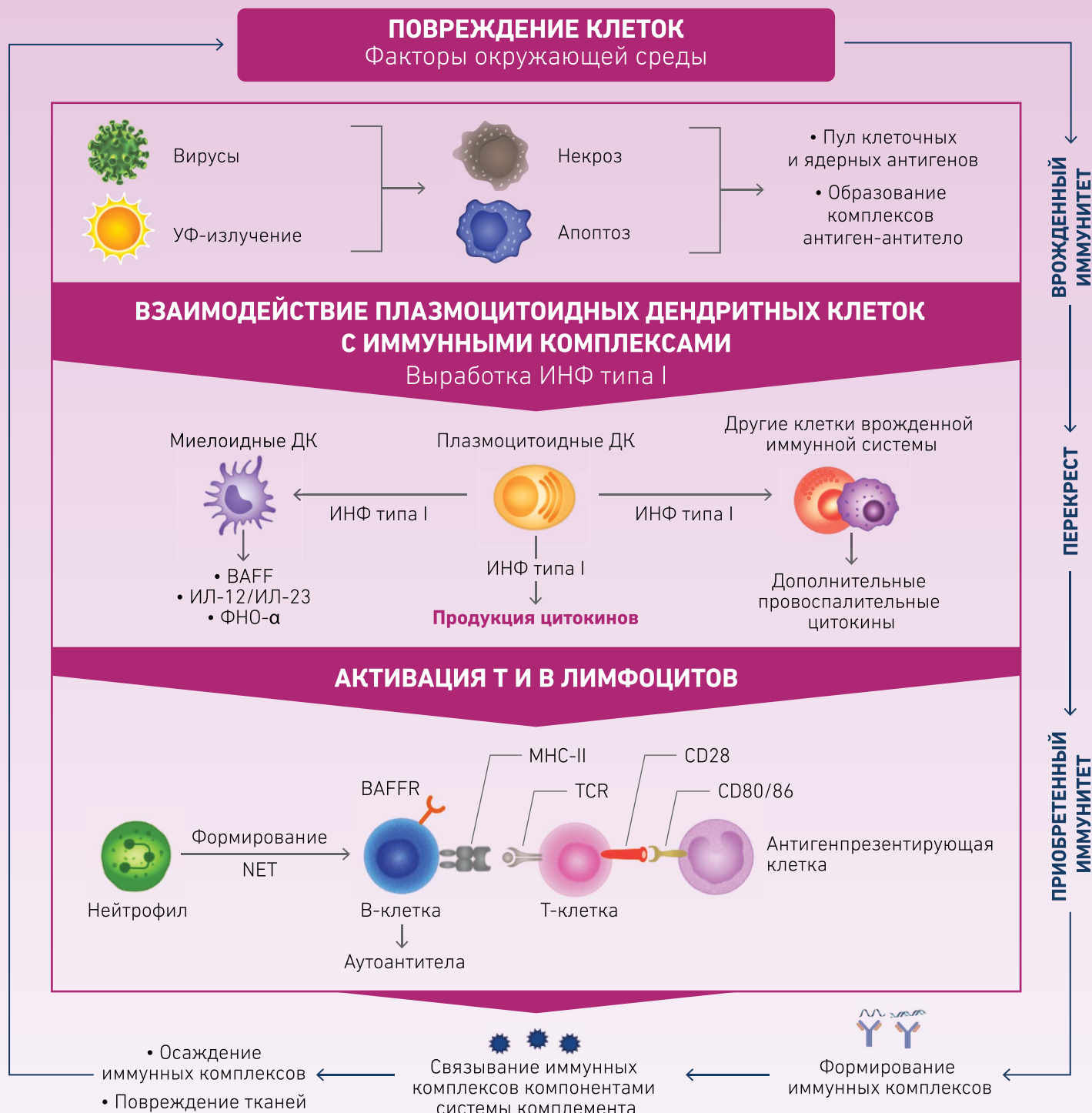
*округленный результат, 75% пациентов на терапии гуселькумабом не имеют симптомов дактилитов к 52 неделе терапии
**58% пациентов на терапии гуселькумабом не имеют симптомов энтезитов к 52 неделе

1. Deodhar A, et al. Lancet 2020;395:50140-6736(20)30265-8. 2. Mease PJ, et al. Lancet 2020;395:50140-6736(20)30263-4. 3. McInnes IB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23, Through Week 52 of a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. Poster presented at EULAR 2020. 4. McGonagle D, et al. Effects of Guselkumab, a Monoclonal Antibody That Specifically Binds to the p19-Subunit of Interleukin-23, on Dactylitis and Enthesitis in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Pooled Results through Week 24 from Two Phase 3 studies. Poster presented at EULAR 2020. 5. Rahman P, et al. Integrated Safety Results of Two Phase-3 Trials of Guselkumab in Patients with Psoriatic Arthritis Through the Placebo-Controlled Periods. Poster presented at EULAR 2020. 6. Blauvelt A et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):405-417. 7. Reich K et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):418-431. 8. Griffiths et al. Стендовый доклад на «Coastal Dermatology Symposium 2020», 15-16 октября 2020 г. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Тремфрея ЛП-005686 от 30.03.2021 Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> Дата обращения: 7.05.2021

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕМФРЕЯ

Регистрационный номер: ЛП-005686, **Торговое наименование:** Тремфрея, **Международное непатентованное наименование:** гуселькумаб, **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения, **Фармакотерапевтическая группа:** иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина, **Показания к применению:** Бляшечный псориаз: препарат Тремфрея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия. **Псориазический артрит:** препарат Тремфрея в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом показан для терапии активного псориазического артрита у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа или при непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Способные к деторождению женщины должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Тремфрея и на протяжении как минимум 12 недель после ее отмены. Данные о применении гуселькумаба у беременных женщин отсутствуют. В качестве меры предосторожности желательно избегать применения препарата Тремфрея во время беременности. В настоящее время неизвестно, происходит ли экскреция гуселькумаба в грудное молоко человека. Решение о прекращении грудного вскармливания должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для младенца и пользы препарата для здоровья матери. Влияние препарата Тремфрея на фертильность у человека не оценивалось. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата Тремфрея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. Исследований препарата Тремфрея у пациентов с нарушением функции почек или печени не проводилось. **Побочное действие.** Инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, грибковые инфекции кожи, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, гиперчувствительность, головная боль, диарея, крапивница, сыпь, артралгия, покраснение кожи в месте инъекции, боль в месте инъекции, **Передозировка.** В случае возникновения передозировки следует наблюдать пациента на предмет жалоб или симптомов побочных действий препарата, и в случае необходимости немедленно начать симптоматическую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.** В исследованиях I фазы у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени получены данные о малой вероятности возникновения лекарственного взаимодействия гуселькумаба и субстратов различных изоформенотов CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP1A2). При совместном применении с субстратами изоформенотов CYP450 коррекция дозы гуселькумаба не требуется. Живые вакцины не должны применяться у пациентов, получающих терапию препаратом Тремфрея. Эффективность и безопасность применения препарата Тремфрея в комбинации с иммуносупрессорами, включая биологические препараты, или в комбинации с фототерапией, не изучались. **Особые указания.** Применение препарата Тремфрея может увеличивать риск возникновения инфекций. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменить терапию препаратом Тремфрея до момента разрешения инфекции. Перед началом терапии препаратом Тремфрея необходимо обследовать пациентов на предмет наличия туберкулеза. Реакции гиперчувствительности тяжелой степени отмечались в пострегистрационном периоде применения препарата Тремфрея. При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфрея и инициирована соответствующая терапия. Следует рассмотреть необходимость выполнения всех полагающихся по возрасту пациента прививок, в соответствии с календарем прививок, до начала терапии препаратом Тремфрея. У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфрея, живые вакцины не должны применяться. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Исследований не проводилось. **Условия отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Силлаг АГ Хошгратсе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д.17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58

Плазмоцитоидные дендритные клетки и интерферон типа I играют ведущую роль в иммунопатогенезе системной красной волчанки



BAFF (B-cell activating factor) – фактор активации В-клеток; BAFFR (BAFF receptor) – BAFF-рецептор; CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки; ДК – дендритная клетка; ИНФ – интерферон; ИЛ – интерлейкин; МНС-II (major histocompatibility complex II) – главный комплекс гистосовместимости класса II; NET (neutrophil extracellular trap) – нейтрофильные внеклеточные ловушки; TCR (T cell receptor) – рецептор Т-клеток; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; УФ – ультрафиолет.
1. Kim J-M et al. Int J Mol Sci. 2015;16(6):14158-14170. 2. Rönnblom L, Elkon KB. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(6):339-347. 3. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Lancet. 2013;382(9894):819-831. 4. Dennis GJ. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(1):143-149. 5. Rönnblom L. Upsala J Med Sci. 2011;116(4):227-237.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Если Вам стало известно о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с лекарственным препаратом «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите об этом в медицинский отдел компании по контактам, указанным ниже. Safety.Russia@astrazeneca.com или информационный ресурс «Сообщение о нежелательном явлении» компании «АстраЗенека» <https://aereporting.astrazeneca.com>.

Адрес: 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр.1, 30 этаж Бизнес-центр «ОКО».
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
RU-9942. Дата одобрения: 19.04.2021. Дата истечения: 18.04.2023

БЕНЛИСТА

Создана

изменить
жизнь с СКВ^{1,2}

Бенлиста – болезнь-
модифицирующий препарат
в терапии СКВ
и волчаночного нефрита
с доказанной эффективностью
и безопасностью¹⁻⁵



Добавление препарата БЕНЛИСТА к стандартной терапии обеспечивает^{1-4, 6, 7:}

- Снижение активности СКВ и волчаночного нефрита^{1,2}
- Достоверное снижение риска:
 - ✓ органных поражений на 61% на протяжении 5 лет⁶
 - ✓ развития явления со стороны почек или смертельного исхода на 49% на протяжении 2 лет^{3*}
- Снижение дозы ГКС⁷

*в любой момент до 104-й недели

Текст краткой инструкции

Регистрационный номер: ЛП 001557.

Торговое наименование: Бенлиста.

Международное непатентованное наименование: Белимумаб.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** для снижения активности заболевания у пациентов в возрасте 5 лет и старше, получающих стандартную терапию, с активной системной красной волчанкой (СКВ) и наличием аутоантител; для лечения активного волчаночного нефрита у пациентов старше 18 лет в комбинации с базисной иммуносупрессивной терапией. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к белимумабу или другим компонентам препарата; при применении для снижения активности СКВ — детский возраст до 5 лет; при применении для лечения волчаночного нефрита — детский возраст до 18 лет; активные формы инфекционных, иммунодефицитных и опухолевых заболеваний. **ОСТОРОЖНОСТЬ:** тяжелое активное волчаночное поражение ЦНС, ВИЧ-инфекция; гипогаммаглобулинемия (IgG < 400 мг/дл); дефицит IgA (IgA < 10 мг/дл); пересадка крупного органа, гемопоэтических стволовых клеток, костного мозга или почек (в анамнезе). Применение при беременности и в период грудного вскармливания: белимумаб следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная выгода оправдывает потенциальный риск для плода, рекомендуется принимать решение о лечении белимумабом в период грудного вскармливания, учитывая важность грудного вскармливания для ребенка, важность применения препарата для матери и любое возможное неблагоприятное влияние белимумаба или основного состояния матери на ребенка, находящегося на грудном вскармливании. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутривенно инфузионно, перед введением его необходимо восстановить (растворить) и развести. Рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг в дни лечения 0, 14 и 28 и в дальнейшем 1 раз каждые 4 недели. Препарат следует применять неопределенно долго. Инфузия препарата Бенлиста должна осуществляться в течение 1 часа. У пациентов с СКВ следует рассмотреть возможность отмены лечения препаратом Бенлиста при отсутствии улучшения контроля над заболеванием после 6 месяцев терапии. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** взрослые очень часто и часто – инфекции, реакции гиперчувствительности, депрессия, лихорадка, системные инфузионные реакции. Дети в возрасте 5 лет и старше – профиль безопасности у пациентов детского возраста был сопоставим с профилем безопасности, наблюдавшимся в клинических исследованиях у взрослых пациентов. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** данные о передозировке белимумаба ограничены. Нежелательные реакции, отмечаемые в связи со случаями передозировки, согласуются с ожидаемыми при применении белимумаба. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** в клинических исследованиях у пациентов с СКВ одновременное применение микофенолата мофетила, циклофосфамида, азатиоприна, гидроксихлорохина, метотрексата, нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы не оказывало существенного влияния на действие белимумаба. Препарат несовместим с декстрозой (глюкозой). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** одновременное применение с препаратами, направленными на подавление активности В-лимфоцитов. Следует соблюдать осторожность при одновременном лечении белимумабом и другими препаратами, направленными на подавление активности В-лимфоцитов. Риск развития инфекций: врачам следует проявлять осторожность при назначении белимумаба пациентам с тяжелыми или хроническими инфекциями. Риск злокачественных опухолей: в клинических исследованиях не было отмечено различия в частоте появления злокачественных опухолей между группами пациентов, получавшими лечение белимумабом, и группами, получавшими плацебо. Иммунизация: не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами за 30 дней до или во время лечения белимумабом, так как клиническая безопасность такого сочетания не была установлена. Системные инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности: в случае развития тяжелой реакции необходимо прервать введение белимумаба и назначить соответствующую медикаментозную терапию. Перед инфузией препарата Бенлиста может быть проведена премедикация с применением пероральных блокаторов H1-гистаминовых рецепторов в сочетании с применением жаропонижающего средства или без него. Депрессия и суицидальность: прежде чем начать терапию белимумабом, врачам следует произвести тщательную оценку риска депрессии и суицида с учетом анамнеза и текущего психического статуса пациента, а также контролировать состояние пациента во время терапии. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ): пациент должен быть осмотрен неврологом или другим соответствующим специалистом и, в случае подтверждения диагноза ПМЛ, следует рассмотреть возможность отмены иммуносупрессивной терапии, в том числе белимумабом. **ФОРМА ВЫПУСКА:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 120 мг, 400 мг. По 1 флакону с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат GSK обращайтесь в АО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 125167, Россия, Москва, Ленинградский проспект, 37а корп.4 БЦ «Аркус III», либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, электронной почте Ru.safety@gsk.com

1. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-731; 2. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A Phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918-3930; 3. Furie R, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa2001180; 4. Zhang F., et al. A pivotal phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Annals of the rheumatic diseases*; 2018;77:355-363; 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Бенлиста (лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий). Регистрационное удостоверение № ЛП-001557 от 02.03.2012. Дата внесения изменения в инструкцию по медицинскому применению 17.06.2021. 6. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:372-379. 7. Collins CE, et al., Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBServe study in the USA; *Lupus Sci Med*. 2016 Jan 13(1):e000118. doi: 10.1136/lupus-2015-000118

PM-RU-BEL-ADVT-210009_Август 2021

Бенлиста
(белимумаб)



5 ЛЕТ
ВМЕСТЕ С ВАМИ*



ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ АС И ПСА ПО МНЕНИЮ РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ^{1,2}

- Торможение структурного прогрессирования^{†,‡} при АС³ и ПсА⁴
- Стабильный и клинически значимый[#] ответ при аксСпА^{5,9} и ПсА⁶
- Благоприятный профиль безопасности^{7,8}
- Теперь зарегистрирован для лечения нр-аксСпА!¹

ООО «Новartis Фарма»
123215, г. Москва, Ленинградский пр., д. 70
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru

NOVARTIS

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС. Секукинумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг/мл Р/П/П-003715. Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл Р/П/П-003780. **Примечание для врача:** Перед началом применения ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Показания к применению.** • Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени • у взрослых пациентов, которым показана системная терапия; • у детей и подростков в возрасте старше 6 лет, которым показана системная терапия. • Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами. • Лечение аксиального спондилоартрита с или без рентгенологических признаков поражения • лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; • лечение активного периферического спондилоартрита у взрослых пациентов с объективными признаками воспаления. **Способ применения и дозы.** Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени: рекомендованная доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. Дети и подростки в возрасте 6 лет и старше, которым показана системная терапия: рекомендованную дозу рассчитывают исходя из массы тела и вводят в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели с последующим еженедельным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждую дозу 75 мг вводят в виде одной п/к инъекции. Каждую дозу 150 мг вводят в виде одной п/к инъекции. Каждую дозу 300 мг вводят в виде двух отдельных п/к инъекций по 150 мг. Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендованная доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа, дозу препарата можно увеличить до 300 мг. Для пациентов с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНОα (фактор некроза опухоли α) или для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести рекомендованная доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. **Аксиальный спондилоартрит.** Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию: рекомендованная доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа дозу препарата можно увеличить до 300 мг. Лечение активного периферического спондилоартрита: рекомендованная доза составляет 150 мг в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели с последующим еженедельным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. **Противопоказания.** Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам препарата. Клинические значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез). Возраст до 6 лет по показаниям псориаза; возраст младше 18 лет по другим показаниям в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Беременность и период грудного вскармливания. **Особые указания и меры предосторожности.** • Инфекции. Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано. • Воспалительные заболевания кишечника: следует тщательно наблюдать пациентов с воспалительным заболеванием кишечника в активной фазе на фоне лечения препаратом Козэнтикс. • Реакции гиперчувствительности: в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций, применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. • Пополную съемный копланер предварительно заполненного шприца • устройством для подкожной инъекции и/или предварительно заполненного шприца в автоинжекторе содержит производное натурального кожаного латекса, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью латекса. • Вакцинация: не следует проводить вакцинацию иными вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс. Перед началом терапии препаратом у детей следует провести вакцинацию согласно одобренному календарю прививок. • Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочные эффекты.** Очень часто (≥ 10%): инфекции верхних дыхательных путей; часто (от 1 до 10%): герпетическая инфекция полости рта, диарея, диспепсия, частота неизвестна: кандидозная инфекция ногтей и слизистых оболочек; нечасто (от 0,1 до 1%): кандидозная инфекция полости рта, грибковое поражение кожи стоп, наружный отит, нейтропения, конъюнктивит. Полный список нежелательных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие.** Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у взрослых пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и метотрексатом (субстратом изофермента CYP 3A4). Не выявлено лекарственного взаимодействия секукинумаба с метотрексатом и/или глюкокортикоидами при их одновременном применении у пациентов с артритом (включая псориатический артрит и аксиальный спондилоартрит). **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение.** Новartis Фарма АГ, Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland. **Производитель.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, раствор для подкожного введения. Все стадии производства: Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Switzerland. **Раствор для подкожного введения.** Вторичная упаковка, выпускающий контроль качества. Общество с ограниченной ответственностью «НОТИЛАНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «НОТИЛАНФАРМ»), Россия.

АС - анкилозирующий спондилит, ПСА - псориатический артрит, аксСпА - аксиальный спондилоартрит, нр-аксСпА - нерентгенологический аксиальный спондилоартрит.

* Регистрационное удостоверение ЛП-003715 от 07.07.2016. ** На территории РФ, www.gfls.ru, доступ 07.04.2021. † Отсутствие прогресса структурных повреждений при АС определялось как изменение модифицированного индекса mSASSS ± 2 на 28-й неделе по сравнению с исходным. Данные по общей популяции, пациенты получали стандартную дозу секукинумаба. ‡ Отсутствие прогресса структурных повреждений при ПСА определялось как изменение модифицированного индекса mPSS ± 0,5 на 24-й неделе по сравнению с исходным. Данные по общей популяции, пациенты получали секукинумаб подкожно. # В АС по критерию: ASAS20, ASAS40, в ПСА по критерию: ACR20, ACR50.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс. Р/П/П-003715. 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-484; 3. Braun J et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10). <http://acabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through-4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/>. Last accessed on 17.01.2018. 4. Mease P et al. Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):890-897. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212687. 5. Baraliakos X et al. RMD Open. 2019;5(2):e001005. 6. Mease PJ et al. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (suppl 10). <https://acabstracts.org/abstract/secukinumab-provides-sustained-improvements-in-the-signs-and-symptoms-in-psoriatic-arthritis-final-5-year-efficacy-and-safety-results-from-a-phase-3-trial/>. 7. Andreas Kober et al. Drugs Aging (2018), 35:135-144. 8. Peter CM, van de Kerkhof et al. J Am Acad Dermatol 2016;75:85-96. 9. Deodhar A, et Arthritis Rheumatol. 73: 110-120. <https://doi.org/10.1002/art.41477>.

Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I)

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.С. Авдеева¹, Т.В. Попкова¹

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. Nasonov 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: Насонов Евгений Львович, nasonov@iramn.ru

Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@iramn.ru

Поступила 19.07.2021
Принята 05.09.2021

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным молекулам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. По современным представлениям, один из ключевых механизмов иммунопатогенеза СКВ связан с нарушениями регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I. Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием моноклональных антител (мАТ), блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов. В ряду этих препаратов особое место занимает анифролумаб (АФМ) (ранее известный как MEDI-546), представляющий собой человеческие IgG1 к мАТ, связывающиеся с клеточными рецепторами для ИФН-α. В статье рассматриваются материалы основных исследований, касающихся эффективности и безопасности АФМ при СКВ, и перспективы применения этого препарата в лечении данного заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка, интерферон, генно-инженерные биологические препараты, анифролумаб

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):537–546.

NEW POSSIBILITIES OF PHARMACOTHERAPY FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PROSPECTS FOR THE USE OF ANIFROLUMAB (MONOCLONAL ANTIBODIES TO TYPE I INTERFERON RECEPTORS)

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Anastasia S. Avdeeva¹, Tatiana V. Popkova¹

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by overproduction of organ-specific autoantibodies to various components of the cell nucleus and the development of immune-inflammatory damage to internal organs. According to modern concepts, one of the key mechanisms of SLE immunopathogenesis is associated with dysregulation of type I interferon (IFN) synthesis. The complex of data obtained in the process of fundamental and clinical research served as the basis for the development of a new approach to the pharmacotherapy of SLE, associated with the use of monoclonal antibodies (mAbs) that block the activity of IFN type I or its receptors. Among these drugs, anifrolumab (AFM) occupies a special place, which is a human IgG1 mAbs that bind to cellular receptors for IFN-α. The article discusses the materials of the main studies concerning the efficacy and safety of AFM in SLE, and the prospects for the use of this drug in the treatment of this disease.

Key words: systemic lupus erythematosus, interferon, genetically engineered biological drugs, anifrolumab

For citation: Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):537–546 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-537-546

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным молекулам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Центральный механизм иммунопатологии СКВ — нарушение иммунологической толерантности, приводящей к неконтролируемой активации В-клеточного иммунного ответа, развитие которой определяется комбинацией генетической (и эпигенетической) предрасположенности, факторов внешней среды (ультрафиолетовое

облучение, вирусные инфекции и др.) и кишечного дисбиоза [2]. Стратегической целью лечения СКВ является достижение состояния ремиссии (или низкой активности) [3–5]. Несмотря на увеличение продолжительности жизни пациентов с СКВ, связанной в первую очередь с совершенствованием тактики применения глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессивных препаратов, частота летальных исходов остается существенно выше, чем в популяции, а адекватный контроль активности заболевания достигается не более чем у половины пациентов [6]. Прогресс фундаментальных исследований,

способствующий лучшему пониманию механизмов иммунопатогенеза СКВ, послужил теоретическим обоснованием для разработки широкого спектра новых подходов к фармакотерапии СКВ [5, 7, 8]. Особое внимание привлечено к нарушениям регуляции синтеза интерферонов (ИФН) типа I (ИФН- α и ИФН- β) [9–11]. Напомним, что в норме синтез ИФН типа I имеет критическое значение для поддержания баланса между оптимальной защитой от вирусных инфекций и минимизацией коллатеральных органических повреждений, которые потенциально могут развиваться при гиперактивации иммунной системы, индуцированной различными патогенными стимулами. ИФН типа I (в меньшей степени – ИФН типа III) принимают участие в регуляции не менее чем 10% генов организма человека, экспрессия которых зависит от типа клеток, распределения клеточных рецепторов и характера активационных стимулов [12]. В то время как на фоне вирусных инфекций контролируемый синтез ИФН типа I, индуцируя дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, синтезирующих анти-вирусные антитела и генерацию В-регуляторных (рег.) клеток, участвует в поддержании иммунного гомеостаза, при СКВ отмечается перманентная гиперпродукция ИФН типа I. Примечательно, что из более чем 100 генов, ассоциирующихся с развитием СКВ, более половины связаны с регуляцией синтеза и сигнализации ИФН типа I, и наиболее значимыми из них являются гены *TLR7* (Toll-like receptor 7), *IRF5* (Interferon Regulatory Factor 5), *TYK2* (non-receptor tyrosine-protein kinase 2), *STAT4* (signal transducer and activator of transcription 4) и др. Ведущий механизм активации синтеза ИФН типа I при СКВ связан с нарушением клиренса нуклеиновых кислот (НК), высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и нетозу (NET – neutrophil extracellular traps) клеток, приводящий к образованию «интерферогенных» иммунных комплексов (ИК), включающих НК, НК-связывающие белки и антиядерные антитела. Этому способствует как усиление образования NETs, характерное для СКВ, так и ослабление функции внеклеточной ДНКазы I. В свою очередь НК и ИК, связываясь с *TLR7* и *TLR9*, локализованными в эндосомах плазматоидных дендритных клеток (ДК), индуцируют синтез ИФН типа I. Следует подчеркнуть, что, хотя практически все ядродержащие клетки обладают способностью синтезировать и активироваться под действием ИФН типа I, его основным источником являются именно плазматоидные ДК, которые генерируют его в 1000 раз сильнее, чем другие клетки. В качестве дополнительных стимулов для синтеза ИФН типа I выступают митохондриальная ДНК, комплекс, состоящий из катионного антимикробного пептида LL37 и ДНК и белок HMGB1 (high mobility group box chromosomal protein 1). Данные, касающиеся биологических эффектов ИФН типа I, участвующих в иммунопатогенезе СКВ, и молекулярных механизмов его внутриклеточной сигнализации, представлены в нашей предыдущей публикации [10] и обзорах других авторов [9, 11].

В клинических исследованиях для характеристики гиперпродукции ИФН типа I используют показатель, который получил название «ИФН типа I генный автограф» (IFNGS, type I IFN gene signature) [13]. Он основан на оценке экспрессии определенного спектра генов ИФН (*IFI27*, *IFI44*, *IFI44L*, *RSAD2* и др.) с использованием полимеразной цепной реакции и позволяет условно стратифицировать статус синтеза ИФН типа I на «высокий» и «низкий».

Совсем недавно разработан высокочувствительный метод определения самого ИФН- α в сыворотке крови, результаты которого в целом коррелируют с параметрами экспрессии генов ИФН типа I [14, 15]. Следует подчеркнуть, что методы определения IFNGS недостаточно стандартизованы, а результаты зависят от композиции исследуемых клеток (цельная кровь, отдельные клеточные популяции) и числа исследуемых генов ИФН типа I. Кроме того, отмечается значительный перекрест экспрессии генов, индуцируемых ИФН типа I, II и III. Все это вместе взятое затрудняет интерпретацию результатов определения IFNGS в клинической практике, хотя и установлено, что при СКВ выявляются более сложные «паттерны» экспрессии генов ИФН типа I, чем при вирусных инфекциях [16]. Не удивительно, что данные, касающиеся взаимосвязи между выраженностью экспрессии IFNGS и клиническими характеристиками СКВ, противоречивы. Предполагается, что высокие значения IFNGS, выявляемые уже в преคลินิกической стадии СКВ [17, 18], являются биомаркером общей тяжести СКВ, прогностическим показателем высокого риска развития обострения [19] и отражают глобальное нарушение иммунорегуляции, характерное для этого заболевания [9]. Хотя по данным перекрестных исследований высокие значения IFNGS ассоциируются с активностью СКВ [20–23], при динамическом исследовании этой связи установлено не было [24, 25]. Имеются данные о том, что экспрессия некоторых ИФН-отвечающих генов может отражать активность СКВ [26, 27], но это не нашло подтверждения в более поздних исследованиях [28]. Установлено, что гиперпродукция ИФН- α ассоциируется с обнаружением «волчаночных» аутоантител, в первую очередь к РНК-содержащим антигенам [21, 22, 29–31], но их уровень не коррелирует с активностью СКВ и не меняется на фоне терапии. Примечательно, что при СКВ присутствуют естественные аутоантитела к ИФН типа I – как правило, у пациентов с низкой активностью заболевания [32], а при COVID-19 – напротив, у пациентов с тяжелым течением инфекции [33]. Эти данные отражают важную роль ИФН типа I в развитии эффективного противовирусного иммунного ответа у пациентов с COVID-19 и создают предпосылки для расшифровки механизмов взаимосвязи между вирусной инфекцией и аутоиммунитетом в целом. Следует особо подчеркнуть, что гиперпродукцию ИФН типа I при СКВ ассоциируют с развитием широкого спектра клинических проявлений, с одной стороны, наблюдаемых при вирусных инфекциях, а с другой стороны – характерных для СКВ. К ним относятся лихорадка, усталость, миалгии, артралгии, головные боли, плеврит, а также гематологические нарушения (анемия, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения), поражение кожи, суставов, почек и центральной нервной системы (ЦНС). Например, при исследовании биопатов органов-мишеней, полученных от пациентов с СКВ, оказалось, что IFNGS коррелирует с активностью поражения кожи [34, 35], выявляется в синовиальной ткани у пациентов с артритом [36], в ткани почек при волчаночном нефрите [37], а увеличение концентрации ИФН- α в спинномозговой жидкости отмечено у пациентов с поражением центральной нервной системы [38].

Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием моноклональных

антител (мАТ), блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов [39–41]. В ряду этих препаратов особое место занимает анифролумаб (АФМ; ранее известный как MEDI-546), представляющий собой человеческие IgG1κ мАТ, связывающиеся с клеточным рецептором для ИФН-α – IFNAR1 (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1) с высокой афинностью и специфичностью [42, 43]. АФМ индуцирует интернализацию IFNAR1, тем самым снижая его мембранную экспрессию, необходимую для сборки функционального ИФН-рецептора, состоящего из двух субъединиц – IFNAR1 и IFNAR2. Молекула АФМ специально сконструирована с тройной мутацией L234F/L235E/P331S в гене тяжелой цепи Ig, что приводит к снижению связывания молекул АФМ с мембранными клеточными Fc-рецепторами. Поэтому при введении в организм человека АФМ не обладают способностью индуцировать антитело-зависимую и комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность, что снижает риск развития инфузионных реакций. При моделировании популяционной фармакокинетики было установлено, что у пациентов с высокими значениями IFNGS и избыточной массой тела наблюдается усиление клиренса АФМ, и оптимальной является доза препарата 300 мг каждые 4 недели [44].

При изучении механизмов действия АФМ было показано, что блокада IFNAR1-опосредованной сигнализации ассоциируется с широким спектром молекулярных и клеточных эффектов: подавление экспрессии ИФН-отвечающих генов; фосфорилирование STAT 1 (signal transducer and activator of transcription); синтез ИФН типа I и провоспалительных цитокинов; гиперэкспрессия молекул ко-стимуляции на мембране плазматоидных ДК; дифференцировка плазматоидных ДК и В-клеток [45]. Отмечено снижение концентрации TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), увеличение которого ранее обнаружено при СКВ [46], а также IP-10 (interferon gamma-induced protein 10) и програнулина (регулируют рекрутирование иммунных клеток в зону воспаления), ассоциирующихся с активностью СКВ [47, 48]. К другим важным эффектам АФМ следует отнести нормализацию концентрации В-клеточных цитокинов, таких как BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), в регуляции синтеза которого участвует ИФН типа I [49]. На фоне лечения АФМ пациентов с СКВ наблюдается быстрая нормализация уровня лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов, циркулирующих CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток и В-клеток памяти. Примечательно, что мАТ к BAFF (белимумаб), которые успехом применяются при СКВ [50], вызывают снижение уровня наивных и «переключенных» В-клеток,

но не влияют на В-клетки памяти [51]. Отмечена тенденция к нормализации уровня антител к двуспиральной (дс) ДНК (анти-дсДНК) и компонентов комплемента (С3, С4, СН50). Кроме того, у подавляющего большинства пациентов с СКВ лечение АФМ ассоциировалось с подавлением базальной экспрессии IFNGS. Так, через 24 нед. средний уровень индекса супрессии 21 гена, характеризующего IFNGS, составил 89,7% при дозе АФМ 300 мг каждые 4 нед. и 91,7% при дозе АФМ 1000 мг каждые 4 нед. При этом подавление IFNGS (у пациентов с исходной гиперэкспрессией этих генов) выявлялось уже через 12 нед. и сохранялась в течение 52 нед. [52].

Эффективность

Программа клинических исследований АФМ при СКВ включала серию рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) фазы I, фазы II (MUSE [53, 54]) и фазы III (TULIP-1 (Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway) [52], TULIP-2 [55]) и РПКИ пациентов с волчаночным нефритом (ВН) – TULIP-LN (фаза II) [56] (табл. 1).

Основные результаты, касающиеся эффективности и безопасности АФМ при СКВ, суммированы в серии аналитических обзоров [59, 60] и метаанализах РПКИ [61–63].

Все РПКИ АФМ при СКВ проходили по сходному плану, их длительность составляла 52 недели. В них включались пациенты с умеренной/высокой активностью СКВ, сохраняющейся несмотря на стандартную терапию (СТ) (ГК, аминохинолиновые препараты, иммунодепрессанты): индекс SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) ≥6, индекс BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) 2004 A ≥1 или BILAG-2004 B ≥2 в сочетании со значением PGA (Physician's Global Assessment) ≥1. В РПКИ MUSE, TULIP-1 и TULIP-2 не включались пациенты с активным ВН и тяжелым поражением ЦНС. Исходные характеристики пациентов во всех исследованиях существенно не различались. Средний возраст пациентов колебался от 39 до 41 года, более 80% пациентов были женского пола. Средние значения SLEDAI-2K варьировали от 10,7 до 11,5, у 69% (TULIP-1) и 73% (TULIP-2) пациентов значения SLEDAI-2K были ≥10. В РПКИ TULIP-1 и TULIP-2 45% пациентов имели тяжелое (BILAG-2004 A ≥1), 43,3% пациентов – умеренное течение заболевания (BILAG-2004 B ≥2) (табл. 1). В РПКИ MUSE средние значения общего счета BILAG-2004 колебались от 19,6 до 19,8. У большинства пациентов имело место активное поражение кожи и суставов: индекс CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity

Таблица 1. Программа клинических исследований анифролумаба при системной красной волчанке

Исследование	Фаза	Характеристика пациентов	Основные задачи исследований
NCT0201625 [57]	I	30 здоровых добровольцев	Безопасность, переносимость, фармакокинетика
NCT01438489 MUSE [53]	II	305 пациентов с умеренной/тяжелой СКВ	Эффективность и безопасность 2 схем применения АФМ (в/в)
NCT01559090 [58]	II	20 пациентов с умеренной/тяжелой СКВ	Безопасность, переносимость, фармакокинетика
NCT01753193 [58]	II	218 пациентов с умеренной/тяжелой СКВ	Длительная безопасность, переносимость и иммуногенность
NCT02446899 TULIP-1 [52]	III	373 пациента с умеренной/тяжелой АНФ-позитивной СКВ	См. таблицу 2
NCT02446912 TULIP-2 [55]	III	460 пациентов с умеренной/тяжелой АНФ-позитивной СКВ	См. таблицу 2
NCT02547922 TULIP-LN (145 пациентов) [56]	II	145 пациентов с волчаночным нефритом	См. текст

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; АФМ – анифролумаб; в/в – внутривенно; АНФ – антинуклеарный фактор

Index) – 6,7–8,5, число припухших (ЧПС) и болезненных суставов (ЧБС) $\geq 6,2$ и $\geq 9,0$ соответственно. У большинства пациентов (74,5–83,3%), отмечены высокие значения индекса IFNGS. Характеристика РПКИ фазы III TULIP-1 и TULIP-2, послуживших основанием для регистрации АФМ для лечения СКВ, представлена в таблице 2.

По данным РПКИ MUSE [53], через 24 и 54 недели эффективность терапии по индексу SRI (SLE (Systemic Lupus Erythematosus) Responder Index) 4 (первичная конечная точка) и вторичным конечным точкам (снижение значений индекса BICLA (BILAG-Based Composite Lupus Assessment), дозы ГК, индекса CLASI, суставного счета) была статистически значимо выше в группе пациентов, получавших АФМ в дозе 300 мг, чем в группе плацебо, и ассоциировалась с высокими исходными значениями IFNGS (табл. 3).

Материалы, касающиеся эффективности АФМ в РПКИ TULIP-1 и TULIP-2, суммированы в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, хотя в исследовании TULIP-1 эффективность терапии АФМ по индексу SRI (4) по сравнению с плацебо не различалась, отмечена положительная динамика других параметров, отражающих эффективность терапии, включая снижение дозы ГК, значений индексов CLASI и BICLA, что было подтверждено в РПКИ TULIP-2 и при суммарном анализе материалов TULIP-1 и TULIP-2 [64, 65]. Во всех РПКИ продемонстрирован статистически значимый эффект ($>16\%$) по индексу BICLA (через 52 нед.) по сравнению с плацебо. В РПКИ MUSE и TULIP-2 отмечена статистически значимая положительная динамика индекса SRI (4). Дополнительными подтверждениями эффективности АФМ при СКВ служат стероид-сберегающий эффект, положительная динамика кожных и суставных проявлений, снижение частоты обострений (с 8–12 до 52 нед.). Данные суммарного анализа РПКИ TULIP-1 и TULIP-2 показали, что группе пациентов, получавших АФМ ($n=360$), частота обострений (≥ 1) составила

Таблица 2. Характеристика рандомизированных плацебо-контролируемых исследований фазы III TULIP-1 и TULIP-2

Показатель	TULIP-1 [52]	TULIP-2 [55]
Число пациентов	457 (123 центра)	362 (119 центров)
Характеристика пациентов	Взрослые с умеренной/высокой активностью СКВ (SLEDAI-2K ≥ 6 , BILAG A ≥ 1 или BILAG B ≥ 2 , PGA ≥ 1)	
Лечение	Рандомизация 1:2:2 при скрининге · АФМ 150 мг ($n=93$) · АФМ 300 мг ($n=180$) · Плацебо ($n=184$)	Рандомизация 1:2:2 при скрининге · АФМ 300 мг ($n=180$) · Плацебо ($n=182$)
Конечные точки	В/в, 1 раз в 4 недели Первичная: · SRI (4), 52 нед. Вторичные: · BICLA, 52 нед. · SRI (4) у пациентов с высоким IFNGS, 52 нед. · SRI (4), 24 нед. · Стабильное снижение дозы ГК, 52 нед. · CLASI, 12 нед. · Годовая частота обострений	Первичная: · BICLA, 52 нед. Вторичные: · BICLA, 52 нед. · BICLA у пациентов с высоким IFNGS, 52 нед. · Стабильное снижение дозы ГК, 52 нед. · CLASI, 12 нед. · Положительная динамика воспаления суставов, 52 нед. · Годовая частота обострений

Примечание: TULIP – Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; BILAG – British Isles Lupus Assessment Group; PGA (Physician's Global Assessment); АФМ – анифролумаб; в/в – внутривенно; SRI – SLE (Systemic Lupus Erythematosus) Responder Index; BICLA – BILAG-Based Composite Lupus Assessment; IFNGS – IFN (Interferon) Gene Signature; ГК – глюкокортикоиды; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index

Таблица 3. Эффективность терапии анифролумабом при системной красной волчанке (исследование MUSE)

Показатель	Анифролумаб, 300 мг ($n=99$)	Анифролумаб, 1000 мг ($n=104$)	Плацебо ($n=102$)
24 недели			
Снижение индекса SRI (4), %	34,3 ($p=0,014$)	28,8 ($p=0,063$)	17,6
	Высокие значения IFNGS		
	36,0 ($p=0,004$)	28,2 ($p=0,029$)	13,2
	Низкие значения IFNGS		
	29,2	30,8	30,8
Снижение индекса CLASI $\geq 50\%$, %	63,0 ($p=0,013$)	58,3 (н/з)	30,8
Снижение суставного счета $\geq 50\%$, %	69,6 ($p=0,38$)	64,6 (н/з)	48,6
52 недели			
SRI (4), %	51,5 ($p<0,001$)	38,5 ($p=0,48$)	25,5
	Высокие значения IFNGS		
	52,0 ($p<0,001$)	38,5 ($p=0,013$)	19,7
	Низкие значения IFNGS		
	50,5 ($p=0,514$)	38,5 ($p=0,849$)	42,3
Снижение индекса BICLA, %	53,5 ($p<0,001$)	41,2 ($p=0,018$)	25,7
Снижение дозы ГК $\leq 7,5$ мг/сут., %	56,4 ($p<0,001$)	31,7 (н/з)	26,6

Примечание: SRI – SLE (Systemic Lupus Erythematosus) Responder Index; IFNGS – IFN (Interferon) Gene Signature; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; н/з – различия статистически не значимы; BICLA – BILAG-Based Composite Lupus Assessment; ГК – глюкокортикоиды

Таблица 4. Эффективность анифролумаба по данным исследований TULIP-1 и TULIP-2

Показатели	Анифролумаб	Плацебо	Статистическая значимость различий
TULIP-1, 52 недели			
Снижение индекса SRI (4), <i>n/N</i> (%)	18/180 (47%)	79/184 (43%)	<i>p</i> =0,45
	Высокие значения IFNGS		
	71/148 (48%)	63/151 (42%)	<i>p</i> =0,261
Снижение дозы ПРЕД $\leq 7,5$ мг/сут., <i>n/N</i> (%)	50/130 (49%)	33/102 (32%)	<i>p</i> =0,013
Снижение индекса CLASI $\geq 50\%$ (12 нед.), <i>n/N</i> (%)	25/58 (43%)	14/54 (26%)	<i>p</i> =0,034
Снижение суставного счета $\geq 50\%$, <i>n/N</i> (%)	37/70 (53%)	22/68 (32%)	CP – 20,7% (95% ДИ: 4,7–37,7)
Снижение индекса BICLA, <i>n/N</i> (%)	83/180 (46%)	54/184 (30%)	CP – 16,4% (95% ДИ: 6,7–26,2) OP=1,93 (95% ДИ: 1,38–2,73)
TULIP-2, 52 недели			
Снижение индекса BICLA, <i>n/N</i> (%)	47,8	31,5	<i>p</i> =0,001
	Высокие значения IFNGS		
	72/150 (48,0%)	46/151 (31,5%)	<i>p</i> =0,002
	Низкие значения IFNGS		
	14/30 (46,7%)	11/31 (35,5%)	<i>n/z</i>
Снижение дозы ПРЕД $\leq 7,5$ мг/сут.	45/87 (51,7%)	25/83 (30,1%)	<i>p</i> =0,01
Снижение индекса CLASI $\geq 50\%$ (12 нед.)	24/29 (49,0%)	10/40 (25,0%)	<i>p</i> =0,04

Примечание: TULIP – Treatment of Uncontrolled Lupus via the IFN Pathway; SRI – SLE (Systemic Lupus Erythematosus) Responder Index; IFNGS – IFN (Interferon) Gene Signature; ПРЕД – преднизолон; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CP – средние различия; ДИ – доверительный интервал; BICLA – BILAG-Based Composite Lupus Assessment; OP – отношение рисков; *n/z* – различия статистически не значимы

33,6%, а в группе плацебо – 42,9% [64], у пациентов, которым удалось снизить дозу ГК $\leq 7,5$ мг/сут., – 20,8 и 45,8% соответственно. Напротив, при невозможности снизить дозу ГК частота обострений в группе АФМ (50,5%) и плацебо (51,6%) не различалась. В целом 40% (17/190) пациентов, получавших АФМ, снизили дозу ГК, в то время как в группе плацебо – у 17,3% (32/185) пациентов. При более детальном анализе пациентов, вошедших в программы TULIP [65], оказалось, что лечение АФМ по сравнению с плацебо ассоциировалось с положительной динамикой кожной сыпи как компонента индексов SLEDAI-2K (полное исчезновение) (различия – 13,5%), BILAG (снижение тяжести по крайней мере на 1 балл) (различия – 16,1%), CLASI ($\geq 50\%$ -е улучшение) (различия – 18,1%) (*p*<0,001 во всех случаях). Сходные данные получены в отношении влияния терапии АФМ на поражение суставов: по индексу SLEDAI-2K различия составили 8,2% (*p*=0,0029), по индексу BILAG – 11,8% (*p*=0,002), по снижению ЧПС/ЧБС ($\geq 50\%$) – 12,6% (*p*=0,016). D. Isenberg и соавт. [66] проанализировали эффективность терапии АФМ по 5 комбинированным конечным точкам: BICLA через 52 нед. и стойкое снижение дозы ГК; BICLA через 52 нед. и отсутствие обострений через 12 нед.; BICLA через 52 нед., стойкое снижение дозы ГК и отсутствие обострений через 12 нед.; увеличение эффективности терапии по BICLA, ведущее к полному снижению активности по BILAG-2004; эффективность терапии по BICLA и SRI (4). Оказалось, что лечение АФМ ассоциируется со статистически значимым увеличением эффективности терапии по индексу BICLA в сочетании со стойким снижением дозы ГК и отсутствием обострений (различия – 15,3–19,3%; *p*≤0,006), нарастанием эффективности терапии (индекс BICLA) (различия – 11,1–14,1%; *p*≤0,017) и эффективностью терапии по индексам BICLA и SRI (4) (различия – 14,3–28,6%; *p*≤0,004). По данным R. Furie и соавт. [67], проводивших post hoc анализ материалов РПК TULIP-1 и TULIP-2, у «ответчиков» по индексу BICLA (*n*=318) отмечено статистически значимое улучшение широкого спектра показателей, включая

снижение частоты обострений, дозы ГК $\leq 7,5$ мг/сут., а также более выраженная положительная динамика индексов FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue) и SF-36 (Short Form 36 Health Survey), отражающих качество жизни пациентов, снижение частоты госпитализаций или необходимости госпитализаций в отделение интенсивной терапии, по сравнению с пациентами с неэффективностью терапии АФМ (*p*<0,001 во всех случаях).

Данные метаанализа РПК MUSE и TULIP, в которые вошли 839 пациентов, получавших АФМ (*n*=372) и плацебо (*n*=467) [63], свидетельствуют о более высокой эффективности АФМ по сравнению с плацебо в отношении следующих параметров: эффект по индексу BICLA (отношение шансов (ОШ) – 0,44; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 0,34–0,59; *p*<0,00001); снижение $\geq 50\%$ счета CLASI (ОШ=0,36; 95% ДИ: 0,21–0,60; *p*=0,0001); эффект по индексу SRI (4) (ОШ=0,52; 95% ДИ: 0,30–0,90; *p*=0,02). Сходные данные получены в другом метаанализе [61], включавшем 459 пациентов, леченых АФМ, и 468 пациентов, получавших плацебо. Установлено, что лечение АФМ ассоциировалось с увеличением эффективности терапии по индексам SRI (4) (ОШ=1,91; *p*=0,02), BICLA (ОШ=2,25; *p*<0,00001), снижением $\geq 50\%$ по индексу CLASI (ОШ=2,79, *p*=0,0002 через 12 нед., ОШ=2,61, *p*=0,004 через 52 нед.) и возможностью стойкого снижения дозы ГК $\leq 7,5$ мг/сут. (ОШ=2,25; *p*<0,00001). Примечательно, что по данным открытой фазы исследования MUSE, отмена терапии АФМ приводит к обострению заболевания, в первую очередь в отношении суставных и мышечно-скелетных проявлений [68].

Поражение почек

Хотя, как уже отмечалось, в РПК MUSE и TULIP волчаночный нефрит был критерием исключения, post hoc анализ материалов этих исследований свидетельствует об определенной эффективности АФМ в отношении

поражения почек [69], которое определялось при наличии почечного индекса BILAG-2004 A–C, SLEDAI-2K > 0, соотношении белок/креатинин в суточной моче (БКМ) > 0,5 мг/мг. Установлено, что у пациентов с СКВ с поражением почек лечение АФМ ассоциируется с тенденцией к снижению числа пациентов с БКМ > 0,5, обострений почечной патологии (по индексу BILAG-2004), приемом более низкой дозы ГК, а также увеличением концентрации С3 и С4 компонентов комплемента.

Это послужило основанием для оценки эффективности АФМ у пациентов с ВН в рамках в РПКИ фазы II TULIP-LN (NCT02547922), в которое были включены 145 пациентов (см. табл. 1) [56]. Пациенты были рандомизированы на три группы (1:1:1): АФМ, 300 мг ($n=45$); интенсивный режим (ИР) назначения АФМ (3 дозы по 900 мг, затем по 300 мг) ($n=51$); плацебо ($n=51$). Первичной конечной точкой (52 нед.) была динамика БКМ в суточной моче в сравнении с исходным показателем, вторичными конечными точками — полный почечный ответ (ППО), который определялся как БКМ $\leq 0,7$ мг/мг, скорость клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или отсутствие снижения этого показателя на $\geq 20\%$; возможность продолжения терапии без использования не разрешенных по протоколу лекарственных препаратов. Через 52 нед. различий в динамике БКМ в сравниваемых группах не отмечено, однако у пациентов, получавших АФМ в ИР, выявлена тенденция к увеличению частоты развития ППО по сравнению с плацебо (45,5% против 31,1% соответственно).

Кардиометаболические эффекты

Атеросклеротическое поражение сосудов рассматривается как одна из ведущих причин преждевременной летальности у пациентов с СКВ [70]. Полагают, что наряду с другими «атерогенными» механизмами ИФН типа I принимает участие в поражении сосудистой стенки при этом заболевании [71, 72]. Имеются данные о связи между гиперэкспрессией ИФН типа I, нарушением функции сосудистого русла и кардиоваскулярными осложнениями при СКВ [73]. В рамках РПКИ MUSE были изучены кардиометаболические эффекты АФМ [74]. Было показано, что активация ИФН типа I ассоциируется с образованием NETs, увеличением концентрации фактора некроза опухоли (ФНО) α и интерлейкина (ИЛ) 10. При этом на фоне лечения АФМ отмечено статистически значимое снижение содержания NET, GlucA (продукт ацетилирования глюкопротеина) и увеличение эффлюкса холестерина, а также снижение концентрации ФНО- α и ИЛ-10. В этой связи следует напомнить, что образование NETs ассоциируется с кардиоваскулярным риском при СКВ [75, 76]. В крови пациентов с СКВ отмечено увеличение уровня гранулоцитов низкой плотности, для которых характерно усиление образования NETs, коррелирующее с сосудистым воспалением и выраженностью атеросклеротического поражения сосудов [75]. GlucA является предиктором субклинического атеросклероза при СКВ и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях [77], ИЛ-10 нарушает дифференцировку эндотелиальных клеток [78].

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

По данным РПКИ и результатам открытой фазы РПКИ MUSE, лечение АФМ хорошо переносит-

ся и редко вызывает НЛР, общая частота которых составляет 85–89%, в то время как в группе плацебо — 77–88% [54, 57, 58, 79]. Наиболее частыми НЛР были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, инфузионные реакции. В подавляющем большинстве случаев инфузионные реакции были минимальными или умеренными, сообщается только об одном случае анафилаксии у пациента, получавшего лечение АФМ в дозе 150 мг (TULIP-1). Тяжелые НЛР наблюдаются у 8–16% пациентов, получавших АФМ, и у 16–19% пациентов в группе плацебо. Имело место только 2 летальных исхода, связанных с развитием тяжелой пневмонии. НЛР, ведущие к прерыванию лечения, встречаются очень редко, но их частота в исследовании TULIP-I, была выше, чем в контроле (6% и 3% соответственно). На фоне лечения АФМ отмечено увеличение частоты герпетической инфекции (5–7%) по сравнению с контролем (1–2%) [80].

Перспективы

Данные клинических исследований АФМ свидетельствуют о том, что в арсенал фармакотерапии СКВ вошел новый эффективный препарат, разработка которого является примером беспрецедентно быстрого внедрения достижений фундаментальных исследований в клиническую практику как основной парадигмы трансляционной и персонифицированной медицины [81, 82]. Связь между эффективностью АФМ при СКВ и гиперэкспрессией ИФН типа I является убедительным подтверждением концепции о существовании ИФН типа I опосредованного субтипа этого заболевания [83]. При обсуждении перспектив применения АФМ для лечения СКВ привлекает внимание изучение механизмов его стероид-сберегающего эффекта [84]. Напомним, ГК обладают мощными геномными и негеномными клеточно-специфическими механизмами действия, проявляющимися чрезвычайно широким спектром периферических противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов [85, 86]. В недавних исследованиях было показано, что ГК оказывает глобальное регулирующее действие более чем на 9000 генов, составляющих около 17% транскриптома человека [86]. Однако несмотря на полувековую историю применения ГК при СКВ, глюкокортикоидная терапия носит эмпирический характер, не соответствует критериям медицины, основанной на доказательствах [87], а длительное применение ГК ассоциируется с развитием не только тяжелых НЛР, но и необратимых (ассгуал) органических повреждений и с неблагоприятным прогнозом независимо от активности заболевания [88, 89]. Поэтому одна из важных проблем ревматологии связана с разработкой подходов к «безглюкокортикоидной» терапии СКВ [90]. Не случайно возможность минимизировать дозу ГК входит в число показателей оценки эффективности терапии СКВ [91] что нашло свое отражение в создании нового индекса активности СКВ — SLEDAI-2KG (SLEDAI-2K Glucocorticoids) [92, 93]. Хотя при СКВ обычно назначаются более высокие дозы ГК, чем при других иммуновоспалительных заболеваниях, у многих пациентов не удается достигнуть оптимального эффекта (ремиссия или низкая активность), что косвенно свидетельствует о резистентности к ГК [94]. По данным экспериментальных исследований *in vitro*, ГК обладают низкой способностью блокировать экспрессию ИФН-стимулированных генов; плазмцитоподобные

ДК резистентны к апоптозу, индуцированному ГК [95, 96], а лечение пациентов с гепатитом С препаратами ИФН приводит к снижению чувствительности к ГК [97]. Совсем недавно было показано существование взаимосвязи между экспрессией ГК-регулируемых генов (*IL2R2*, *CD163*, *ALOX15B*, *AMPH*, *VSIG4*), так называемым «ГК-автографом», и IFNGS у пациентов с СКВ [84]. У пациентов с высокими значениями IFNGS отмечено снижение экспрессии ГК-регулируемых генов по сравнению с пациентами с низкими значениями IFNGS. При этом установлено, что если ГК в минимальной степени влиял на экспрессию ИФН-индуцированных генов, то ИФН типа I модулировал экспрессию более чем трех генов, регулируемых ГК. В целом полученные результаты позволяют сделать принципиально важный вывод о низкой «чувствительности» генов ИФН типа I к ГК, а высокая экспрессия ИФН типа I, ассоциируясь с низкой эффективностью ГК-терапии при СКВ, вероятно,

является важным универсальным механизмом, определяющим резистентность к ГК в целом. Все эти данные в перспективе могут иметь важное значение для разработки новой стратегии персонифицированной фармакотерапии СКВ с использованием ингибиторов ИФН типа I, в первую очередь АФМ в процессе его широкого внедрения в клиническую практику.

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

- 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
- Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2020;21(6):605–614. doi: 10.1038/s41590-020-0677-6
- Fanourakis A, Bertsias G. Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000310. doi: 10.1136/lupus-2018-000310
- Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019;393(10188):2332–2343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5
- Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):5–14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5–14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
- Jorge AM, Lu N, Zhang Y, Rai SK, Choi HK. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: A general population-based study (1999–2014). *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):337–344. doi: 10.1093/rheumatology/kex412
- Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(1):30–48. doi: 10.1038/s41584-018-0133-2
- Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344–2358. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X
- Crow MK, Olfieriev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:369–393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452–461 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452–461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
- Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: One key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000270. doi: 10.1136/lupus-2018-000270
- Schoggins JW. Interferon-stimulated genes: What do they all do? *Annu Rev Virol*. 2019;6(1):567–584. doi: 10.1146/annurev-virol-092818-015756
- Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: A complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:513–545. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231
- Rodero MP, Decalf J, Bondet V, Hunt D, Rice GI, Werneke S, et al. Detection of interferon alpha protein reveals differential levels and cellular sources in disease. *J Exp Med*. 2017;214(5):1547–1555. doi: 10.1084/jem.20161451
- Mathian A, Mouries-Martin S, Dorgham K, Devilliers H, Yssel H, Garrido Castillo L, et al. Ultrasensitive serum interferon-alpha quantification during SLE remission identifies patients at risk for relapse. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(12):1669–1676. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215571
- Bondet V, Rodero MP, Posseme C, Bost P, Decalf J, Haljasmägi L, et al. Differential levels of IFNα subtypes in autoimmunity and viral infection. *Cytokine*. 2021;144:155533. doi: 10.1016/j.cyt.2021.155533
- Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. From incomplete to complete systemic lupus erythematosus: A review of the predictive serological immune markers. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):43–48. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.006
- 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
- Mai L, Asaduzzaman A, Noamani B, Fortin PR, Gladman DD, Touma Z, et al. The baseline interferon signature predicts disease severity over the subsequent 5 years in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):29. doi: 10.1186/s13075-021-02414-0
- Kirou KA, Lee C, George S, Louca K, Peterson MG, Crow MK. Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1491–1503. doi: 10.1002/art.21031
- Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, Kumabe M, Mikolaitis RA, Green SL, et al. Network analysis of associations between serum

- interferon-alpha activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):1044-1053. doi: 10.1002/art.30187
22. Feng X, Wu H, Grossman JM, Hanvivadhanakul P, FitzGerald JD, Park GS, et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2951-2962. doi: 10.1002/art.22044
 23. Oke V, Gunnarsson I, Dorschner J, Eketjäll S, Zickert A, Niewold TB, et al. High levels of circulating interferons type I, type II and type III associate with distinct clinical features of active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):107. doi: 10.1186/s13075-019-1878-y
 24. Landolt-Marticorena C, Bonventi G, Lubovich A, Ferguson C, Unnithan T, Su J, et al. Lack of association between the interferon-alpha signature and longitudinal changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1440-1446. doi: 10.1136/ard.2008.093146
 25. Petri M, Singh S, Tesfayone H, Dedrick R, Fry K, Lal P, et al. Longitudinal expression of type I interferon responsive genes in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18(11):980-989. doi: 10.1177/0961203309105529
 26. Banchereau R, Hong S, Cantarel B, Baldwin N, Baisch J, Edens M, et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell.* 2016;165(3):551-565. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008
 27. Chiche L, Jourde-Chiche N, Whalen E, Presnell S, Gersuk V, Dang K, et al. Modular transcriptional repertoire analyses of adults with systemic lupus erythematosus reveal distinct type I and type II interferon signatures. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(6):1583-1595. doi: 10.1002/art.38628
 28. Petri M, Fu W, Ranger A, Allaire N, Cullen P, Magder LS, et al. Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Med Genomics.* 2019;12(1):4. doi: 10.1186/s12920-018-0468-1
 29. Wither J, Johnson SR, Liu T, Noamani B, Bonilla D, Lisnevskaja L, et al. Presence of an interferon signature in individuals who are anti-nuclear antibody positive lacking a systemic autoimmune rheumatic disease diagnosis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):41. doi: 10.1186/s13075-017-1243-y
 30. Hua J, Kirou K, Lee C, Crow MK. Functional assay of type I interferon in systemic lupus erythematosus plasma and association with anti-RNA binding protein autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1906-1916. doi: 10.1002/art.21890
 31. Kennedy WP, Maciucia R, Wolslegel K, Tew W, Abbas AR, Chaivorapol C, et al. Association of the interferon signature metric with serological disease manifestations but not global activity scores in multiple cohorts of patients with SLE. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000080. doi: 10.1136/lupus-2014-000080
 32. Menon M, Bradford HF, Haljasmagi L, Vanker M, Peterson P, Wincup C, et al. Inactive disease in lupus patients is linked to autoantibodies to type-I interferons that normalize blood IFN α and B cell subsets. *medRxiv.* 2021;04.07.21255049. doi: 10.1101/2021.04.07.21255049
 33. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
 34. Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC, Xing X, Liu J, Liang Y, et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1653-1664. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213197
 35. Braunstein I, Klein R, Okawa J, Werth VP. The interferon-regulated gene signature is elevated in subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus and correlates with the cutaneous lupus area and severity index score. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):971-975. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10825.x
 36. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, Maudoux AL, Lories RJ, Houssiau FA, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1579-1588. doi: 10.1002/art.22578
 37. Castellano G, Cafiero C, Divella C, Sallustio F, Gigante M, Pontrelli P, et al. Local synthesis of interferon-alpha in lupus nephritis is associated with type I interferons signature and LMP7 induction in renal tubular epithelial cells. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):72. doi: 10.1186/s13075-015-0588-3
 38. Shiozawa S, Kuroki Y, Kim M, Hirohata S, Ogino T. Interferon-alpha in lupus psychosis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(4):417-422. doi: 10.1002/art.1780350410
 39. Paredes JL, Niewold TB. Type I interferon antagonists in clinical development for lupus. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(9):1025-1041. doi: 10.1080/13543784.2020.1797677
 40. Chaichian Y, Strand V. Interferon-directed therapies for the treatment of systemic lupus erythematosus: a critical update. *Clin Rheumatol.* 2021;40(8):3027-3037. doi: 10.1007/s10067-020-05526-1
 41. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN α R MAbs for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(4):519-528. doi: 10.1080/14712598.2021.1841164
 42. Peng L, Oganessian V, Wu H, Dall'Acqua WF, Damschroder MM. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- α receptor 1 antibody. *MAbs.* 2015;7(2):428-439. doi: 10.1080/19420862.2015.1007810
 43. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, Zerrouki K, Karnell JL, Sagar D, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000261. doi: 10.1136/lupus-2018-000261
 44. Lin Chia Y, Santiago L, Wang B, Kuruvilla D, Wang S, Tummala R, et al. Exposure-response analysis for selection of optimal dosage regimen of anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Feb 25;keab176. doi: 10.1093/rheumatology/keab176
 45. Casey KA, Guo X, Smith MA, Wang S, Sinibaldi D, Sanjuan MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000286. doi: 10.1136/lupus-2018-000286
 46. Lub-de Hooge MN, de Vries EG, de Jong S, Bijl M. Soluble TRAIL concentrations are raised in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):854-858. doi: 10.1136/ard.2004.029058
 47. Tanaka A, Tsukamoto H, Mitoma H, Kiyohara C, Ueda N, Ayano M, et al. Serum progranulin levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus, reflecting disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(6):R244. doi: 10.1186/ar4087
 48. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slattery C, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: A validation study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):3098-3107. doi: 10.1002/art.24803
 49. Sjöstrand M, Johansson A, Agrawi L, Olsson T, Wahren-Herlenius M, Espinosa A. The expression of BAFF is controlled by IRF transcription factors. *J Immunol.* 2016;196(1):91-96. doi: 10.4049/jimmunol.1501061
 50. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
 51. Jacobi AM, Huang W, Wang T, Freimuth W, Sanz I, Furie R, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: Extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):201-210. doi: 10.1002/art.27189
 52. Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian K, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic

- lupus erythematosus (TULIP-1): A randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019;1(4):e208–e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1
53. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al.; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):376–386. doi: 10.1002/art.39962
 54. Chatham WW, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetj E, Abreu G, et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: Results of a phase II open-label extension study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):816–825. doi: 10.1002/art.41598
 55. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211–221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
 56. Jayne D, Rovin BH, Mysler E, Furie R, Houssiau F, Trasieva T, et al. POS0690 Randomized, controlled, phase 2 trial of type I IFN inhibitor anifrolumab in patients with active proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:592.
 57. Tummala R, Rouse T, Berglund A, Santiago L. Safety, tolerability and pharmacokinetics of subcutaneous and intravenous anifrolumab in healthy volunteers. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000252. doi: 10.1136/lupus-2017-000252
 58. Tanaka Y, Takeuchi T, Okada M, Ishii T, Nakajima H, Kawai S, et al. Safety and tolerability of anifrolumab, a monoclonal antibody targeting type I interferon receptor, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter, phase 2, open-label study. *Mod Rheumatol.* 2020;30(1):101–108. doi: 10.1080/14397595.2019.1583833
 59. Felten R, Scher F, Sagez F, Chasset F, Arnaud L. Spotlight on anifrolumab and its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1535–1543. doi: 10.2147/DDDT.S170969
 60. Tanaka Y, Tummala R. Anifrolumab, a monoclonal antibody to the type I interferon receptor subunit 1, for the treatment of systemic lupus erythematosus: An overview from clinical trials. *Mod Rheumatol.* 2021;31(1):1–12. doi: 10.1080/14397595.2020.1812201
 61. Koh JWH, Ng CH, Tay SH. Biologics targeting type I interferons in SLE: A meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials. *Lupus.* 2020;29(14):1845–1853. doi: 10.1177/0961203320959702.
 62. Lee YH, Song GG. Anifrolumab for the treatment of active systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2020 Nov 20. doi: 10.1007/s00393-020-00928-7
 63. Abdul Razzack A, Abdul Razzack S, Shenasan P, Shenasan N, Mishra S, Zarrar R, et al. POS0701 Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus – A meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:600. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2782
 64. Furie R, Morand EF, Askanase AD, Vital EM, Merrill JT, Kalyani RN, et al. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2021;30(8):1254–1263. doi: 10.1177/09612033211014267
 65. Merrill JT, Werth V, Furie R, Morand EF, Kahlenberg J, Abreu G, et al. OP0131 Anifrolumab effects on rash and arthritis in patients with SLE and impact of interferon signal in pooled data from phase 3 trials. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:75–76. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1471
 66. Isenberg D, Bruce IN, Furie R, Morand EF, Tanaka Y, Manzi S, et al. POS0683 Novel stringent outcome measures applied to the phase 2 and 3 anifrolumab trials. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:586–587. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.702
 67. Furie R, Morand EF, Bruce IN, Isenberg D, van Vollenhoven R, Abreu G, et al. What does it mean to be a british isles lupus assessment group-based composite lupus assessment responder? Post hoc analysis of 2 phase 3 trials. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Apr 28. doi: 10.1002/art.41778
 68. Furie R, Kalunian K, Merrill J, Abreu G, Tummala R. Lupus disease activity after cessation of anifrolumab treatment during the phase 2b MUSE trial follow-up period [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/lupus-disease-activity-after-cessation-of-anifrolumab-treatment-during-the-phase-2b-muse-trial-follow-up-period>
 69. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Takeuchi T, Abreu G, Tummala R, et al. POS0691 Effects of anifrolumab on renal disease in patients with SLE. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:592–593. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1618
 70. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):441–448. doi: 10.1097/BOR.0000000000000528
 71. Chen HJ, Tas SW, de Winther MPJ. Type-I interferons in atherosclerosis. *J Exp Med.* 2020;217(1):e20190459. doi: 10.1084/jem.20190459
 72. Marieke C, Boshuizen S, de Winther MPJ. Interferons as essential modulators of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(7):1579–1588. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305464
 73. Kirchler C, Husar-Memmer E, Rappersberger K, Thaler K, Fritsch-Stork R. Type I Interferon as cardiovascular risk factor in systemic and cutaneous lupus erythematosus: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(5):102794. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102794
 74. Casey KA, Smith MA, Sinibaldi D, Seto NL, Playford MP, Wang X, et al. Modulation of cardiometabolic disease markers by type I interferon inhibition in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(3):459–471. doi: 10.1002/art.41518
 75. Carlucci PM, Purmalek MM, Dey AK, Temesgen-Oyelakin Y, Sakhardande S, Joshi AA, et al. Neutrophil subsets and their gene signature associate with vascular inflammation and coronary atherosclerosis in lupus. *JCI Insight.* 2018;3(8):e99276. doi: 10.1172/jci.insight.99276
 76. Moore S, Juo HH, Nielsen CT, Tyden H, Bengtsson AA, Lood C. Neutrophil extracellular traps identify patients at risk of increased disease activity and cardiovascular comorbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2019;47:1652–1660.
 77. Purmalek MM, Carlucci PM, Dey AK, Sampson M, Temesgen-Oyelakin Y, Sakhardande S, et al. Association of lipoprotein sub-fractions and glycoprotein acetylation with coronary plaque burden in SLE. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000332. doi: 10.1136/lupus-2019-000332
 78. Cates AM, Holden VI, Myers EM, Smith CK, Kaplan MJ, Kahlenberg JM. Interleukin 10 hampers endothelial cell differentiation and enhances the effects of interferon α on lupus endothelial cell progenitors. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(6):1114–1123. doi: 10.1093/rheumatology/keu431
 79. Tummala R, Abreu G, Pineda L, Michaels MA, Kalyani RN, Furie RA, et al. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: An integrated analysis of phase II and III trials. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000464. doi: 10.1136/lupus-2020-000464
 80. Merrill J, Kalunian K, Furie R, Winthrop K, Primakov P, Pineda L, et al. Herpes zoster events with anifrolumab in patients with active SLE: An integrated analysis of phase 2 and phase 3 trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(Suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/herpes-zoster-events-with-anifrolumab-in-patients-with-active-sle-an-integrated-analysis-of-phase-2-and-phase-3-trials>
 81. Toro-Domínguez D, Alarcón-Riquelme ME. Precision medicine in autoimmune diseases: Fact or fiction. *Rheumatology (Oxford).* 2021 May 18:keab448. doi: 10.1093/rheumatology/keab448
 82. Lever E, Alves MR, Isenberg DA. Towards precision medicine in systemic lupus erythematosus. *Pharmgenomics Pers Med.* 2020;13:39–49. doi: 10.2147/PGPM.S205079
 83. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: Pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):1662–1675. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
 84. Northcott M, Gearing LJ, Nim HT, Nataraja C, Hertzog P, Jones SA, et al. Glucocorticoid gene signatures in systemic lupus erythematosus and the effects of type I interferon: A cross-sectional and in-vitro study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(5):e357–e370. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00006-0

85. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):233-247. doi: 10.1038/nri.2017.1
86. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, Sun J, Kardava L, Kumar P, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med.* 2019;216(2):384-406. doi: 10.1084/jem.20180595
87. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerström K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-967. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
88. Apostolopoulos D, Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Luo SF, Wu Y-J, Lateef A, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus with no clinical or serological disease activity: A multicentre cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e24-e30. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30105-5
89. Bultink IEM, de Vries F, van Vollenhoven RF, Lalmohamed A. Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):207-216. doi: 10.1093/rheumatology/keaa267
90. Lightstone L, Doria A, Wilson H, Ward FL, Larosa M, Bargman JM. Can we manage lupus nephritis without chronic corticosteroids administration? *Autoimmun Rev.* 2018;17(1):4-10. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.002
91. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: Consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):554-561. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519
92. Touma Z, Gladman DD, Su J, Anderson N, Urowitz MB. A novel lupus activity index accounting for glucocorticoids: SLEDAI-2K glucocorticoid index. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1370-1376. doi: 10.1093/rheumatology/key103
93. Touma Z, Gladman DD, Zandy M, Su J, Anderson N, Urowitz MB. Identifying a response for the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity 2000 Glucocorticoid Index. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 May 20. doi: 10.1002/acr.24261
94. Gao H, Wang Q, Yu X, Liu J, Bai S, Feng J, et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance in systemic lupus erythematosus: A review. *Life Sci.* 2018;209:383-387. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.038
95. Guiducci C, Gong M, Xu Z, Gill M, Chaussabel D, Meeker T, et al. TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. *Nature.* 2010;465(7300):937-941. doi: 10.1038/nature09102
96. Lepelletier Y, Zollinger R, Ghirelli C, Raynaud F, Hadj-Slimane R, Cappuccio A, et al. Toll-like receptor control of glucocorticoid-induced apoptosis in human plasmacytoid predendritic cells (pDCs). *Blood.* 2010;116(18):3389-3397. doi: 10.1182/blood-2010-05-282913
97. Felger JC, Haroon E, Woolwine BJ, Raison CL, Miller AH. Interferon-alpha-induced inflammation is associated with reduced glucocorticoid negative feedback sensitivity and depression in patients with hepatitis C virus. *Physiol Behav.* 2016;166:14-21. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.12.013

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

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

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Болезнь Лайма: современные подходы к профилактике, диагностике и лечению (по материалам международных рекомендаций 2020 г.)

Б.С. Белов, Л.П. Ананьева

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: Белов Борис Сергеевич,
belovbor@yandex.ru

Contacts: Boris Belov,
belovbor@yandex.ru

Поступила 25.08.2021
Принята 31.08.2021

Болезнь Лайма (БЛ), или клещевой боррелиоз, ежегодно поражает тысячи людей в разных регионах мира, в первую очередь, в США и Европе. В эндемичных областях ранняя БЛ является распространенным заболеванием, требующим высокой врачебной настороженности. Учитывая чрезвычайную актуальность данной проблемы для общественного здравоохранения, в ноябре 2020 г. комитетом экспертов трех американских научных обществ был опубликован обновленный вариант клинического руководства по профилактике, диагностике и лечению БЛ, основные положения которого представлены в данной статье. Подчеркивается, что в отсутствие вакцин риск БЛ и других болезней, передаваемых клещами, можно снизить путем применения средств индивидуальной защиты и репеллентов. Антибиотикопрофилактика осуществляется однократным пероральным приемом доксициклина. В лабораторной диагностике БЛ определение антител к *B. burgdorferi* в сыворотке крови является исследованием первой линии. На втором этапе сывороточные пробы исследуют с помощью иммуноблота на иммуноглобулины классов М и G. Основу лечения БЛ составляет рациональная антибиотикотерапия. Выбор антибиотика зависит от ряда факторов, в т. ч. от наличия внеочередных проявлений БЛ (нейроборрелиоз, кардит, артрит). Наиболее часто используют доксициклин, амоксициллин, цефуроксима аксетил и цефтриаксон.

Ключевые слова: болезнь Лайма, диагностика, лечение, антибиотикотерапия, профилактика

Для цитирования: Белов БС, Ананьева ЛП. Болезнь Лайма: современные подходы к профилактике, диагностике и лечению (по материалам международных рекомендаций 2020 г.). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):547–554.

LYME DISEASE: MODERN APPROACHES TO PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Boris S. Belov, Lidiya P. Ananyeva

Lyme disease (LD) or tick-borne borreliosis affects thousands of people every year in different regions of the world, primarily the United States and Europe. In endemic areas, early LD is a common disease that requires high medical vigilance. Considering the extreme relevance of this problem for public health, in November 2020, the committee of experts of three American scientific societies published an updated version of the clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of LD, the main provisions of which are presented in this article. It is emphasized that in the absence of vaccines, the risk of LD and other diseases transmitted by ticks can be reduced by using personal protective equipment and repellents. Antibiotic prophylaxis is carried out by a single oral administration of doxycycline. In the laboratory diagnosis of LD, the determination of antibodies to *B. burgdorferi* in the blood serum is a first-line study. At the second stage, serum samples are examined using an immunoblot for IgM and IgG. The basis of treatment of LD is rational antibiotic therapy. The choice of an antibiotic depends on a number of factors, including the presence of extracutaneous manifestations of LD (neuroborreliosis, carditis, arthritis). The most commonly used are doxycycline, amoxicillin, cefuroxime-axetil and ceftriaxone.

Key words: Lyme disease, diagnosis, treatment, antibiotic therapy, prevention

For citation: Belov BS, Ananyeva LP. Lyme disease: Modern approaches to prevention, diagnosis and treatment.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2021;59(5):547–554 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-547-554

Введение

Болезнь Лайма (БЛ), или клещевой боррелиоз (A69.2 по МКБ 10), — инфекционное трансмиссивное природно-очаговое заболевание, вызываемое спирохетами и передающееся иксодовыми клещами, с преимущественным поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, имеющее склонность к хроническому и латентному течению. БЛ вызывается граммотрицательными спирохетами рода *Borrelia* трех видов: *B. burgdorferi* (доминирует в США), *Borrelia garinii* и *Borrelia afzelii* (преобладают в Европе и России). Заболевание достаточно распространено в зоне умеренного

климата Северного полушария. Большинство случаев БЛ в США регистрируются в регионах Средней Атлантики, Северо-Востока и Верхнего Среднего Запада (Висконсин, Миннесота). В Европе заболеваемость БЛ наиболее высока в Скандинавии и странах Балтии, а также в Австрии, Чехии, Германии и Словении. В России иксодовый клещевой боррелиоз имеет широкое распространение (от Балтийского побережья до берегов Тихого океана). Основным резервуаром и переносчиками иксодового клещевого боррелиоза являются клещи видов *I. persulcatus* и *I. ricinus*. Максимум заболеваемости на европейской территории страны приходится на май, в Предуралье,

на Урале и в Западной Сибири — на май-июнь, на Дальнем Востоке — на май-июль. В очагах преимущественного обитания клещей *I. ricinus* случаи заболеваний могут регистрироваться и осенью — в сентябре и октябре, — что связано с наличием дополнительного периода активности этих клещей в конце лета [1].

Учитывая чрезвычайную актуальность данной проблемы для общественного здравоохранения, в ноябре 2020 г. комитетом экспертов Американского общества инфекционных болезней (IDSA, Infectious Diseases Society of America), Американской академии неврологии (AAN, American Academy of Neurology) и Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) был опубликован обновленный вариант клинического руководства по профилактике, диагностике и лечению БЛ [2].

В рамках данного руководства рассматривается два общих принципа, касающихся диагностики и лечения БЛ в целом, а также 28 вопросов, представленных ниже, которые посвящены отдельным аспектам данной нозологии.

1. Какие меры следует предпринимать для предотвращения укуса клещей и связанных с этим заражений?

2. Какие диагностические тесты следует использовать после укуса клеща?

3. Кто должен получить антибиотикопрофилактику для предотвращения БЛ после сообщения об укусе клеща?

4. Какова предпочтительная схема антибиотикопрофилактики БЛ после клещевого укуса высокого риска?

5. В чем заключается предпочтительная стратегия диагностики при мигрирующей эритеме (МЭ)?

6. Каковы предпочтительные схемы антибиотикотерапии для лечения МЭ?

7. Как долго следует лечить пациента с МЭ?

8. Следует ли лечить антибиотиками пациентов с болезнью сыпи, связанной с южным клещом?

9. Какая диагностическая стратегия предпочтительна при Лайм-нейроборрелиозе?

10. При каких неврологических проявлениях необходимо обследовать пациента на наличие БЛ?

11. Надо ли обследовать взрослых пациентов с психическими нарушениями на наличие БЛ?

12. Надо ли обследовать детей с нарушениями развития, поведенческими отклонениями или с психическими заболеваниями на наличие БЛ?

13. Какие схемы антибиотикотерапии следует предпочесть для лечения острых неврологических проявлений БЛ без паренхиматозного поражения головного или спинного мозга?

14. Какой путь введения антибиотиков (пероральный или внутривенный) следует предпочесть у больных с паренхиматозным поражением головного или спинного мозга, ассоциированным с БЛ?

15. Должны ли пациенты с БЛ и параличом лицевого нерва получать глюкокортикоиды (ГК) в дополнение к антимикробной терапии?

16. Следует ли всем больным с ранней БЛ выполнять электрокардиографию (ЭКГ) для скрининга на Лайм-кардит?

17. Какие пациенты с Лайм-кардитом требуют госпитализации?

18. Какой метод электростимуляции, если в ней есть необходимость, следует применять при лечении Лайм-кардита?

19. Какие схемы антибиотикотерапии предпочтительны для лечения Лайм-кардита?

20. Надо ли проверять на БЛ пациентов с острым миокардитом/перикардитом неизвестной этиологии?

21. Какова предпочтительная стратегия обследования на Лайм-артрит?

22. Какие схемы антибиотикотерапии предпочтительны для стартового лечения Лайм-артрита?

23. Каковы подходы к пациентам, у которых Лайм-артрит разрешился не полностью?

24. Как следует лечить постантибиотический (ранее называвшийся антибиотикорезистентным) Лайм-артрит?

25. Должны ли пациенты с персистирующими симптомами после стандартного лечения БЛ дополнительно получать антибиотики?

26. Какая схема антибиотикотерапии предпочтительна для лечения боррелиозной лимфоцитомы?

27. Какая схема антибиотикотерапии предпочтительна для лечения хронического атрофического акродерматита?

28. В каких ситуациях пациента с БЛ необходимо обследовать на коинфекцию, вызванную *A. phagocytophilum* или *B. microti*?

Общие принципы

Лабораторная диагностика БЛ

Определение антител (АТ) к *B. burgdorferi* является исследованием первой линии в лабораторной диагностике БЛ. Тестирование сывороточных АТ представляет собой достаточно чувствительный метод у больных с внеочными проявлениями БЛ, которые развиваются в сроки от нескольких недель до нескольких месяцев после инфицирования. Серонегативность по иммуноглобулину класса G (IgG) у нелеченого больного с длительной симптоматикой по существу исключает диагноз БЛ (при условии отсутствия лабораторной ошибки или редко встречающегося нарушения иммунного статуса). Серологические тесты также очень специфичны, если они выполняются в соответствии с действующими рекомендациями [3, 4]. При наличии клинических данных следует определять АТ по стандартному двухэтапному протоколу, в соответствии с которым сначала применяют иммуноферментный анализ или метод непрямой иммунофлуоресценции, а на втором этапе пробы исследуют с помощью иммуноблота на IgM и IgG. Применение серологических тестов в двухэтапных протоколах тестирования (но не по отдельности) существенно повышает их специфичность. Диагностическая значимость указанных тестов нарастает при корреляции результатов с клинической картиной, анамнезом болезни и факторами риска.

Результаты тестирования на АТ к БЛ могут быть малоинформативными в течение первых дней или недель после воздействия инфекции, поскольку для развития детектируемого АТ-ответа требуется время. Данный факт часто имеет место у больных с мигрирующей эритемой — ранним проявлением БЛ при обследовании менее чем через 2 недели после развития кожного поражения. Диагностические трудности могут возникать у серопозитивных больных, поскольку выработка АТ может быть обусловлена как перенесенной, так и активной/текущей инфекцией. Показано, что как IgM-, так и IgG-АТ к *B. burgdorferi* могут сохраняться в течение многих лет

и даже десятилетий после элиминации инфекции из макроорганизма [5–7]. Кроме того, может иметь место повторное инфицирование, особенно в тех случаях, когда первый эпизод боррелиозной инфекции был своевременно пролечен на ранней стадии, и выраженный гуморальный иммунный ответ не сформировался. Подчеркивается, что при появлении симптомов у серопозитивного больного, имеющего в анамнезе указания на верифицированную или предполагаемую БЛ, диагностика строится в первую очередь на клинической картине и исключении альтернативных нозологий. У некоторых лиц, ранее не имевших контакта с *B. burgdorferi*, возможны положительные серологические тесты из-за формирования АТ, перекрестно реагирующих с другими микробами, а также при аутоиммунных заболеваниях. Из-за возможности получения ложноположительных результатов врачам следует проявлять бдительность при назначении данных исследований больным с низкой вероятностью БЛ.

Для устранения указанных ограничений были предложены многочисленные несерологические методы, включая тесты амплификации нуклеиновых кислот, методы культивирования, обнаружения антигенов и т. д. Однако любой из этих методов следует применять в диагностических целях только при подтверждении его валидности. Необходимо заметить, что ни один из указанных методов не одобрен контролирующими органами, в частности Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, Food and Drug Administration) США.

Лечение БЛ

Основная цель лечения болезни Лайма — устранение объективных и субъективных симптомов инфекции *B. burgdorferi* с предотвращением рецидива и новых осложнений болезни. Пациенты с МЭ получают соответствующие антибиотики в течение 7–14 дней в зависимости от препарата. При иных клинических проявлениях БЛ продолжительность лечения удлиняют до 14–28 дней (табл. 1, 2). В большинстве случаев пероральная терапия предпочтительнее, чем внутривенное (в/в) введение

препаратов по причине эквивалентной эффективности, лучшей переносимости и меньшей стоимости. Следует отметить, что при любой терапевтической схеме полный ответ на лечение по завершении курса может быть отсроченным. При любой указанной схеме возможно развитие рецидива, что требует повторного курса лечения.

У небольшого числа больных, получающих лечение по поводу ранней стадии БЛ, в течение первых 24 ч антибиотикотерапии наблюдается временное нарастание интенсивности симптомов с лихорадкой или без нее. Это явление, подобное реакции Яриша — Герксгеймера в начальной стадии лечения сифилиса, вероятно, является воспалительным ответом на бактериальную антигенную нагрузку, высвобождаемую после начальной дозы антибиотиков. Эта реакция обычно носит умеренный характер купируется самостоятельно и в дальнейшем не повторяется.

Профилактика

Особое внимание в указанном документе уделяется профилактическим мероприятиям. Подчеркивается, что в отсутствие вакцин риск БЛ и других болезней, передаваемых клещами, можно снизить путем применения средств индивидуальной защиты и репеллентов. Продолжительность прикрепления клещей является одним из наиболее важных предикторов последующего развития БЛ, поэтому авторы считают необходимым быстрое удаление клещей механическими средствами (осторожно пинцетом). Не рекомендуется прижигание присосавшегося клеща либо применение ядовитых химикатов для его удаления.

Разные виды клещей переносят различные патогены. Поэтому крайне важна выполненная квалифицированным специалистом или лабораторией идентификация клеща с целью получения информации о вероятности развития БЛ. При этом пациент должен быть проинформирован об определенных действиях в случае появления симптомов, свойственных БЛ. Подчеркивается, что серологические исследования у бессимптомных пациентов после укуса клеща не дают информации для принятия решения о лечении. В настоящее время недостаточно доказательств

Таблица 1. Дозы препаратов

Препарат	Дозировка для взрослых	Дозировка для детей
Пероральные схемы		
<i>Препараты первого ряда</i>		
Амоксициллин ^а	500 мг 3 раза в сутки	50 мг/кг/сут. в 3 приема (максимум 500 мг на дозу)
Доксициклин ^б	100 мг 2 раза в сутки или 200 мг 1 раз в сутки ^б	4,4 мг/кг/сут. (максимум 200 мг/сут.)
Цефуроксима аксетил ^а	500 мг 2 раза в сутки	30 мг/кг/сут. в 3 приема (максимум 500 мг на дозу)
<i>Альтернатива</i>		
Азитромицин ^с	500 мг 1 раз в сутки	10 мг/кг 1 раз в сутки (максимум 500 мг на дозу)
Парентеральные схемы (препараты вводятся внутривенно)		
<i>Препараты первого ряда</i>		
Цефтриаксон	2000 мг 1 раз в сутки	50–75 мг/кг 1 раз в сутки (максимум 2000 мг на дозу)
<i>Альтернатива</i>		
Цефотаксим ^а	2000 мг 3 раза в сутки	150–200 мг/кг/сут. в 3–4 приема (максимум 6000 мг/сут.)
Пенициллин G ^а	18–24 млн МЕ каждые 4 часа	200 000–400 000 МЕ/кг/сут. в 6 введениях (максимум 18–24 млн МЕ/сут.)

Примечание: ^а – дозы некоторых бета-лактамов антибиотиков (амоксициллин, пенициллин, цефуроксима аксетил и цефотаксим) могут потребовать корректировки для пациентов с нарушением функции почек. ^б – появляется все больше информации о безопасности коротких курсов доксициклина у детей раннего возраста, что должно повлиять на оценку соотношения риска и пользы при использовании этого антибиотика у пациентов с различными проявлениями БЛ. ^с – из-за опасений по поводу более низкой эффективности макролиды, включая азитромицин, считаются препаратами второго ряда, и их следует назначать пациентам, которым противопоказаны другие классы антибиотиков

Таблица 2. Антибиотикотерапия при различных клинических вариантах болезни Лайма

Проявление болезни	Путь введения	Препарат	Длительность, дни (диапазон) ^а
Мигрирующая эритема ^б	<i>per os</i>	Доксициклин	10
		Амоксициллин или цефуроксима аксетил	14
		Азитромицин ^с	7 (5–10)
Менингит или радикулопатия	<i>per os</i>	Доксициклин	14–21
	в/в ^д	Цефтриаксон	14–21
Парез черепно-мозговых нервов	<i>per os</i>	Доксициклин	14–21
Кардит	<i>per os</i>	Доксициклин, амоксициллин или цефуроксима аксетил	14–21
	в/в ^е	Цефтриаксон	14–21
Артрит, стартовое лечение	<i>per os</i>	Доксициклин, амоксициллин или цефуроксима аксетил	28
Рецидивирующий или рефрактерный артрит	<i>per os</i>	Доксициклин, амоксициллин или цефуроксима аксетил	28
	в/в	Цефтриаксон	14 ^г
Хронический атрофический акродерматит	<i>per os</i>	Доксициклин, амоксициллин или цефуроксима аксетил	21–28
Боррелиозная лимфоцитома	<i>per os</i>	Доксициклин, амоксициллин или цефуроксима аксетил	14

Примечание: *per os* – пероральный прием препарата; в/в – внутривенное введение препарата. ^а – диапазоны представлены там, где изучалась разная длительность, оптимальная продолжительность остается неопределенной. ^б – рекомендация применима как к одиночной, так и к множественной МЭ. ^с – из-за опасений по поводу более низкой эффективности макролиды, включая азитромицин, считаются препаратами второго ряда, и их следует назначать пациентам, которым противопоказаны другие классы антибиотиков. Эффективность азитромицина может быть адекватной для МЭ и недостаточно изучена в отношении других проявлений БЛ. ^д – предпочтительным препаратом для в/в введения является цефтриаксон. Цефотаксим и пенициллин G относятся к альтернативным вариантам. ^е – стартовая парентеральная терапия рекомендуется пациентам, нуждающимся в госпитализации. В дальнейшем следует перевод на пероральный прием препарата. Терапию можно проводить перорально в течение того же срока – 14 дней. Пациентов с кардитом Лайма, которым не требуется госпитализация, можно лечить перорально. ^г – повторную в/в терапию можно продлить до 28 дней, если сохраняются признаки воспаления

для того, чтобы назначать антибактериальную терапию пациентам с положительными серологическими тестами. Имеющиеся данные [8–10] позволяют предположить, что у лиц с бессимптомной серопозитивной реакцией вероятность развития диссеминированной формы БЛ гораздо ниже, чем у нелеченных больных с МЭ. Кроме того, положительный серологический тест на БЛ, полученный сразу же после укуса клеща, вероятнее всего, отражает контакт с инфекцией в прошлом, либо результат является ложноположительным, т. к. предполагаемая вновь приобретенная инфекция еще не смогла инициировать антителиобразование.

Прием антибиотиков с профилактической целью должен быть назначен взрослым и детям в течение 72 часов после клещевого укуса «высокого риска», который определяется следующими признаками: а) идентифицированная принадлежность клеща к иксодовому виду; б) укус произошел в высокоэндемичной по БЛ зоне; в) присасывание клеща продолжалось ≥36 часов. Антибиотикопрофилактика осуществляется однократным пероральным приемом доксициклина в дозе 200 мг для взрослых и 4,4 мг/кг (максимум 200 мг) для детей. Данная схема обладает высокой эффективностью, простотой использования и относительно низким риском нежелательных явлений (НЯ). Отмечается, что более длительные курсы могут повысить риск токсичности препарата. Применение других антибиотиков в равных дозах для профилактики БЛ не изучено. Если укус клеща невозможно классифицировать как имеющий высокий риск, рекомендуется тактика выжидания, поскольку риск НЯ от воздействия антибиотиков в этих случаях может превышать возможную пользу, а развитие БЛ представляется маловероятным. В то же время антибиотикопрофилактика не гарантирует полного предотвращения заражения. Поэтому всем больным следует настоятельно рекомендовать обратиться за медицинской помощью при появлении у них кожных эритематозных высыпаний, лихорадки или любых других необъяснимых симптомов, особенно в течение 30 дней после укуса клеща.

Мигрирующая эритема

Мигрирующая эритема – наиболее частое клиническое проявление БЛ, характеризуется эритематозным, часто кольцевидным, с тенденцией к периферическому росту, поражением кожи, возникающим в месте укуса инфицированного клеща *Ixodes*. При этом возможно развитие таких сопутствующих общеконституциональных симптомов (с частотой ~65% в США и 35% в Европе), как утомляемость, артралгии, миалгии и головная боль. В дальнейшем при отсутствии лечения происходит диссеминация спирохет в другие анатомические области с развитием регионарной лимфаденопатии, поражения кожи иной локализации, неврологической, кардиальной симптоматики и/или артрита.

При развитии одного или нескольких участков поражения кожи по типу МЭ у пациентов, имевших возможный контакт с клещами в эндемичной зоне, диагноз БЛ рекомендуется ставить только на основании клинических признаков, поскольку большинство этих больных на момент обращения к врачу будут серонегативными. У больных с поражением кожи, не типичным для МЭ, целесообразно обычное двухэтапное тестирование на АТ, выполненное на образцах сыворотки, взятой в острую фазу болезни с последующим повторным анализом в период выздоровления, если первоначальное исследование дало отрицательный результат. В качестве альтернативы или дополнения к серологическому исследованию могут рассматриваться методы прямого выявления возбудителя в сыворотке или биоптатах кожи из пораженного участка (полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в реальном времени, культуральное исследование), однако их выполнение требует наличия крупной специализированной лаборатории и продолжительного времени, что может привести к задержке лечения.

Пациентам с МЭ рекомендуется пероральная антибактериальная терапия доксициклином, амоксициллином или цефуроксима аксетилом. При невозможности приема указанных антибиотиков препаратом второй линии является азитромицин (табл. 2).

Преимущественно на юге и юго-востоке центральной части США у ряда пациентов после укуса клеща-одиночки (*Amblyomma americanum*) развивается поражение кожи, напоминающее МЭ — т. н. «сыпь, ассоциированная с южным клещом» (STARI, Southern tick-associated rash illness). При этом в отсутствие идентификации клеща клинически дифференцировать единичную МЭ от STARI невозможно [11]. Если подобная ситуация встречается в регионе, эндемичном по обоим заболеваниям, показана антибиотикотерапия, направленная на лечение БЛ.

Поражение нервной системы при БЛ

При нейроборрелиозе поражается как периферическая (ПНС), так и центральная нервная система (ЦНС). Поражение ПНС включает неврит черепно-мозговых нервов, ишиалгию, моно- и полинейропатию. Нарушения со стороны ЦНС подразделяются на вовлечение субарахноидальных структур (менингит) и паренхимы головного или спинного мозга (энцефалит, миелит). Важно отметить, что у пациентов с БЛ, протекающей без паренхиматозного поражения ЦНС, могут наблюдаться снижение концентрации внимания, нарушения памяти и когнитивной функции (Лайм-энцефалопатия).

При обследовании больных на предмет возможного нейроборрелиоза рекомендуется серологическое исследование без проведения ПЦР или посева спинномозговой жидкости (СМЖ). Неврологическая симптоматика обычно развивается через несколько недель после исходного заражения, что вполне достаточно для развития детектируемого ответа сывороточных АТ. При исследовании СМЖ у больных с подозрением на БЛ с поражением ЦНС: а) рекомендуется определение соотношения АТ в ликворе и сыворотке крови (при одновременном взятии образцов указанных биологических жидкостей), выполненное с применением валидированных лабораторных методик; б) не показано серологическое исследование СМЖ без определения указанного индекса; в) не рекомендуется рутинное ПЦР-или культуральное исследование ликвора/сыворотки.

Обследование на БЛ рекомендуется для больных с клинической картиной острого менингита, неврита черепно-мозговых нервов, радикулоневрита и другими формами мононейропатии. У взрослых пациентов с проявлениями бокового амиотрофического склероза, рецидивирующего рассеянного склероза, болезни Паркинсона, деменцией, снижением когнитивных функций, психическими расстройствами, также у детей с нарушениями развития или поведения рутинное обследование на БЛ не рекомендуется.

Лечение больных с неврологическими проявлениями БЛ рекомендуется проводить цефтриаксоном/цефотаксимом или пенициллином G в/в или доксициклином *per os*. При паренхиматозном поражении головного/спинного мозга показано преимущественно в/в введение антибиотиков.

В соответствии с имеющимися рекомендациями больным в возрасте 16 лет и старше с острым парезом лицевого нерва при отсутствии иных признаков БЛ следует начать лечение ГК в течение 72 часов от начала болезни [12]. Контролируемые рандомизированные исследования по применению антибиотиков с ГК и без таковых при Лайм-ассоциированном парезе лицевого нерва у детей и взрослых не проводились.

Лайм-кардит

Лайм-кардит развивается в рамках ранней диссеминированной инфекции *B. burgdorferi* в течение 3 недель от момента заражения, чаще летом и осенью. Наиболее частая форма поражения сердца при БЛ — атриовентрикулярная блокада, нередко с быстроразвивающейся полной блокадой сердца. Также могут иметь место предсердные и желудочковые аритмии, перикардит и миокардит с сопутствующей дисфункцией желудочков. Комитет экспертов рекомендует выполнять ЭКГ только больным с субъективными и объективными признаками, соответствующими Лайм-кардиту (одышка, отеки, учащенное сердцебиение, головокружения, обморок, боли в груди). Обследованию на БЛ подлежат больные с острым миокардитом/перикардитом неясного генеза, проживающие или приезжающие из регионов с высокой распространенностью рассматриваемой болезни. При отсутствии симптомов наличие Лайм-кардита маловероятно. Более того, по данным многочисленных исследований, частота неспецифических ЭКГ-изменений у пациентов с ранней стадией БЛ не отличалась от таковой в контроле [13–15]. Таким образом, изменения на ЭКГ (особенно при отсутствии ЭКГ-данных в недалеком прошлом) у пациентов следует трактовать достаточно тщательно во избежание гипердиагностики и связанных с этим повышенного беспокойства больных и ненужных дополнительных обследований вплоть до госпитализации. В то же время госпитализация с постоянным мониторингом ЭКГ показана больным с тяжелой сердечной патологией в рамках БЛ или с риском ее возникновения, включая случаи с выраженным удлинением интервала PR (>300 мс), другими аритмиями или признаками миокардита/перикардита. Пациентам с полной блокадой сердца рекомендуется временная кардиостимуляция.

Амбулаторным пациентам с Лайм-кардитом, как правило, рекомендуется пероральная антибиотикотерапия. У госпитализированных больных целесообразна «ступенчатая» антибиотикотерапия: в начале внутривенное введение цефтриаксона, затем (после клинического улучшения) переход на пероральный прием антибиотиков.

Лайм-артрит

По данным американских авторов, на рубеже 1970–1980-х гг. частота артрита у больных с нелеченной МЭ достигала 60% [9]. В течение последних 15 лет наблюдается снижение поражаемости суставов до 30%, что можно объяснить распознаванием и лечением БЛ на самых ранних стадиях. При БЛ поражаются, как правило, один (чаще — коленный) или несколько крупных суставов с частым вовлечением периартикулярных тканей. Выраженность синовита по большей части умеренная, течение (при отсутствии лечения) —интермиттирующее, с возможным спонтанным разрешением в течение нескольких недель или месяцев. Возможно формирование кист Бейкера с их последующим разрывом и развитием картины псевдотромбофлебита. Поражение мелких суставов кистей и стоп не характерно для БЛ и требует исключения других диагнозов. Как подчеркивают эксперты, важным в диагностике ЛА является проживание в регионах, эндемичных по БЛ, наличие в анамнезе укуса клеща, изолированное поражение коленного сустава и отсутствие лихорадки. В пользу наиболее вероятного диагноза бактериального артрита свидетельствуют нейтрофилез периферической крови

(абсолютное число нейтрофилов >10000), скорость оседания эритроцитов >40 мм/ч, поражение тазобедренного сустава и боль в нем при коротком движении ногой по дуге.

Многочисленными исследованиями и метаанализами показано, что чувствительность двухэтапного определения сывороточных АТ с вестерн-иммуноблоттингом в диагностике Лайм-артрита (ЛА) очень высока — 95–100% [16–19]. Основным недостатком этого подхода является то, что позитивность по АТ может сохраняться в течение многих лет у больных с ранее перенесенной БЛ или иметь место у пациентов из высокоэндемичных регионов, где показатели фоновой серопозитивности являются значительными. В указанных случаях комитет экспертов рекомендует до начала антибактериальной терапии выполнять ПЦР синовиальной жидкости или синовии на *B. burgdorferi*, учитывая чувствительность указанных методик, составляющую 71–100% [19–22]. Другие методы, направленные на прямое обнаружение *B. burgdorferi* в синовиальной жидкости или синовии, малочувствительны.

Пациентам с ЛА рекомендуется пероральная терапия доксициклином или цефуроксима аксетилом в течение 28 дней. Сообщения о проспективных исследованиях, сопоставляющих эффективность изолированной антибиотикотерапии ЛА с таковой в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или ГК, в литературе отсутствуют. Динамика разрешения симптомов ЛА после начального курса пероральных антибиотиков вариабельна, но в 90% случаев симптоматика регрессирует в течение 1–3 мес. При отсутствии или минимальном ответе ЛА на стартовую пероральную терапию рекомендуется 2–4-недельный курс лечения цефтриаксоном.

Большинство пациентов с ЛА положительно реагируют на антибиотикотерапию, но в 23% случаев может развиться стойкий синовит, т. н. «постантибиотический ЛА» [23]. Такие больные при удлинении сроков антибактериальной терапии не получают каких-либо дополнительных преимуществ и должны быть направлены к ревматологу для исключения других причин артрита и отработки дальнейшей тактики лечения. Для лечения этих пациентов использовались различные подходы: НПВП, ГК внутрисуставно, базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты, а также синовэктомия. Каждый из этих методов ассоциировался с успешными результатами лечения.

Прочие «стойкие» симптомы БЛ

Распространенность «стойких» симптомов после стандартного лечения БЛ не ясна, показатели варьируют в зависимости от популяции больных и методов долгосрочной оценки. В ряде проспективных исследований, включавших пациентов, получавших лечение по поводу БЛ, в 10–20% случаев отмечались преходящая или стойкая утомляемость, скелетно-мышечная боль, нейрокогнитивные и другие неспецифические субъективные признаки в течение 1 года и более после окончания терапии, хотя с течением времени эти симптомы, по всей видимости, регрессируют [24–27]. По мнению комитета экспертов, в этих случаях при отсутствии объективных доказательств повторного инфицирования или неэффективности лечения (например, сохранение активности заболевания

в виде артрита, менингита, нейропатии и т. п.) дополнительная антибактериальная терапия не проводится. По данным ряда исследований, пролонгация антибиотикотерапии у таких пациентов не влекла за собой улучшение симптоматики или улучшение качества жизни по сравнению с плацебо [28–31].

Хроническая БЛ

Ранее этот термин применяли к пациентам с инфекцией продолжительностью более 6 месяцев, особенно к больным из Северной Америки с ЛА или из Европы с хроническим атрофическим дерматитом. Однако на практике к категории «хронической БЛ» относили весьма разнородную популяцию больных, включая таковых с длительными и необъяснимыми симптомами при отсутствии объективных признаков БЛ и в ряде случаев — при наличии альтернативных диагнозов. В настоящее время данный термин не имеет общепринятого определения как для клинической практики, так и для научных исследований.

Кожные проявления европейского варианта БЛ

К указанным проявлениям относят боррелиозную лимфоцитому и хронический атрофический акродерматит, которые в основном наблюдались у европейских пациентов, инфицированных *B. afzelii*. Таким больным комитет экспертов рекомендует проводить антибактериальную терапию (табл. 2) как для устранения симптоматики, так и для предотвращения диссеминации инфекции в другие органы и ткани.

Сопутствующие инфекции при БЛ

Клещи *Ixodes* — переносчики *B. burgdorferi* — являются также носителями других инфекционных агентов, из которых наиболее часто идентифицируют возбудителей анаплазмоза и бабезиоза. Обследование на сопутствующую инфекцию необходимо выполнять в тех случаях, когда лихорадка сохраняется более 1 дня на фоне адекватной антибиотикотерапии по поводу БЛ. Характерные для анаплазмоза и бабезиоза лабораторные изменения включают тромбоцитопению, лейкопению, нейтропению и/или анемию. Для лечения анаплазмоза препаратом выбора является доксициклин. При бабезиозе применяют комбинированную терапию (атоваквон + азитромицин или клиндамицин + хинин) в течение 7–10 дней, а при наличии иммунных нарушений — вплоть до 6 недель [32].

Заключение

Болезнь Лайма ежегодно поражает тысячи людей в разных регионах мира, в первую очередь в США и Европе. В эндемичных областях ранняя БЛ является распространенным заболеванием, требующим высокой врачебной настороженности, особенно у больных с атипичной мигрирующей эритемой. С этим заболеванием должны быть хорошо знакомы ревматологи, при участии которых проводится прицельная дифференциальная диагностика. В целом болезнь Лайма — это проблема, содержащая большое количество вопросов, требующих своего решения.

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. Клинические рекомендации. Болезнь Лайма у взрослых. 2016. [Clinical recommendations. Lyme disease in adults. 2016 (In Russ.)]. URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-bolezni-lajma-u-vzroslykh-utv/klinicheskie-rekomendatsii/>. (Accessed: 01 August, 2021).
2. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2021;72(1):1-8. doi: 10.1093/cid/ciab049
3. Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective study of serologic tests for Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2008;47(2):188-195. doi: 10.1086/589242
4. Molins CR, Sexton C, Young JW, Ashton LV, Pappert R, Beard CB, et al. Collection and characterization of samples for establishment of a serum repository for Lyme disease diagnostic test development and evaluation. *J Clin Microbiol*. 2014;52(10):3755-3762. doi: 10.1128/JCM.01409-14
5. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med*. 1983;308(13):733-740. doi: 10.1056/NEJM198303313081301
6. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10–20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2001;33(6):780-785. doi: 10.1086/322669
7. Kannian P, McHugh G, Johnson BJ, Bacon RM, Glickstein LJ, Steere AC. Antibody responses to *Borrelia burgdorferi* in patients with antibiotic-refractory, antibiotic-responsive, or non-antibiotic-treated Lyme arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):4216-4225. doi: 10.1002/art.23135
8. Steere AC, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J. Asymptomatic infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis*. 2003;37(4):528-532. doi: 10.1086/376914
9. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med*. 1987;107(5):725-731. doi: 10.7326/0003-4819-107-5-725
10. Wormser GP, Nadelman RB, Nowakowski J, Schwartz I. Asymptomatic *Borrelia burgdorferi* infection. *Med Hypotheses*. 2001;57(4):435-438. doi: 10.1054/mehy.2001.1338
11. Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. *Clin Infect Dis*. 2005;41(7):958-965. doi: 10.1086/432935
12. Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, Schwartz SR, Drumheller CM, Burkholder R, et al. Clinical practice guideline: Bell's Palsy executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149(5):656-663. doi: 10.1177/0194599813506835
13. Rubin DA, Sorbera C, Nikitin P, McAllister A, Wormser GP, Nadelman RB. Prospective evaluation of heart block complicating early Lyme disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1992;15(3):252-255. doi: 10.1111/j.1540-8159.1992.tb06492.x
14. Welsh EJ, Cohn KA, Nigrovic LE, Thompson AD, Hines EM, Lyons TW, et al. Electrocardiograph abnormalities in children with Lyme meningitis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012;1(4):293-298. doi: 10.1093/jpids/pis078
15. Costello JM, Alexander ME, Greco KM, Perez-Atayde AR, Laussen PC. Lyme carditis in children: Presentation, predictive factors, and clinical course. *Pediatrics*. 2009;123(5):e835-e841. doi: 10.1542/peds.2008-3058
16. Bacon RM, Biggerstaff BJ, Schrieffer ME, Gilmore RD Jr, Philipp MT, Steere AC, et al. Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. *J Infect Dis*. 2003;187(8):1187-99. doi: 10.1086/374395
17. Wormser GP, Schrieffer M, Aguero-Rosenfeld ME, Levin A, Steere AC, Nadelman RB, et al. Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(1):9-15. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.003
18. Waddell LA, Greig J, Mascarenhas M, Harding S, Lindsay R, Ogden N. The accuracy of diagnostic tests for Lyme disease in humans, a systematic review and meta-analysis of North American research. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168613. doi: 10.1371/journal.pone.0168613
19. Branda JA, Aguero-Rosenfeld ME, Ferraro MJ, Johnson BJ, Wormser GP, Steere AC. 2-tiered antibody testing for early and late Lyme disease using only an immunoglobulin G blot with the addition of a VlsE band as the second-tier test. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):20-26. doi: 10.1086/648674
20. Li X, McHugh GA, Damle N, Sikand VK, Glickstein L, Steere AC. Burden and viability of *Borrelia burgdorferi* in skin and joints of patients with erythema migrans or Lyme arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2238-2247. doi: 10.1002/art.30384
21. Liebling MR, Nishio MJ, Rodriguez A, Sigal LH, Jin T, Louie JS. The polymerase chain reaction for the detection of *Borrelia burgdorferi* in human body fluids. *Arthritis Rheum*. 1993;36(5):665-675. doi: 10.1002/art.1780360514
22. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med*. 1994;330(4):229-234. doi: 10.1056/NEJM199401273300401
23. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3079-3086. doi: 10.1002/art.22131
24. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med*. 1994;121(8):560-567. doi: 10.7326/0003-4819-121-8-199410150-00002
25. Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am J Med*. 2003;115(2):91-96. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00308-5
26. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Nowakowski J. Long-term assessment of fatigue in patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am J Med*. 2015;128(2):181-184. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.09.022
27. Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Molla I, et al. Long-term assessment of health-related quality of life in patients with culture-confirmed early Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2015;61(2):244-247. doi: 10.1093/cid/civ277
28. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001;345(2):85-92. doi: 10.1056/NEJM200107123450202

29. van Dijkman SC, de Jager NCB, Rauwé WM, Danhof M, Della Pasqua O. Effect of age-related factors on the pharmacokinetics of lamotrigine and potential implications for maintenance dose optimisation in future clinical trials. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(8):1039-1053. doi: 10.1007/s40262-017-0614-5
30. Sonnesyn SW, Diehl SC, Johnson RC, Kubo SH, Goodman JL. A prospective study of the seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in patients with severe heart failure. *Am J Cardiol.* 1995;76(1):97-100. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80814-5
31. Rees DH, Keeling PJ, McKenna WJ, Axford JS. No evidence to implicate *Borrelia burgdorferi* in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. *Br Heart J.* 1994;71(5):459-461. doi: 10.1136/hrt.71.5.459
32. Krause PJ, Auwaerter PG, Bannuru RR, Branda JA, Falck-Ytter YT, Lantos PM, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2020 guideline on diagnosis and management of babesiosis. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):185-189. doi: 10.1093/cid/ciab050

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

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Варианты поражения верхних дыхательных путей при различных нозологических формах и серотипах АНЦА-ассоциированных васкулитов

И.Г. Смирнова^{1*}, Н.М. Буланов^{1*}, П.И. Новиков¹, И.А. Осипова², С.В. Моисеев^{1,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
²Медицинский центр «К+31 Петровские ворота»
119415, Российская Федерация, Москва, 1-й Колобовский пер., 4
³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Ленинские горы, 1

¹I.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
²Medical Center "K+31 Petrovsky Gates"
119415, Russian Federation, Moscow, 1st Kolobovskiy lane, 4
³Lomonosov Moscow State University
119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory str., 1

Контакты: Смирнова Ирина Геннадьевна, mailbox.smirnova@gmail.com

Цель исследования — сравнить частоту и клинко-рентгенологические варианты поражения верхних дыхательных путей (ВДП) у пациентов с различными нозологическими формами АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ), а также изучить взаимосвязь между этими проявлениями и типом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), обнаруживаемых в крови пациентов.

Материалы и методы. В исследование были включены 369 пациентов с ААВ, диагноз у которых был установлен в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (1990), номенклатурой, принятой на конференции в Чепел-Хилле (2012), а также диагностическим алгоритмом Европейского агентства по лекарствам. Всем пациентам с поражением ВДП было проведено стандартное оториноларингологическое обследование, а также рентгенография или компьютерная томография пазух носа. Исследование АНЦА осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Клинко-рентгенологические признаки поражения ВДП были выявлены у 280 (75,9%) больных ААВ. Частота вовлечения в патологический процесс ВДП была наиболее высока у больных гранулематозом с полиангиитом (ГПА) (86,4%) и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА) (85,5%) и статистически значимо ниже ($p < 0,001$) у пациентов с микроскопическим полиангиитом (МПА) (29,2%). Наиболее распространенными вариантами поражения ВДП при ААВ были синусит, частота которого при ГПА составляла 77,2%, при МПА — 33,3%, при ЭГПА — 70,8%, а также язвенно-некротический ринит (87,8%, 72,2% и 16,9% соответственно).

Наличие антител к протеиназе 3 ассоциировалось с более частым развитием костно-деструктивных процессов в ВДП, в том числе формированием дефектов стенок пазух ($p < 0,001$) и седловидной деформации носа ($p = 0,016$), чем позитивность по антителам к миелопероксидазе. Сходные данные были также получены отдельно в группе пациентов с ГПА.

В 41,3% случаев вариантов ГПА, негативных по АНЦА, был отмечен локальный субтип заболевания с изолированным поражением ВДП ($p < 0,001$).

Заключение. Частота и клинко-рентгенологические паттерны поражения ВДП зависят как от нозологического варианта ААВ, так и от типа АНЦА. Локальные формы поражения ВДП, встречающиеся при ГПА, стойко ассоциированы с АНЦА-негативным статусом и поэтому требуют высокой диагностической настороженности.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, протеиназа 3, миелопероксидаза, верхние дыхательные пути, ринит, синусит, перфорация перегородки носа

Для цитирования: Смирнова ИГ, Буланов НМ, Новиков ПИ, Осипова ИА, Моисеев СВ. Варианты поражения верхних дыхательных путей при различных нозологических формах и серотипах АНЦА-ассоциированных васкулитов. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):555–562.

UPPER RESPIRATORY TRACT MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED VASCULITIDES AND THEIR ASSOCIATION WITH THE PRESENCE AND TYPE OF ANCA

Irina G. Smirnova¹, Nikolay M. Bulanov¹, Pavel I. Novikov¹, Irina A. Osipova², Sergey V. Moiseev^{1,3}

Aim of the work — to compare the frequency of upper respiratory tract (URT) involvement in patients with ANCA-associated vasculitides (AAV), to reveal its main clinical and radiological patterns and to estimate their association with the serological profile (ANCA presence and type).

Material and methods. This retrospective study evaluated 369 patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). The enrolled patients were diagnosed with AAV according to the ACR criteria, CHCC classification (2012) and EMA algorithm. Patients with URT manifestations underwent standard ENT assessment and X-ray/CT. Serum ANCA levels were measured by ELISA.

Results. URT involvement was diagnosed in 280 (75.9%) patients with AAV. It was significantly more common among the patients with GPA (86.4%) and EGPA (85.5%) compared with the MPA group (29.2%) ($p < 0.001$). URT manifestations mainly appeared as sinusitis (77.2% — GPA; 33.3% — MPA; 70.8% — EGPA) and rhinitis with crusting (87.8%, 72.2% and 16.9% respectively).

Proteinase 3 ANCA positive patients had a significantly higher incidence of bone destructive URT lesions, including sinuses wall destruction ($p < 0.001$) and saddle nose deformity ($p = 0.016$), compared with myeloperoxidase-ANCA-positive patients. Similar results were obtained in the GPA group separately.

Localized disease with isolated URT involvement was observed in 41.3% cases of ANCA negative GPA ($p < 0.001$).

Conclusion. The frequency and patterns of upper respiratory tract manifestations depend both on the nosologic form of AAV and type of ANCA. Localized forms of URT involvement can be observed in patients with GPA and are closely associated with absence of ANCA, which determines the need for especially high suspicion level.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, proteinase 3, myeloperoxidase, ENT, rhinitis, sinusitis, nasal septal perforation

* Авторы внесли равный вклад в подготовку этой публикации

Contacts: Irina Smirnova,
mailto:mailbox.smirnova@gmail.com

Получена 16.08.2021
Принята 31.08.2021

For citation: Smirnova IG, Bulanov NM, Novikov PI, Osipova IA, Moiseev SV. Upper respiratory tract manifestations in patients with ANCA-associated vasculitides and their association with the presence and type of ANCA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):555–562 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-555-562

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) — это системные некротизирующие васкулиты, характеризующиеся отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов и преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол и мелких артерий), при которых имеется гиперпродукция антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) со специфичностью к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе 3 (ПР3) [1]. В группу ААВ объединяют микроскопический полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). Поражение верхних дыхательных путей (ВДП) — одно из типичных проявлений ААВ (при ГПА частота поражения ВДП достигает 90%), однако его особенности при различных нозологических формах и серотипах заболевания могут существенно различаться.

Цель исследования — изучение спектра клинических вариантов и рентгенологических паттернов поражения верхних дыхательных путей при АНЦА-ассоциированных васкулитах, определение их частоты при различных нозологических формах заболевания, оценка взаимосвязи с типом АНЦА, а также описание особенностей локальных форм заболевания.

Материалы и методы

В ретроспективное наблюдательное исследование были включены 369 пациентов с ААВ, которые проходили обследование и лечение в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 Сеченовского Университета с 2012 по 2020 гг.

У 228 пациентов был диагностирован ГПА, у 65 — МПА, у 76 — ЭГПА. Диагноз ААВ в каждом случае был установлен в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (1990) [2] и номенклатурой, принятой на конференции в Чепел-Хилле (2012) [3]. В трудных случаях для дифференциальной диагностики между нозологическими формами ААВ был использован алгоритм Европейского агентства по лекарствам (ЕМА, European Medicines Agency) [4], который подтвердил свою диагностическую ценность в работе российских исследователей [5].

С целью верификации диагноза у 156 (55,7%) пациентов с поражением ВДП было проведено гистологическое исследование одного или нескольких типов тканей, вовлеченных в патологический процесс. При этом в 61 (21,7%) случае выполнялась

биопсия слизистой носа или околоносовых пазух, результаты которой в 81,9% случаев были положительными, подтвердив наличие гранулематозного воспаления.

Определение вариантов поражения ВДП осуществлено с помощью оториноларингологического обследования рентгенографии или компьютерной томографии. Всем больным было также проведено исследование типа и количественное определение АНЦА методом иммуноферментного анализа, а также стандартное клиническое и лабораторное обследование для выявления висцеральных поражений при ААВ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ SPSS Statistics 23 (IBM, США). Были использованы базовые методы описательной статистики. Качественные признаки представлены в виде долей в %. Статистическую значимость различий качественных признаков в группах оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона, а при частоте признака 5 и менее в таблицах типа «2×2» использовали точный критерий Фишера. Нормальность распределения количественных показателей проверяли при помощи критерия Шапиро — Уилка. При распределении, отличающемся от нормального, результаты представляли в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили] и применяли критерий Манна — Уитни для двух групп. В случае сравнения трех групп использовали критерий Краскела — Уоллиса. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

Результаты

Демографическая характеристика всех включенных в исследование пациентов и частота поражения ВДП

В исследование были включены 369 пациентов, в том числе 241 (65,3%) женщина и 128 (34,7%) мужчин. Медиана возраста пациентов на момент завершения наблюдения составляла 54 [39; 63] года, и величина этого показателя была сопоставима во всех трех нозологических группах. Медиана длительности заболевания составила 57,0 [26,0; 101,5] мес. и была выше среди пациентов с ГПА (68 [33; 111] мес.), чем в группах МПА ($p < 0,001$) и ЭГПА ($p = 0,015$). Медиана возраста дебюта заболевания составила 47 [31; 56] лет, и существенных различий по данному показателю между разными нозологическими формами ААВ не наблюдалось.

($p=0,761$). Медиана времени до установления диагноза ААВ составляла 7 [3; 19,5] мес. и была статистически значимо выше при ГПА, чем при ЭГПА ($p<0,001$).

Признаки поражения ВДП в рамках основного заболевания выявлены у 280 (75,9%) из 369 пациентов с ААВ. При этом частота вовлечения ВДП в патологический процесс была наиболее высока в группах пациентов с ГПА (86,4%) и ЭГПА (85,5%), тогда как у пациентов с МПА поражение ВДП встречалось значительно реже (в 29,2% случаев; $p<0,001$).

Демографическая характеристика больных ААВ с поражением ВДП

Различия, которые были выявлены у пациентов с поражением ВДП разных нозологических групп, согласуются с теми, которые были указаны выше для этих ААВ в целом. Доля мужчин и женщин была сопоставима при всех нозологических формах ААВ (табл. 1).

У пациентов с ГПА и ЭГПА при вовлечении ВДП в патологический процесс возраст дебюта

заболевания был статистически значимо ниже (для обоих сравнений $p<0,004$).

Клинические варианты поражения ВДП

Основными клиничко-морфологическими вариантами поражения ВДП при ААВ были: язвенно-некротический ринит с образованием геморрагических корок в носовых ходах; хронические гнойные и полипозные синуситы; деструкция костных и хрящевых структур наружного носа и околоносовых пазух; поражение гортани и трахеи в виде образования подскладочных инфильтратов с формированием стеноза или без него (табл. 1).

Наиболее частыми вариантами поражения ВДП при ААВ были синусит, который при ГПА встречался в 77,2%, при МПА – в 33,3%, при ЭГПА – в 70,8% случаев, а также язвенно-некротический ринит (87,8%, 72,2% и 16,9% случаев соответственно).

В то же время наличие объемных мягкотканых образований в полости носа и пазух (15,7%), формирование седловидной деформации спинки носа (16,2%),

Таблица 1. Клиничко-рентгенологические варианты поражения ВДП у пациентов с различными ААВ

Показатели	Все пациенты с поражением ВДП (n=280)	ГПА (n=197)	МПА (n=18)	ЭГПА (n=65)	p
Мужчины, n (%)	94 (33,6)	64 (32,5)	5 (27,8)	25 (38,5)	0,585
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	53 [39; 62]	53 [41; 62,5]	59 [32,3; 62]	54 [36; 62,5]	0,941****
Возраст дебюта (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	47 [31; 56]	46 [31; 55]	52,5 [31,3; 58]	47 [30,5; 55,5]	0,52****
Время до установления диагноза (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [3; 23,8]	7 [3; 24]	7 [2; 43,5]	5 [1; 14,5]	0,039**** 0,94* 0,178** 0,012***
Длительность наблюдения (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	66 [33,3; 106,5]	75 [37; 112,5]	35 [14,8; 81,3]	57 [27,5; 89,5]	0,003**** 0,005* 0,188** 0,02***
Поражение ВДП в дебюте, n (%)	179 (63,9)	121 (61,4)	11 (61,1)	47 (72,3)	0,979* 0,36** 0,113***
Язвенно-некротический ринит, n (%)	197 (70,4)	173 (87,8)	13 (72,2)	11 (16,9)	0,075* <0,001** <0,001***
Носовые кровотечения, n (%)	51 (18,2)	44 (22,3)	6 (33,3)	1 (1,5)	0,38* <0,001** <0,001***
Ринит без некроза, в т. ч. аллергический, n (%)	42 (15,0)	3 (1,5)	4 (22,2)	35 (53,8)	0,001* 0,017** <0,001***
Объемные мягкотканые образования в полости носа и пазух, n (%)	31 (11,1)	31 (15,7)	0	0	0,082* нп** 0,001***
Полипоз, n (%)	64 (22,9)	22 (11,2)	0	42 (64,6)	0,227* <0,001** <0,001***
Синусит, n (%)	204 (72,9)	152 (77,2)	6 (33,3)	46 (70,8)	<0,001* 0,004** 0,299***
Двусторонний характер изменений в синусах, n (%)	149 (53,2)	101 (51,3)	5 (27,8)	43 (66,2)	0,056* 0,004** 0,036***
Утолщение, склероз, деформация стенок пазух, n (%)	71 (25,4)	64 (32,5)	0	7 (10,8)	0,004* 0,338** 0,001***
Деструкция пазух, n (%)	93 (33,2)	77 (39,1)	0	16 (24,6)	0,001* 0,018** 0,034***

Показатели	Все пациенты с поражением ВДП (n=280)	ГПА (n=197)	МПА (n=18)	ЭГПА (n=65)	p
Дефекты стенок пазух, n (%)	60 (21,4)	54 (27,4)	0	6 (9,2)	0,008* 0,332** 0,002***
Деструкция носовых раковин, n (%)	64 (22,9)	55 (27,9)	0	9 (13,8)	0,008* 0,194** 0,022***
Деструкция перегородки, n (%)	89 (31,8)	78 (39,6)	1 (5,6)	10 (15,4)	0,004* 0,442** <0,001***
Перфорация перегородки, n (%)	57 (20,4)	52 (26,4)	0	5 (7,7)	0,008* 0,58** 0,002***
Седловидная деформация, n (%)	32 (11,4)	32 (16,2)	0	0	0,082* нп** 0,001***
Тяжелая деструкция, n (%)	89 (31,8)	79 (40,1)	0	10 (15,4)	0,001* 0,108** <0,001***
Поражение гортани, n (%)	50 (17,9)	46 (23,4)	0	4 (6,2)	0,015* 0,572** 0,002***
Подскладочный ларингит, n (%)	43 (15,4)	40 (20,3)	0	3 (4,6)	0,028* 1,0** 0,003***
Стеноз гортани, n (%)	20 (7,1)	20 (10,2)	0	0	0,386* нп** 0,005***
Инфильтрат гортани, n (%)	24 (8,6)	23 (11,7)	0	1 (1,5)	0,229* 1,0** 0,014***
Поражение хрящей гортани, n (%)	3 (1,1)	3 (1,5)	0	0	1,0* нп** 1,0***
Поражение трахеи, n (%)	11 (3,9)	11 (5,6)	0	0	0,605* нп** 0,071***
Трахеостомия, n (%)	7 (2,5)	7 (3,6)	0	0	1,0* нп** 0,198***
Отит, n (%)	95 (33,9)	89 (45,2)	0	6 (9,2)	<0,001* 0,332** <0,001***
Отит в дебюте, n (%)	53 (18,9)	51 (25,9)	0	2 (3,1)	0,008* 1,0** <0,001***
Двусторонний отит, n (%)	41 (14,6)	39 (19,8)	0	2 (3,1)	0,049* 1,0** 0,001***
Кондуктивная тугоухость, n (%)	64 (22,9)	61 (31,0)	0	3 (4,6)	0,005* 1,0** <0,001***
Нейросенсорная тугоухость, n (%)	36 (12,9)	30 (15,2)	2 (11,1)	4 (6,2)	1,0* 0,606** 0,059***
Глухота, n (%)	21 (7,5)	21 (10,7)	0	0	0,228* нп** 0,006***
Локальная форма, n (%)	38 (13,6)	38 (19,3)	0	0	0,048* нп** <0,001***

Примечание: ВДП – верхние дыхательные пути; ГПА – гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; * – различия между группами ГПА и МПА; ** – различия между группами МПА и ЭГПА; *** – различия между группами ГПА и ЭГПА; **** – различия между группами пациентов с поражением и без поражения ВДП; нп – не применимо; полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,005$)

а также развитие стеноза гортани (10,2%) и поражение трахеи (5,6%), которые привели к необходимости проведения трахеостомии у 3,6% пациентов с поражением ВДП, были зафиксированы только у пациентов с ГПА.

При МПА наиболее часто встречающимися вариантами поражения ВДП стали некротический ринит (72,2%) и синусит (33,3%) в отсутствие склеротических и деструктивных процессов в носу и околоносовых пазухах.

Вовлечение ВДП в патологический процесс при ЭГПА проявлялось в абсолютном большинстве случаев в виде формирования полипозного риносинусита (64,6%) и аллергического ринита (53,8%), при этом гнойно-некротические формы ринита у этих пациентов встречались значительно реже, чем при других ААВ ($p < 0,001$).

Поражение ВДП у пациентов с ГПА и в единичных случаях ЭГПА сочеталось с вовлечением в патологический процесс органа слуха. Так, у 89 (45,2%) пациентов с ГПА был зафиксирован отит (почти в половине случаев — двусторонний), который привел к развитию кондуктивной тугоухости у 61 (31,0%) и к полной потере слуха — у 21 (10,7%) пациента.

Поражение ВДП при ААВ, как правило, развивается как одно из первых проявлений системного заболевания. У 63,9% больных с вовлечением ВДП клинические признаки данной патологии появлялись уже в дебюте заболевания, причем этот показатель лишь незначительно различался среди трех типов ААВ ($p = 0,279$). Кроме того, полипозный риносинусит, являющийся характерной формой поражения ВДП при ЭГПА, у 46,2% пациентов возник еще до появления какой-либо системной симптоматики, а в 21,5% случаев носил характер случайной находки при рентгенологических исследованиях в связи с подозреваемым или установленным ЭГПА.

Локальные формы ААВ с поражением ВДП

Локальный вариант ВДП был диагностирован у 38 (19,3%) больных ГПА. При других ААВ локальные формы заболевания не встречались.

У 10 (26,3%) из 38 пациентов с локальным вариантом ГПА наблюдалось изолированное поражение носа и околоносовых пазух, а у 2 (5,3%) отмечалось только поражение гортани, однако чаще всего поражение ВДП сочеталось с вовлечением в патологический процесс органов зрения и слуха.

Так, у 18 (47,4%) пациентов с локальными вариантами ГПА было отмечено поражение ВДП и тканей орбиты, у 3 (7,9%) — в сочетании с поражением органа слуха, и еще у 3 (7,9%) был зафиксирован локальный вариант с одновременным поражением ВДП, органа зрения и органа слуха.

При этом в 11 (45,8%) из 24 перечисленных случаев локальных вариантов, сочетающих в себе поражение ВДП, тканей орбиты и/или органа слуха, патологический процесс локализовался с одной стороны. Наличие тяжелых костно-деструктивных изменений ВДП (перфорация перегородки носа и/или дефекты стенок пазух) было отмечено у 7 (63,6%) пациентов с таким односторонним поражением, однако отличие по частоте от остальных больных не достигало статистической значимости ($p = 0,095$).

Само по себе наличие локального варианта ГПА с вовлечением ВДП повышало риск формирования тяжелых костно-деструктивных изменений носа и пазух практически в 1,5 раза, однако это различие также не достигало уровня статистической значимости ($p = 0,3$).

Локальный характер поражения ВДП был отмечен в 41,3% случаев АНЦА-негативных вариантов ГПА, в то время как при АНЦА-позитивных вариантах — лишь в 12,4% ($p < 0,001$).

Наличие локального поражения ВДП не влияло на время до постановки диагноза ГПА ($p = 0,251$).

Особенности течения поражения ВДП в зависимости от наличия и типа АНЦА

АНЦА были обнаружены у 196 (68,5%) пациентов с поражением ВДП, серонегативные варианты отмечались в 74 (26,4%) случаях, АНЦА-статус еще 10 (3,6%) пациентов не известен. При этом антитела к PR3 были выявлены у 118 (60,2%), к МПО — у 58 (29,6%) больных, у 18 (9,18%) пациентов обнаруженные АНЦА не были дифференцированы, и еще у 2 (1,02%) были выявлены оба типа антител.

Серонегативные варианты ААВ были ассоциированы с локальной формой заболевания в 25,7% случаев, а в группе ГПА с поражением ВДП их доля составила 41,3%.

В свою очередь наличие АНЦА обуславливало статистически значимо более высокую частоту развития деструктивных процессов, отита и кондуктивной тугоухости как в общей популяции включенных в исследование пациентов с поражением ВДП, так и отдельно в группе ГПА.

Например, частота формирования костных дефектов в стенках околоносовых пазух у позитивных по АНЦА пациентов составила 26,0%, а у АНЦА-негативных больных ААВ с поражением ВДП — 10,8% ($p = 0,007$). Для АНЦА-позитивных пациентов с ГПА этот показатель был равен 31,7%, а для АНЦА-негативных — 15,2% ($p = 0,029$).

Наблюдались также статистически значимые различия между характерными вариантами поражения ВДП при разных серологических профилях заболевания. Наличие антител к PR3 было ассоциировано со статистически значимо более частым развитием костно-деструктивных процессов в ВДП — склерозом, деформацией, деструкцией стенок околоносовых пазух и перегородки носа, а также с образованием костных дефектов и перфорации перегородки с формированием седловидной деформации носа, — чем позитивность по антителам к МПО (табл. 2). Кроме того, при наличии антител к PR3 чаще возникали отиты, в том числе в дебюте ААВ.

Приведенные различия по частоте клиничко-рентгенологических вариантов поражения ВДП в зависимости от серотипа АНЦА были выявлены не только в общей группе ААВ, но и отдельно среди пациентов с ГПА. Так, деструктивные изменения в стенках околоносовых пазух при ГПА были зафиксированы у 54,1% пациентов, имевших антитела к PR3, и только у 14,8% больных с антителами к МПО ($p < 0,001$). Частота деструкции носовых раковин в этих группах составляла 37,6% и 11,1% соответственно ($p = 0,008$). Наличие костных дефектов в стенках околоносовых пазух также было ассоциировано с антителами к PR3. При ГПА эти изменения обнаружены у 36,7% больных, позитивных по антителам к PR3, и у 11,1% пациентов, имевших антитела к МПО ($p = 0,01$).

Обсуждение

За время изучения ААВ было накоплено довольно большое количество научных данных, так или иначе характеризующих поражение ВДП при этих системных

Таблица 2. Различия по частоте клинико-рентгенологических вариантов поражения ВДП в зависимости от серотипа АНЦА, *n* (%)

Показатели	ААВ с антителами к ПРЗ (<i>n</i> =118)	ААВ с антителами к МПО (<i>n</i> =58)	<i>p</i>
Поражение ВДП в дебюте	71 (60,2)	36 (62,1)	0,808
Язвенно-некротический ринит	102 (86,4)	35 (60,3)	<0,001
Носовые кровотечения	29 (24,6)	8 (13,8)	0,099
Ринит без некроза, в т. ч. аллергический	9 (7,6)	10 (17,2)	0,053
Объемные мягкотканые образования в полости носа и пазух	17 (14,4)	2 (3,4)	0,028
Полипоз	17 (14,4)	18 (31,0)	0,009
Синусит	96 (81,4)	39 (67,2)	0,037
Двусторонний характер изменений в синусах	68 (57,6)	27 (46,6)	0,166
Утолщение, склероз, деформация стенок пазух	50 (42,4)	8 (13,8)	<0,001
Деструкция пазух	59 (50,0)	12 (20,7)	<0,001
Дефекты стенок пазух	40 (33,9)	5 (8,6)	<0,001
Деструкция носовых раковин	41 (34,7)	7 (12,1)	0,001
Деструкция перегородки	54 (45,8)	16 (27,6)	0,021
Перфорация перегородки	34 (28,8)	10 (17,2)	0,096
Седловидная деформация	22 (18,6)	3 (5,2)	0,016
Тяжелая деструкция	51 (43,2)	14 (24,1)	0,014
Поражение гортани	24 (20,3)	9 (15,5)	0,441
Подскладочный ларингит	20 (16,9)	8 (13,8)	0,591
Стеноз гортани	10 (8,5)	3 (5,2)	0,549
Инфильтрат гортани	11 (9,3)	3 (5,2)	0,394
Поражение хрящей гортани	2 (1,7)	0	1,0
Поражение трахеи	6 (5,1)	1 (1,7)	0,428
Трахеостомия	5 (4,2)	0	0,173
Отит	63 (53,4)	15 (25,9)	0,001
Отит в дебюте	40 (33,9)	6 (10,3)	0,001
Двусторонний отит	31 (26,3)	1 (1,7)	<0,001
Кондуктивная тугоухость	48 (40,7)	11 (19,0)	0,004
Нейросенсорная тугоухость	22 (18,6)	6 (10,3)	0,157
Глухота	16 (13,6)	2 (3,4)	0,037
Локальная форма	12 (10,2)	5 (8,6)	0,744

Примечание: ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит; ПРЗ – протеиназа 3; МПО – миелопероксидаза; ВДП – верхние дыхательные пути; полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,005$)

заболеваниях. Однако большинство подобных исследований либо носят исключительно описательный характер, либо посвящены изучению влияния тех или иных факторов лишь на частоту поражения ВДП в целом и не анализируют отдельные проявления васкулита со стороны ЛОР-органов. В нашей работе была предпринята попытка не только подробно описать частоту различных клинико-рентгенологических вариантов поражения ВДП, но и установить связь между их наличием и серологическим статусом пациентов.

Традиционно в литературе наиболее подробно описано поражение ВДП при ГПА. В нашем исследовании как общая частота вовлечения ВДП при ГПА [6], так и частота тех или иных клинических [7, 8] или рентгенологических [9] симптомов была сопоставима с ранее опубликованными научными данными [6–9].

Важным ограничением нашего исследования было недостаточное число пациентов с поражением ВДП в рамках МПА ($n=18$), что в некоторых случаях снизило значимость сравнений частоты тех или иных клинико-рентгенологических паттернов с их частотой при ГПА и ЭГПА. В то же время при МПА вовлечение ВДП в патологический процесс в целом встречается значительно реже и носит менее агрессивный характер (без костной деструкции и гранулематозного воспаления), чем при других ААВ. Анализ различных проявлений связанного с МПА поражения ВДП в мировой

литературе практически не представлен. Данные, полученные J. Wojciechowska и соавт. [10], свидетельствуют о том, что вовлечение ВДП в том или ином виде имеется у 57% пациентов с МПА (тогда как при ГПА – у 85%), а наиболее частыми его вариантами являются патология придаточных пазух (52%), хронический риносинусит (26%) и рецидивирующие носовые кровотечения (26%). Некоторое завышение показателей в нашем исследовании можно объяснить использованием суррогатных критериев ЕМА для проведения дополнительной дифференциальной диагностики между различными нозологическими формами ААВ.

Поражение ВДП при ЭГПА, представленное в основном хроническим аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом, по своей частоте было сопоставимо с соответствующими показателями, представленными в зарубежных и российских источниках [11–13].

Значительную часть пациентов с антителами к ПРЗ (92,4%) в нашем исследовании составляли пациенты с ГПА. Тем не менее, нами также было показано независимое влияние серотипа АНЦА на клинико-рентгенологический паттерн поражения ВДП в рамках ГПА. Ранее влияние типа АНЦА на характер течения и вовлечение тех или иных систем органов при ААВ было описано в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов, однако конкретные клинические особенности поражения ВДП в них затронуты не были [14–18].

В работе J.H. Schirmer и соавт. [19], посвященной особенностям позитивных по антителам к МПО вариантов ГПА, отмечалось больше локальных форм (в т. ч. с поражением ВДП) и более частое формирование подскладочного стеноза в этой группе по сравнению с пациентами, позитивными по АНЦА к PR3.

В нашем исследовании мы сравнивали между собой исключительно больных с поражением ВДП, при этом локальные формы с вовлечением носа и околоносовых пазух, а также стеноз гортани встречались чаще среди позитивных по АНЦА к PR3 пациентов с ГПА, но различия между группами не достигали статистической значимости.

Четверть всех выявленных нами серонегативных по АНЦА вариантов с поражением ВДП представляли собой локальные формы, что согласуется с результатами нескольких зарубежных и российских источников [20–25].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что локальный характер поражения ВДП не влияет на время до постановки диагноза. Вероятно, это объясняется тем, что при системных формах ГПА признаки поражения ВДП обычно манифестируют в числе первых и долго остаются единственным проявлением системного заболевания. При этом другие органые поражения присоединяются уже тогда, когда становится очевидной устойчивость ЛОР-проявлений к стандартной терапии. По данным J. Wojciechowska и соавт. [10], от появления первых симптомов поражения ВДП до постановки диагноза ГПА или МПА в среднем проходит 14,5 месяцев. Зачастую к этому времени у пациентов, не получающих патогенетическую терапию, уже развиваются необратимые структурные изменения. По данным исследования WGET, изменения со стороны ЛОР-органов, фиксируемые при подсчете индекса VDI, составляют наибольшую долю от всех оцениваемых в рамках этой методики органных повреждений, связанных с ААВ [26].

В нашем исследовании при локальных формах одностороннее поражение часто было ассоциировано с тяжелой деструкцией. По-видимому, это обусловлено особенностями патологического процесса в виде псевдоопухолевого разрастания гранулематозной ткани.

Несмотря на то, что прогноз для жизни у пациентов с ААВ определяется патологией почек и легких, ранее было

показано, что наличие поражения ВДП может оказывать независимое влияние, способствуя повышению частоты рецидивов при ГПА [27].

Нельзя также недооценивать и тот факт, что проявления со стороны ВДП значительно снижают качество жизни пациентов с ААВ. Согласно исследованию I.A. Strouji и соавт. [28], в 40% случаев симптомы со стороны ВДП субъективно ощущаются пациентами тяжелее, чем любые другие проявления системного заболевания. Кроме того, в случае развития тяжелых деструктивных процессов с инфицированием, а также при формировании стенозов они могут представлять собой и непосредственную угрозу для жизни.

Заключение

Поражение ВДП является одним из самых распространенных проявлений ААВ, которое может развиваться при любой нозологической форме заболевания.

Частота и клинико-рентгенологические паттерны поражения ВДП зависят, с одной стороны, от варианта ААВ, а с другой — от типа персистирующих АНЦА: у пациентов с ГПА, а также у носителей АНЦА к PR3 отмечается более частое вовлечение ВДП в целом и чаще наблюдается деструкция костно-хрящевых структур носа и пазух.

Локальные формы поражения ВДП, встречающиеся исключительно при ГПА, стойко ассоциированы с АНЦА-негативным статусом и потому требуют особенно высокой настороженности со стороны ЛОР-врачей, что может способствовать сокращению времени до постановки диагноза и предотвращению развития необратимых изменений, негативно влияющих на качество жизни пациентов.

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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: The proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187–192. doi: 10.1002/art.1780370206
- Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med.* 1998;129:345–352. doi: 10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00001
- 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;65:1–11. doi: 10.1002/art.37715
- Abdulkader R, Lane SE, Scott DG, Watts RA. Classification of vasculitis: EMA classification using CHCC 2012 definitions. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1882–1888. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203511
- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):13–21.
- [Beketova TV. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(5):13–21 (In Russ.). doi: 10.26442/terarkh201890513-21
- Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P, Krecicki T. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: A review of current knowledge. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2016;9:8–13. doi: 10.21053/ceo.2016.9.1.8
- Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117(3 Pt 2):1–68.
- Cannady SB, Batra PS, Koenig C, Lorenz RR, Citardi MJ, Langford C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope.* 2009;119(4):757–761. doi: 10.1002/lary.20161
- D'Anza B, Langford CA, Sindwani R. Sinonasal imaging findings in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A systematic review. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;31(1):16–21. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4408

10. Wojciechowska J, Kręćkici T. Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: A comparative analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018;38(6):517–527. doi: 10.14639/0392-100X-1776
11. Bacciu A, Buzio C, Giordano D, Pasanisi E, Vincenti V, Mercante G, et al. Nasal polyposis in Churg – Strauss syndrome. *Laryngoscope.* 2008;118:325–329. doi: 10.1097/MLG.0b013e318159889d
12. Загвоздкина ЕС, Новиков ПИ, Моисеев СВ. Особенности клинических проявлений и течения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в зависимости от наличия антител к цитоплазме нейтрофилов. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017;26(1):24–30. [Zagvozdina ES, Novikov PI, Moiseev SV. Clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in ANCA-positive and ANCA-negative patients. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2017;26(1):24–30 (In Russ.)].
13. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg – Strauss). *Eur Respir J.* 2016;48(5):1429–1441. doi: 10.1183/13993003.00097-2016
14. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al. Factors determining the clinical utility of serial measurements of antineutrophil cytoplasmic antibodies targeting proteinase 3. *Arthritis Rheum.* 2016;68:1700–1710. doi: 10.1002/art.39637
15. Terrier B, Pagnoux C, Geri G, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. Factors predictive of ANCA-associated vasculitis relapse in patients given Rituximab-maintenance therapy. *Arthritis Rheum.* 2014;66(Suppl 10):779.
16. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3452–3462. doi: 10.1002/art.34562
17. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, Choi HK, Merkel PA, Seo P, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive and ANCA-negative patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Distinct patient subsets. *Arthritis Rheum.* 2016;68:2945–2952. doi: 10.1002/art.39812
18. Буланов НМ, Макаров ЕА, Шеголева ЕМ, Зыкова АС, Виноградова ЕС, Новиков ПИ, и др. Взаимосвязь антительного профиля и клинического течения поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Терапевтический архив.* 2018;90(6):15–21. [Bulanov NM, Makarov EA, Shchegoleva EM, Zyкова AS, Vinogradova ES, Novikov PI, et al. Relationship between serologic profile (ANCA type) and clinical features of renal involvement in ANCA-associated vasculitides. *Terapevticheskii arkhiv* 2018;90(6):15–21 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890615-21
19. Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, Laudien M, Nölle B, Reinhold-Keller E, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) is a clinically distinct subset of ANCA-associated vasculitis: A retrospective analysis of 315 patients from a German vasculitis referral center. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2953–2963. doi: 10.1002/art.39786
20. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, van Paassen P, Baslund B, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): A multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):647–653. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209507
21. Nölle B, Specks U, Lüdemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1989;111(1):28–40. doi: 10.7326/0003-4819-111-1-28
22. Stone JH; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: Baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheumatol.* 2003;48:2299–2309. doi: 10.1002/art.11075
23. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: Does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1934–1939. doi: 10.1136/ard.2010.130203
24. Novikov P, Smitienko I, Bulanov N, Zykova A, Moiseev S. Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) in patients with systemic vasculitides and other diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):e23. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210890
25. Смирнова ИГ, Буланов НМ, Зыкова АС, Макаров ЕА, Новиков ПИ, Моисеев СВ. Серопозитивный и серонегативный варианты гранулематоза с полиангиитом: влияние АНЦА на клиническую картину и прогноз заболевания. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(1):36–40. [Smirnova IG, Bulanov NM, Zyкова AS, Makarov EA, Novikov PI, Moiseev SV. ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020;29(1):36–40 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-36-40
26. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2017–2023.
27. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005;143(9):621–631. doi: 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00005
28. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. General and rhinosinusitis-related quality of life in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope.* 2006;116(9):1621–1625. doi: 10.1097/01.mlg.0000230440.83375.4b

Смирнова И.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9930-0879>

Буланов Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Новиков П.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>

Осипова И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5806-6075>

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

Поражение ногтей при псориазическом артрите. Данные общероссийского регистра

Е.Е. Губарь¹, Ю.Л. Корсакова¹, Е.Ю. Логинова¹, Т.В. Коротаева¹, 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
³ГБУЗ «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

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

Цель исследования — сравнить клинические особенности двух групп больных псориазическим артритом (ПсА) — с поражением и без поражения ногтей — в реальной клинической практике, по данным Общероссийского регистра больных ПсА.

Материалы и методы. Анализировались данные 588 пациентов (277 мужчин и 311 женщин), соответствовавших критериям CASPAR и включенных в Общероссийский регистр больных ПсА. Средний возраст пациентов составил $48,6 \pm 0,5$ года, длительность ПсА — $7,0 \pm 0,3$ года. Больные прошли стандартное ревматологическое обследование. Активность периферического артрита оценивали по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), активность спондилита — по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), выраженность энтезита — по индексу LEI (Leeds Enthesitis Index). Определяли наличие у пациента дактилита и число пальцев с острым дактилитом. Оценивали площадь поражения кожи псориазом (Пс) — BSA (Body Surface Area). При $BSA \geq 3\%$ рассчитывали индекс PASI (Psoriasis Area Severity Index). Для оценки эффективности терапии использовали критерии минимальной активности болезни (МАБ): число болезненных суставов (ЧБС) ≤ 1 ; число припухших суставов (ЧПС) ≤ 1 ; PASI ≤ 1 или BSA $\leq 3\%$; оценка боли пациентом (ОБП) ≤ 15 мм; оценка активности заболевания пациентом (ОЗП) ≤ 20 мм; HAQ $\leq 0,5$; число воспаленных энтезисов ≤ 1 . МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев. ОБП, ОЗП и оценка активности заболевания врачом (ОЗВ) проводились с использованием 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Были сформированы две группы: в первую вошли пациенты с поражением ногтей, во вторую — пациенты без поражения ногтей.

Результаты. Поражение ногтей выявлено у 312 (53,1%) пациентов, у 276 (46,9%) оно отсутствовало. Средний возраст больных первой группы составил $45,7 \pm 11,9$ года, второй группы — $48,8 \pm 13,2$ года ($p > 0,05$). Длительность ПсА в 1-й и 2-й группах не различалась и составляла в среднем $7,1 \pm 6,6$ и $7,0 \pm 6,2$ года соответственно ($p > 0,05$). Среди больных с поражением ногтей было статистически значимо больше лиц мужского пола, курящих и лиц со стойкой потерей трудоспособности, чем в группе без поражения ногтей: соответственно 51,9% и 41,7% ($p = 0,013$); 18,9% и 8,7% ($p < 0,01$); 37,2% и 26,4% ($p < 0,01$). У пациентов с Пс ногтей отмечался более тяжелый эрозивный периферический артрит, чем у больных без Пс ногтей. Медиана ЧБС составила 8 [4–15] и 5 [2–12] ($p = 0,002$), медиана ЧПС — 5 [1–9] и 2 [0–7] ($p = 0,003$); эрозии на рентгенограммах стоп обнаружены у 104 (45,0%) и 68 (31,2%) больных соответственно ($p = 0,003$). У пациентов 1-й группы была выше активность заболевания, чем у больных 2-й группы: медиана индекса DAPSA составила 25 [15–39] и 20 [12–33] ($p = 0,001$), медиана индекса ASDAS-CPB — 3,1 [2,2–4,0] и 2,8 [1,8–3,5] соответственно ($p = 0,004$). У больных с Пс ногтей чаще наблюдался пяточный энтезит, чаще встречались дактилиты и чаще было диагностировано аксиальное поражение, чем у больных без Пс ногтей. Пяточный энтезит был выявлен у 53 (17,0%) и 28 (10,1%) ($p = 0,016$), дактилит — у 76 (24,4%) и 46 (16,7%) ($p = 0,022$), спондилит — у 109 (35,0%) и 73 (26,4%) больных ($p = 0,025$) соответственно. В первой группе отмечалось более тяжелое поражение кожи, чем во второй. Умеренно выраженный и распространенный Пс кожи, согласно индексу BSA, у больных с Пс ногтей встречался статистически значимо чаще, чем у больных без него (соответственно у 39,9% и 26,1%, 14,8 и 1,1% больных; $p < 0,01$ для обоих сравнений); ограниченная площадь Пс во второй группе наблюдалась статистически значимо чаще чем в первой — в 72,8% и 45,3% случаев соответственно ($p < 0,01$). Медиана индекса PASI в 1-й и 2-й группах составила 6 [2–14] и 3 [1–6] соответственно ($p < 0,01$). В первой группе больные давали худшую оценку своему заболеванию, чем во второй. При этом медиана ОЗП составила соответственно 50 [40–70] мм и 50 [30–65] мм по ВАШ ($p = 0,044$).

У пациентов с Пс ногтей на протяжении всего исследования статистически значимо реже наблюдалась МАБ, чем у больных без Пс ногтей. На первом визите МАБ выявлена у 3% и 9% ($p = 0,006$), на втором — у 12% и 27% ($p < 0,001$), на третьем — у 14% и 28% ($p = 0,011$), на четвертом — у 17% и 38% ($p < 0,001$), на пятом — у 27% и 52% ($p = 0,004$) больных соответственно. Пациентам с поражением и без поражения ногтей проводилась равноценная терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). БПВП применялись соответственно у 78,2% и 80,1% больных ($p > 0,05$) — в основном метотрексат (МТ), который использовался у 66,0% и 64,1% больных соответственно ($p > 0,05$). ГИБП были назначены 22,1% и 28,3% ($p > 0,05$) больных, в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α — в 67% и 63% случаев, ингибиторы интерлейкинов (ИЛ) — в 33% и 37% случаев соответственно ($p > 0,05$ для обоих сравнений). С учетом сходной длительности заболевания и равноценной терапии в обеих группах можно сделать вывод о том, что пациенты с Пс ногтей реже достигали МАБ из-за большей тяжести заболевания.

Заключение. Среди пациентов Общероссийского регистра больных ПсА наблюдается высокая распространенность Пс ногтей, который выявлен более чем в половине случаев (в 53%). Пс ногтей ассоциировался с большей выраженностью всех основных клинических проявлений ПсА, включая периферический артрит, дактилит, энтезит, спондилит и поражение кожи; также у этой категории больных выявлена большая частота развития эрозивного артрита. Больные с Пс ногтей реже достигают МАБ. Пс ногтей ассоциируется с худшим ответом на терапию и нарушением трудоспособности пациентов. Эти данные свидетельствуют о необходимости прицельной диагностики Пс ногтей и оптимизации методов лечения, в том числе применения «таргетной» терапии.

Ключевые слова: псориазический артрит, псориаз ногтей, Общероссийский регистр больных псориазическим артритом

Для цитирования: Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Василенко ЕА, Василенко АА, Кузнецова НА, Патрикеева ИМ, Насонов ЕЛ. Поражение ногтей при псориазическом артрите. Данные общероссийского регистра. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):563–570.

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: Губарь Елена Ефимовна, gubarelena@yandex.ru

Contacts: Elena Gubar, gubarelena@yandex.ru

Поступила 25.06.2021
Принята 31.08.2021

NAIL DISEASE IN PSORIATIC ARTHRITIS. DATA FROM THE RUSSIAN PSORIATIC ARTHRITIS REGISTRY

Elena E. Gubar¹, Yulia L. Korsakova¹, Elena Yu. Loginova¹, Tatiana V. Korotaeva¹, Elizaveta A. Vasilenko², Alexey A. Vasilenko³, Natalia A. Kuznetsova⁴, Irina M. Patkikeeva⁵, Evgeny L. Nasonov^{1,6}

Objective of the study – to compare, in real clinical practice, according to the data of the Russian Psoriatic Arthritis Registry, characteristics of two groups of psoriatic arthritis (PsA) patients: with and without nail psoriasis.

Material and methods. 588 PsA patients (277 males and 311 females) with PsA according to CASPAR criteria were included in the Russian Psoriatic Arthritis Registry. Patients' age was 48.6 ± 0.5 years, disease duration – 7.0 ± 0.3 years. Patients underwent standard clinical examination of PsA activity. Disease activity measures evaluated in this study included DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Enthesitis was measured using LEI (Leeds Enthesitis Index) index. Dactylitis was detected, the number of digits with acute dactylitis was defined. Skin lesion severity was evaluated in terms of BSA (Body Surface Area) affected, and PASI (Psoriasis Area Severity Index); PASI was calculated in case $BSA > 3\%$. The criteria of minimal disease activity (MDA) had been used to assess the treatment efficiency. MDA was achieved if a patient met ≥ 5 of the 7 following categories: tender joint count (TJC) ≤ 1 , swollen joint count (SJC) ≤ 1 , PASI ≤ 1 or $BSA \leq 3\%$, patient pain VAS ≤ 15 , patient global activity (PGA) VAS ≤ 20 , Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ) ≤ 0.5 , and tender enthesal points ≤ 1 . Patients were split into two groups: those with nail psoriasis (group 1), and those without nail psoriasis (group 2).

Results. 312 (53.1%) patients had nail psoriasis and 276 (46.9%) did not. Patients' age in group 1 was 45.7 ± 11.9 years, in group 2 – 48.8 ± 13.2 years ($p > 0.05$). PsA duration in groups 1 and 2 did not differ, it was 7.1 ± 6.6 and 7.0 ± 6.2 years respectively ($p > 0.05$). Higher proportions of patients with nail psoriasis were male, disabled from working and chronic smokers compared to patients without nail psoriasis: 51.9% vs 44.1% ($p = 0.013$), 37.20% vs 26.40% ($p < 0.01$) and 18.9% vs 8.7% ($p < 0.01$) respectively. Patients with nail psoriasis had more severe erosive peripheral arthritis compared to patients without nail psoriasis. Median TJC was 8 [4–15] vs 5 [2–12] ($p = 0.002$), SJC – 5 [1–9] vs 2 [0–7] ($p = 0.003$), and erosive radiographic arthritis of feet was found in 45.0% vs 31.2% of patients ($p = 0.003$) respectively. Group 1 patients had higher disease activity measured by DAPSA – 25 [15–39] vs 20 [12–33] ($p = 0.001$) and ASDAS-CRP – 3.1 [2.2–4.0] vs 2.8 [1.8–3.5] ($p = 0.004$), compared to group 2 patients. Patients with nail psoriasis had higher frequency of heel enthesitis and dactylitis; axial disease was diagnosed more often among them, compared to patients without nail psoriasis. Heel enthesitis was detected in 53 (17.0%) vs 28 (10.1%; $p = 0.016$), dactylitis – in 76 (24.4%) vs 46 (16.7%; $p = 0.022$), spondylitis – in 109 (35.0%) vs 73 (26.4%; $p = 0.025$) patients respectively. Patients in group 1 had worse skin psoriasis than in group 2. Patients with nail psoriasis significantly more often had moderate and severe skin psoriasis according to BSA, compared to patients without nail psoriasis (39.9% vs 26.1% and 14.8 vs 1.1% respectively; $p < 0.01$ for both comparisons); group 2 patients significantly more often had limited skin psoriasis compared to group 1 patients – in 72.8% vs 45.3% of cases respectively ($p < 0.01$). Median PASI index in groups 1 and 2 was 6 [2–14] vs 3 [1–6] respectively ($p < 0.01$). Group 1 patients gave worse assessment of their disease than group 2 patients; median PGA was 50 [40–70] mm vs 50 [30–65] mm VAS respectively ($p = 0.044$).

Less patients with nail psoriasis compared to patients without nail psoriasis had achieved MDA throughout the whole study. At the first visit MDA was detected in 3% vs 9% ($p = 0.006$) of patients, at the second – in 12% vs 27% ($p < 0.001$), at the third – in 14% vs 28% ($p = 0.011$), at the fourth – in 17% vs 38% ($p < 0.001$) and at the fifth in 27% vs 52% ($p = 0.004$) of patients respectively. Patients with and without nail psoriasis were given equivalent therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological agents (bDMARDs). DMARDs were given to 78.2% and 80.1% of patients respectively ($p > 0.05$), it was mostly methotrexate (MTX); MTX was used in 66.0% and 64.1% of cases respectively ($p > 0.05$). bDMARDs were prescribed to 22.1% and 28.3% ($p > 0.05$) of patients, including tumour necrosis factor (TNF) inhibitors – in 67% and 63% of cases, interleukin (IL) inhibitors – in 33% and 37% of cases ($p > 0.05$ for both comparisons). Taking into account the similar disease duration and equivalent therapy in both groups, it could be concluded that patients with nail psoriasis achieved MDA less frequently due to greater disease severity.

Conclusion. Nail involvement is identified in more than half (53%) of PsA patients of the Russian Psoriatic Arthritis Registry. Nail psoriasis is associated with significantly worse disease status as measured by severe peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, spondylitis and skin lesions; higher frequency of erosive arthritis was detected in this category of patients. Patients with nail psoriasis had achieved MDA less frequently compared to patients without nail psoriasis. Nail involvement is associated with worse response to therapy and patients' disability. These data emphasize the importance of accurate diagnostics of nail psoriasis and optimization of treatment approach, including “targeted” therapy.

Key words: psoriatic arthritis, nail psoriasis, Russian Psoriatic Arthritis Registry

For citation: Gubar EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, Korotaeva TV, Vasilenko EA, Vasilenko AA, Kuznetsova NA, Patkikeeva IM, Nasonov EL. Nail disease in psoriatic arthritis. Data from the Russian Psoriatic Arthritis Registry.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2021;59(5):563–570 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-563-570

Псориатический артрит (ПсА) – это хроническое иммуновоспалительное заболевание из группы спондилоартритов, ассоциированное с псориазом (Пс) и характеризующееся широким спектром клинических проявлений, к которым относят периферический артрит, спондилит, энтезит, дактилит, Пс кожи и ногтей. Выраженная гетерогенность проявлений заболевания и его неуклонное прогрессирование, а также высокий риск развития коморбидной патологии приводят к ухудшению

функционального статуса и качества жизни пациентов [1].

Медиана (Ме) частоты поражения ногтей у больных ПсА, по данным метаанализа 2020 г. [2], составляет 60,3 [51,8–68,1]%. Пс ногтей считается одним из предикторов возникновения ПсА у больных Пс [3].

Ведущая роль в иммунопатогенезе Пс ногтей принадлежит патологической активации оси интерлейкин (ИЛ) 23/ИЛ-17, гиперпродукции фактора некроза опухоли

(ФНО) α и ряда других «провоспалительных» соединений [4]. Следует подчеркнуть, что, по современным представлениям, Пс ногтей рассматривается как особая форма энтезита [5], и в этой связи несомненный интерес представляет изучение роли активации оси ИЛ-23/ИЛ-17 в развитии энтезитов [6]. Полагают, что под влиянием механического стресса и/или дисбиоза у носителей HLA-B*27 запускается локальный синтез ИЛ-23. Это в свою очередь приводит к активации резидентных Т-клеток, локализованных в энтезисах, которые начинают синтезировать как цитокины, индуцирующие развитие воспаления (такие как ИЛ-17 и ФНО- α), так и ИЛ-22, вызывающий остеопротериацию [6]. Необходимо отметить, что в рамках концепции «трансляционной» медицины решающие доказательства значения оси ИЛ-23/ИЛ-17 в иммунопатогенезе псориаза, ПсА и других спондилоартритов были получены в процессе клинических исследований, продемонстрировавших высокую эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или «малых молекул», блокирующих патологическую активацию оси ИЛ-23/ИЛ-17. Полученные результаты имеют большое не только клиническое, но и фундаментальное теоретическое значение [7].

Так, в исследованиях с применением ингибиторов ИЛ-17, ИЛ-12/ИЛ-23 и ИЛ-23 была показана высокая эффективность этих препаратов в отношении Пс ногтей [8, 9, 10]. По результатам исследования FUTURE 5 терапия ингибитором ИЛ-17А секукинумабом (СЕК) обеспечивала уменьшение выраженности Пс ногтей у больных ПсА. Одновременно отмечено значимое снижение активности заболевания, разрешение энтезитов и дактилитов [8]. По данным исследования TRANSFIGURE, при использовании СЕК наряду с уменьшением тяжести Пс ногтей наблюдалось улучшение качества жизни пациентов [11]. Эти результаты особенно важны для выбора персонализированной «таргетной» терапии.

Следует подчеркнуть, что наличие у пациента Пс ногтей считается фактором неблагоприятного прогноза в отношении развития эрозивного артрита и маркером тяжелого течения ПсА [12]. Пс ногтей также является предиктором аксиального поражения [13]. Согласно данным регистра CORRONA, у больных ПсА, имеющих поражение ногтей, выше активность заболевания, хуже качество жизни и работоспособность [14].

Травмирующий пациента внешний вид измененных ногтей приводит к психологическому дискомфорту, нарушает социальную и профессиональную адаптацию больного и способствует развитию тревоги и депрессии [15]. Несмотря на то, что Пс ногтей является актуальной проблемой и требует совершенствования терапевтической тактики, сравнительный анализ клинических проявлений ПсА у больных с поражением и без поражения ногтей в Российской Федерации до настоящего времени не проводился.

Цель исследования — сравнить клинические особенности двух групп больных ПсА — с поражением и без поражения ногтей — в реальной клинической практике, по данным Общероссийского регистра больных ПсА.

Материалы и методы

Обследованы 588 пациентов (277 мужчин и 311 женщин), включенных в Общероссийский регистр больных ПсА в период между апрелем 2017 и июнем 2020 г.

и имевших исходные данные о наличии или отсутствии Пс ногтей. Материал был собран в 26 ревматологических центрах Российской Федерации. Диагноз ПсА соответствовал критериям CASPAR. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Их средний возраст составил $48,6 \pm 0,5$ года, длительность ПсА — $7,0 \pm 0,3$ года. Больные прошли стандартное ревматологическое обследование. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, позвоночные индексы. Активность периферического артрита оценивали по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis). Значения DAPSA >28 соответствовали высокой активности, $28 > \text{DAPSA} \geq 15$ — умеренной активности, $14 > \text{DAPSA} \geq 5$ — низкой активности, $4 > \text{DAPSA} \geq 0$ — ремиссии. Активность спондилита оценивали по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Значения BASDAI ≥ 4 считали признаком высокой активности спондилита. ASDAS-CPB $\geq 3,5$ соответствовал очень высокой активности спондилита, $3,5 > \text{ASDAS-CPB} \geq 2,1$ — высокой активности, $2,1 > \text{ASDAS-CPB} \geq 1,3$ — умеренной активности, ASDAS-CPB $< 1,3$ — низкой активности.

Выраженность энтезита оценивалась по индексу LEI (Leeds Enthesitis Index).

Определяли наличие у пациента острого или хронического дактилита, оценивали число пальцев с острым дактилитом. Оценивали площадь поражения кожи Пс — BSA (Body Surface Area). При BSA $< 3\%$ Пс считали ограниченным, при $3\% \leq \text{BSA} < 10\%$ — умеренно выраженным, при BSA $\geq 10\%$ — распространенным. При BSA $\geq 3\%$ рассчитывали PASI (Psoriasis Area Severity Index). Индекс PASI до 10 баллов соответствует легкой степени Пс, PASI ≥ 11 баллов — средне-тяжелой и тяжелой степени.

Для оценки эффективности терапии использовали критерии минимальной активности болезни (МАБ): ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA $\leq 3\%$, оценка боли пациентом (ОБП) ≤ 15 мм, оценка активности заболевания пациентом (ОЗП) ≤ 20 мм, оценка по Опроснику оценки состояния здоровья (HAQ, Health Assessment Questionnaire) $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1 . МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев.

ОБП, ОЗП и оценка активности заболевания врачом (ОЗВ) проводилась с использованием 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Наличие и выраженность функциональных нарушений оценивали с помощью оценки по HAQ.

Пациенты были разделены на две группы: в первой наблюдалось псориатическое поражение ногтей, во второй оно отсутствовало. В настоящей работе проанализированы исходные демографические и клинические характеристики двух групп больных, а также частота достижения МАБ в обеих группах за период наблюдения. Проводился сравнительный анализ терапии, которую больные двух групп получали в реальной клинической практике. Длительность наблюдения составила в среднем $3,2 \pm 1,6$ года.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для оценки связи между параметрами применялся корреляционный анализ по Спирмену. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с данными регистра Пс ногтей был выявлен у 312 (53,1%) пациентов (табл. 1). Возраст больных 1-й группы составил в среднем $45,7 \pm 11,9$ года, больных 2-й группы — $48,8 \pm 13,2$ года ($p > 0,05$). Длительность ПсА в 1-й и 2-й группах существенно не различалась и составляла в среднем $7,1 \pm 6,6$ и $7,0 \pm 6,2$ года соответственно ($p > 0,05$). Среди пациентов с поражением ногтей было статистически значимо больше мужчин, курящих и лиц со стойкой утратой трудоспособности, чем во второй группе: соответственно 162 (51,9%) и 115 (41,7%) ($p = 0,013$), 59 (18,9%) и 24 (8,7%) ($p < 0,01$), 116 (37,2%) и 73 (26,4%) ($p < 0,01$).

Исходно у больных с Пс ногтей был выявлен более тяжелый периферический артрит, большие значения ЧБС, ЧПС, более высокая активность артрита по индексу DAPSA, чем в группе больных без поражения ногтей. Ме ЧБС составила 8 [4–15] и 5 [2–12] ($p = 0,002$), Ме ЧПС — 5 [1–9] и 2 [0–7] ($p = 0,003$), Ме DAPSA — 25 [15–39] и 20 [12–33] ($p = 0,001$) соответственно. На момент включения в регистр в первой группе статистически значимо чаще, чем во второй, выявлялась высокая активность по DAPSA — соответственно у 131 (42,5%) и 89 (32,1%) больных ($p = 0,010$), статистически значимо реже — низкая активность или ремиссия — соответственно у 62 (20,1%) и 80 (28,9%) больных ($p = 0,014$) и у 2 (0,06%) и 14 (5,1%) больных ($p = 0,001$) (рис. 1).

О тяжелом периферическом артрите у пациентов с Пс ногтей свидетельствует большая частота выявления у них эрозивного артрита стоп. Эрозии на рентгенограммах стоп были обнаружены у 104 (45,0%) пациентов первой и у 68 (31,2%) больных второй группы ($p = 0,003$). Статистически значимых различий по частоте эрозивного артрита кистей между группами не выявлено ($p = 0,224$).

Среди пациентов с поражением ногтей статистически значимо чаще наблюдались дактилит и энтезит пяточной области, чем у больных второй группы. Дактилит обнаружен у 76 (24,4%) и 46 (16,7%) больных ($p = 0,022$), пяточный энтезит — у 53 (17,0%) и 28 (10,1%) больных ($p = 0,016$) соответственно.

У пациентов первой группы статистически значимо чаще было диагностировано аксиальное поражение, что также свидетельствует о более тяжелом течении ПсА. Псориатический спондилит в первой группе выявлен у 109 (35,0%), во второй — у 73 (26,4%) больных ($p = 0,025$). У больных с Пс ногтей отмечалась более высокая активность спондилита по индексу ASDAS-CPБ, чем при отсутствии поражения ногтей: Ме ASDAS-CPБ составила 3,1 [2,2–4,0] и 2,8 [1,8–3,5] соответственно ($p = 0,004$). Очень высокая активность по ASDAS-CPБ в первой группе наблюдалась у 40,2%, во второй — у 26,0% больных ($p = 0,016$); низкая активность — у 8,3% и 18,9% больных соответственно ($p = 0,013$) (рис. 1). Статистически значимых различий по значению индекса BASDAI между первой и второй группами не выявлено; Ме BASDAI составила 1,75 [0–5,1] и 1,6 [0–4,7] соответственно ($p > 0,05$).

В первой группе отмечался более тяжелый Пс кожи, чем во второй. Умеренно выраженный и распространенный Пс кожи по индексу BSA в первой группе встречался статистически значимо чаще, чем во второй (у 39,9% и 26,1%, у 14,8 и 1,1% больных соответственно; $p < 0,01$ для обоих сравнений). В то же время ограниченная площадь Пс во второй группе выявлялась статистически значимо чаще, чем в первой — в 72,8% и 45,3% случаев соответственно ($p < 0,01$) (рис. 1). Медиана индекса PASI в 1-й и 2-й группах составила 6 [2–14] и 3 [1–6] соответственно ($p < 0,01$).

Пациенты 1-й группы в целом давали своему заболеванию худшую оценку, чем больные 2-й группы: медиана ОЗП составила соответственно 50 [40–70] мм и 50 [30–65] мм по ВАШ ($p = 0,044$).

У больных с Пс ногтей на всех пяти визитах (интервал между визитами — 7–9 мес.) статистически значимо реже наблюдалась МАБ, чем при отсутствии изменений ногтей. Так, в группах с поражением и без поражения ногтей исходно (визит 1) МАБ была только у 3% и 9% пациентов ($p = 0,006$). В дальнейшем на фоне терапии число больных с МАБ росло, но оставалось статистически значимо меньшим среди пациентов с Пс ногтей: на визите 2 — у 12% и 27% ($p < 0,001$), на визите 3 — у 14% и 28% ($p = 0,011$), на визите 4 — у 17% и 38% ($p < 0,001$), на визите 5 — у 27% и 52% ($p = 0,004$) больных соответственно (рис. 2).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	С псoriasisом ногтей ($n=312$; 53,1%)	Без псoriasisа ногтей ($n=276$; 46,9%)	p
Возраст (годы), $M \pm \sigma$	$45,7 \pm 11,9$	$48,8 \pm 13,2$	$> 0,05$
Мужской пол, n (%)	162 (51,9)	115 (41,7)	0,013
Число курящих, n (%)	59 (18,9)	24 (8,7)	$< 0,01$
Длительность ПсА (годы), $M \pm \sigma$	$7,1 \pm 6,6$	$7,0 \pm 6,2$	$> 0,05$
Инвалидность, n (%)	116 (37,2)	73 (26,4)	$< 0,01$
ЧБС (из 68), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 15]	5 [2; 12]	0,002
ЧПС (из 66), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [1; 9]	2 [0; 7]	0,003
DAPSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25 [15; 39]	20 [12; 33]	0,001
Больные с эрозивным артритом стоп, n (%)	104 (45,0)	68 (31,2)	0,224
Энтезит (пяточный), n (%)	53 (17,0)	28 (10,1)	0,016
Дактилит, n (%)	76 (24,4)	46 (16,7)	0,022
Спондилит, n (%)	109 (35,0)	73 (26,4)	0,025
ASDAS-CPБ, $M \pm \sigma$	$3,1 \pm 1,2$	$2,7 \pm 1,2$	0,004
PASI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [2; 14]	3 [1; 6]	$< 0,01$
ОЗП, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [40; 70]	50 [30; 65]	0,044

Примечание: ПсА — псориатический артрит; ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; DAPSA — Disease Activity in Psoriatic Arthritis; ASDAS-CPБ — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; PASI — Psoriasis Area Severity Index; ОЗП — оценка активности заболевания пациентом

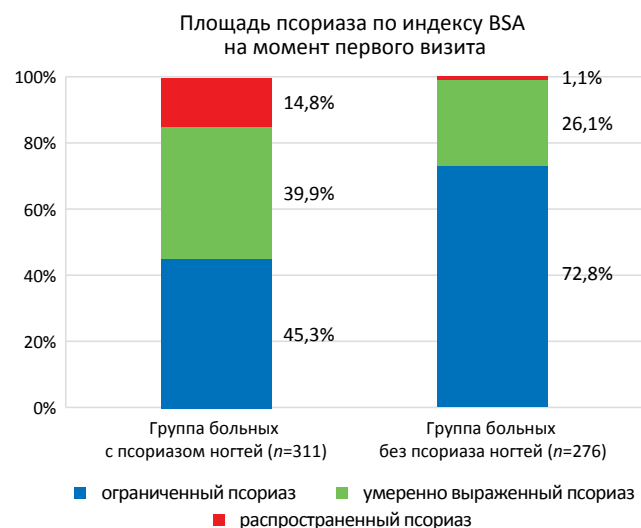
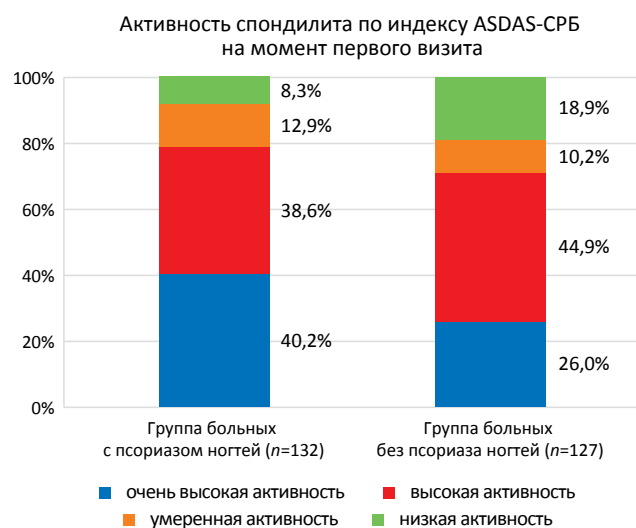
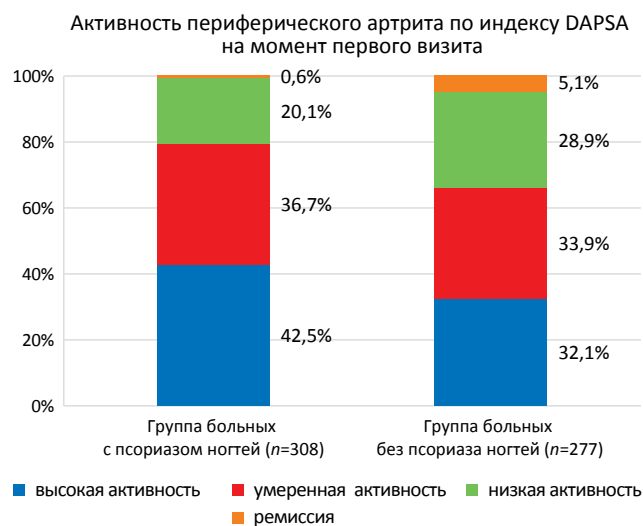


Рис. 1. Активность заболевания по данным суммарных индексов

С целью более корректной интерпретации данных по достижению МАБ мы провели анализ лечения, которое пациенты двух групп получают в реальной клинической практике. Статистически значимых различий меж-



Рис. 2. Изменение числа больных с минимальной активностью болезни за время наблюдения

ду группами по терапии не выявлено, за исключением применения таргетного синтетического (тс) базисного противовоспалительного препарата (БПВП) тофацитиниба, который в первой группе использовался чаще, чем во второй — в 7,4% и 0,7% случаев соответственно ($p < 0,01$). Поскольку тофацитиниб в целом применялся редко, его назначение не повлияло на результаты сравнительной оценки терапии двух групп пациентов. Анализ терапии продемонстрировал, что в группах с поражением и без поражения ногтей БПВП используют соответственно 244 (78,2%) и 221 (80,1%) пациент ($p > 0,05$), в основном метотрексат (МТ) — 66,0% и 64,1% больных соответственно ($p > 0,05$). При этом соответственно 49,0% и 53,7% больных получают МТ перорально, 38,3% и 31,1% — подкожно, 12,7% и 15,2% — внутримышечно ($p > 0,05$). В 1-й и 2-й группах ГИБП были назначены 69 (22,1%) и 78 (28,3%) больным ($p > 0,05$), в том числе ингибиторы ФНО- α — 67% и 63%, ИЛ — 33% и 37% пациентов соответственно ($p > 0,05$ для обоих сравнений). Терапия устекинумабом (ингибитор ИЛ-12/ИЛ-23) проводилась 17 (5,4%) и 18 (6,5%) пациентам, терапия СЕК (ингибитор ИЛ-17А) — 4 (1,3%) и 10 (3,6%) пациентам соответственно ($p > 0,05$).

Обсуждение

Несмотря на то, что Пс ногтей — частый клинический симптом ПсА, имеются только единичные работы, анализирующие поражение ногтей у больных ПсА в реальной клинической практике [14].

В российской когорте больных ПсА поражение ногтей до настоящего времени изучено не было. Среди пациентов Общероссийского регистра больных ПсА нами была выявлена высокая распространенность Пс ногтей, который встречался более чем у половины (53%) пациентов, что согласуется с данными литературы [2].

Согласно результатам настоящего исследования и данным американского регистра CORRONA [14], имеется ассоциация поражения ногтей с мужским полом. По данным обоих регистров, Пс ногтей ассоциируется с большей выраженностью всех основных клинических проявлений ПсА, включая периферический артрит, дактилит, энтезит, спондилит и поражение кожи. Более тяжелое течение ПсА у этой категории больных чаще приводит к ограничению и потере трудоспособности. Не случайно пациенты с Пс

ногтей дали своему заболеванию в целом худшую оценку, чем больные без поражения ногтей.

У пациентов, имеющих Пс ногтей, была выявлена более высокая активность периферического артрита по индексу DAPSA, большие значения ЧБС и ЧПС, чаще наблюдался эрозивный артрит. В настоящем исследовании обнаружена ассоциация Пс ногтей с рентгенологической деструкцией суставов стоп, в то время как, по данным работы английских авторов [12], поражение ногтей имело тесную взаимосвязь с эрозивным артритом дистальных межфаланговых суставов (ДМФС) кистей. Ассоциация поражения ногтей с более тяжелым эрозивным артритом имеет большое значение с точки зрения выбора терапии. В субанализе исследования FUTURE 5 [16] при использовании СЕК была продемонстрирована возможность одновременного уменьшения тяжести Пс ногтей и торможения рентгенологического прогрессирования.

В российской и американской когортах больных ПсА у пациентов с поражением ногтей обнаружена высокая частота развития дактилита и энтезита, по нашим данным — энтезита пяточной области, имеющего наибольшее клиническое значение из-за выраженного ограничения функции конечности. В своей работе P.J. Mease и соавт. [14] подчеркивают, что большая частота и выраженность энтезита у больных с Пс ногтей закономерна, поскольку отражает патофизиологическую и анатомическую взаимосвязь поражения ногтя и развития энтезита у больных ПсА, особенно на ранних стадиях заболевания.

В настоящее время благодаря широкому применению методов инструментальной диагностики у пациентов с Пс задолго до развития периферического артрита выявлено субклиническое поражение «синовио-энтезиальных» тканей [17]. Недавно было сформулировано понятие субклинической фазы заболевания, при которой явные проявления ПсА пока отсутствуют [5]. На материале современного проспективного когортного исследования 114 пациентов с Пс без клинических признаков поражения костно-суставного аппарата было показано, что структурно-энтезиальные повреждения, выявляемые при компьютерной томографии, ассоциируются с повышением риска развития ПсА [18]. В свою очередь псориазная дистрофия ногтей, которая рассматривается как своеобразная форма энтезита [5], считается одним из предикторов развития ПсА у больных с Пс [3]. Ухудшение течения Пс ногтей у больных Пс часто предшествует развитию артрита ДМФС кистей, что может быть обусловлено анатомической близостью ногтевого матрикса и сухожилия разгибателя пальца [19].

Примечательно, что Пс ногтей как особая форма энтезита является предиктором развития не только периферического артрита, но и аксиального поражения при ПсА [13]. Не случайно, по данным регистра CORRONA, у пациентов, имевших аксиальное поражение, был более тяжелый Пс ногтей [20]. Согласно данным Общероссийского регистра больных ПсА, пациентам с Пс ногтей чаще, чем в группе больных без поражения ногтей, был установлен диагноз псориазная спондилит — у этих больных наблюдалась более высокая активность спондилита по индексу ASDAS.

Пациенты с Пс ногтей на протяжении всего периода наблюдения (при сравнении данных каждого визита) реже достигали МАБ, чем пациенты, не имевшие поражения ногтей. На вероятность достижения МАБ, помимо тяжести самого заболевания, могут оказывать влияние длительность

ПсА [21] и проводимая терапия. В нашей когорте больных различий по длительности заболевания между группами выявлено не было. При анализе лечения показано, что пациентам обеих групп проводилась равноценная терапия БПВП и ГИБП. Таким образом, можно сделать вывод, что, согласно данным Общероссийского регистра больных ПсА, заболевание у больных ПсА с поражением ногтей протекает тяжелее и требует применения более «агрессивной» терапии. О необходимости более интенсивного лечения пациентов с Пс ногтей свидетельствуют и данные современного обзора 2020 г. [22]. Авторы подчеркивают, что применение ГИБП (ингибиторов ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-12/ИЛ-23, ИЛ-23), а также тсБПВП (апемиласта, тофацитиниба) позволило более эффективно контролировать клинические проявления Пс ногтей по сравнению с традиционной терапией, в том числе по сравнению с БПВП.

Согласно последнему пересмотру рекомендаций EULAR 2019 г. [23], поражение ногтей было включено в разряд факторов плохого прогноза, в связи с чем пациентам с Пс ногтей рекомендуется раннее назначение БПВП, даже в случае моно-олигоартрита. При недостаточном эффекте БПВП показано лечение ГИБП, а при невозможности их применения — использование тофацитиниба. Нам представляется, что больным ПсА, наблюдающимся в рамках Общероссийского регистра больных ПсА и имеющим Пс ногтей, следует шире назначать ГИБП и тсБПВП; эту терапию необходимо начинать на более ранних стадиях заболевания.

Наше исследование имеет определенные ограничения. Наличие Пс ногтей устанавливалось ревматологом, что могло стать причиной недостаточно точной диагностики. Кроме того, не указывались форма и тяжесть поражения ногтей согласно индексам NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) и PNSS (Psoriasis Nail Severity Score) [24]. Следует отметить, что клинические проявления Пс ногтей разнообразны и зависят от локализации воспалительного процесса. При поражении ногтевого матрикса образуются точечные вдавления (симптом «наперстка», который чаще всего наблюдается у больных ПсА). Поражение ногтевого ложа приводит к появлению подногтевых геморрагий (симптом «масляного пятна», симптом «заноzy»), подногтевого гиперкератоза и к онихолизису. При тяжелом и далеко зашедшем Пс ногтей может сформироваться онихогрифоз, при котором изуродованные гипертрофированные пластинки врастают в кожу [24]. В дальнейших исследованиях будет интересно оценить различные фенотипы поражения ногтей при ПсА.

Заключение

Полученные в реальной клинической практике данные свидетельствуют об ассоциации Пс ногтей с большей выраженностью всех клинических проявлений ПсА, включая периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит и псориаз кожи, а также о большей частоте развития эрозивного артрита у этой категории больных. Пс ногтей ассоциируется с худшим ответом на терапию и с нарушением трудоспособности пациентов. Результаты нашего исследования, как и данные других авторов, подтверждают необходимость прицельной диагностики Пс ногтей и оптимизации методов лечения, в том числе таргетной терапии, что позволит улучшить течение и прогноз ПсА в целом. В дальнейшем требуется провести более детальный

анализ фармакотерапии, а также клиническое и молекулярно-генетическое фенотипирование данной категории пациентов [25]. Раннее внедрение активного лечения позволит воздействовать на все терапевтические мишени при ПсА: энтезисы, синовию, кожу и ногти.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения темы № AAAA-A19-119021190147-6 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им.

В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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.

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде постерного доклада на Конгрессе EULAR (2.06.2021).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14-ii17. doi: 10.1136/ard.2004.032482
- Pittam B, Gupta S, Harrison NL, Robertson S, Hughes DM, Zhao SS. Prevalence of extra-articular manifestations in psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2199-2206. doi: 10.1093/rheumatology/keaa062
- Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: Focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):153-166. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0
- Ventura A, Mazzeo M, Gaziano R, Galluzzo M, Bianchi L, Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2527-2535. doi: 10.2147/DDDT.S136986
- Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лила АМ, Кубанов АА. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):250-254. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):250-254 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лила АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;55(4):400-406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;55(4):400-406 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
- Nash P, Mease P, Kirkham B, Balsa A, Singhal A, Quebe-Fehling E, et al. FRI0457 Secukinumab provides significant and sustained improvement in nail psoriasis and signs and symptoms of psoriatic arthritis in patients with nail phenotype: 52-week results from the phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):921-922. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.2531
- Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakhrazadeh S, Wasfi Y, Wang Y, et al. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):398-407. doi: 10.1111/bjd.12632
- Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakhrazadeh S, Wasfi Y, Wang Y, et al. Efficacy of Guselkumab compared with Adalimumab and Placebo for psoriasis in specific body regions. A secondary analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*. 2018;154(6):676-683. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.0793
- Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Mrowietz U, Jazayeri S, Augustin M, et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):954-966. doi: 10.1111/bjd.17351
- Antony AS, Allard A, Rambojun A, Lovell CR, Shaddick G, Robinson G, et al. Psoriatic nail dystrophy is associated with erosive disease in the distal interphalangeal joints in psoriatic arthritis: A retrospective cohort study. *J Rheumatol*. 2019;46(9):1097-1102. doi: 10.3899/jrheum.180796
- Chandran V, Tulusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(4):809-815. doi: 10.3899/jrheum.091059
- Mease PJ, Liu M, Rebello S, McLean RR, Dube B, Glynn M, et al. Association of nail psoriasis with disease activity measures and impact in psoriatic arthritis: Data from the CORONA psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *J Rheumatol*. 2021;48(4):520-526. doi: 10.3899/jrheum.190923
- Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Nail psoriasis, the unknown burden of disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1690-1695. doi: 10.1111/jdv.12368
- Nash P, Mease P, Kirkham B, Balsa A, Singhal A, Quebe-Fehling E, et al. Secukinumab provides improvement in nail psoriasis and inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis patients with nail phenotype: 52-week results from a phase III study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-provides-improvement-in-nail-psoriasis-and-inhibition-of-radiographic-progression-in-psoriatic-arthritis-patients-with-nail-phenotype-52-week-results-from-a-phase-iii-study>. (Accessed: 2nd July 2021).
- Siegel EL, Orbai AM, Ritchlin CT. Targeting extra-articular manifestations in PsA: A closer look at enthesitis and dactylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:111-117. doi: 10.1097/BOR.0000000000000155
- Simon D, Tascilar K, Kleyer A, Bayat S, Kampylafka E, Sokolova M, et al. Structural enthesal lesions in patients with psoriasis are associated with an increased risk of progression to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb 26. doi: 10.1002/art.41239
- McGonagle D. Enthesitis: An autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(Suppl 1):9-13. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03363.x

20. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: Analysis from the CORRONA psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry *J Rheumatol*. 2018;45:1389-1396. doi: 10.3899/jrheum.171094
21. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1045-1050. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858
22. Rigopoulos D, Stathopoulou A, Gregoriou S. Small molecules and biologics in the treatment of nail psoriasis. *Skin Appendage Disord*. 2020;6:134-141 doi: 10.1159/000507298
23. 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;79:700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
24. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. *Reumatologia*. 2017;55(3):131-135. doi: 10.5114/reum.2017.68912
25. Jadon DR, Stober C, Pennington SR, FitzGerald O. Applying precision medicine to unmet clinical needs in psoriatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):609-627. doi: 10.1038/s41584-020-00507-9

Губарь Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>
 Коротаяева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
 Корсакова Ю.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>
 Логинова Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>
 Василенко Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2153-5429>
 Василенко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-2576>
 Патрикеева И.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0530-0080>
 Кузнецова Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4972-7716>
 Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Первый опыт применения упадацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты многоцентрового проекта «РАКУРС»)

В.Н. Амирджанова¹, А.Е. Каратеев¹, Е.Ю. Погожева¹, А.А. Баранов², В.И. Мазуров³, Р.Р. Самигуллина³, О.Н. Аношенкова⁴, Н.А. Лапкина², Т.Ю. Гринева⁵, Е.Л. Насонов^{1,6}, А.М. Лиля^{1,7}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
⁴Медицинский центр «Максимум здоровья» 634021, Российская Федерация, Томск, просп. Фрунзе, 172/3
⁵БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница» 160002, Российская Федерация, Вологда, ул. Лечебная, 17
⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Упадацитиниб (УПА) — ингибитор JAK — является новой терапевтической опцией, позволяющей пациентам с недостаточным эффектом терапии базисными противовоспалительными (БПВП) или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) достичь целей терапии ревматоидного артрита (РА). Несмотря на наличие убедительных данных международных рандомизированных клинических исследований, имеется недостаточно информации об эффективности и профиле безопасности УПА, качестве жизни больных, получающих препарат, в реальной клинической практике.

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости препарата УПА в дозе 15 мг/сут. у пациентов с ревматоидным артритом с умеренной и высокой активностью заболевания и оценка их качества жизни в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включен 41 больной с РА с недостаточным эффектом предшествующей терапии БПВП или ГИБП, сохраняющейся умеренной или высокой активностью заболевания, которым инициирована терапия УПА в 7 ревматологических центрах Российской Федерации. Для оценки активности заболевания использовались стандартные индексы: DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, SDAI, CDAI.

Функциональная способность оценивалась по опроснику HAQ, качество жизни — по опроснику EQ-5D, активность заболевания по мнению пациента — по индексу RAPID-3. Для выявления состояний депрессии, тревоги и эмоционального расстройства применялась шкала HADS.

Результаты. В течение первой недели приема препарата отмечалось выраженное снижение боли с 60 до 30 мм по визуальной аналоговой шкале, которое продолжалось к третьему месяцу терапии. Отмечалось статистически значимое уменьшение утренней скованности, числа болезненных и припухших суставов, оценки состояния здоровья врачом и пациентом, скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка ($p \leq 0,001$). Уменьшение активности заболевания отмечалось и по динамике индексов активности DAS28, SDAI, CDAI ($p < 0,001$). Целей терапии (ремиссии или низкой активности заболевания) к 3-му месяцу терапии по комбинированным индексам активности DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ достигли 44,8 и 63,4% пациентов соответственно, по индексу SDAI — 56,7%, по индексу CDAI — 25,9%. Выраженное улучшение функции суставов (70%-е улучшение) отметили 33,3% пациентов, популяционные показатели функционального состояния (HAQ $\leq 0,5$) имели 15,8% больных. Разница индекса HAQ к 3-му месяцу терапии по сравнению с показателем до лечения составила —0,60 балла. Качество жизни, оцененное пациентами по опроснику EQ-5D, улучшилось у 98,5% больных, причем 70%-е улучшение было отмечено более чем у трети из них (у 41,7%). Переносимость препарата была хорошей, нежелательных реакций к 3-му месяцу терапии зарегистрировано не было, все пациенты продолжили лечение.

Выводы. Первые результаты применения УПА у больных РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии БПВП или ГИБП в реальной клинической практике свидетельствуют о его эффективности и безопасности, улучшении функционального состояния и качества жизни больных к 12-й неделе исследований.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, упадацитиниб, эффективность, качество жизни

Для цитирования: Амирджанова ВН, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Баранов АА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, Аношенкова ОН, Лапкина НА, Гринева ТЮ, Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Первый опыт применения упадацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты многоцентрового проекта «РАКУРС»). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):571–577.

THE FIRST EXPERIENCE OF USING UPADACITINIB IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE (RESULTS OF THE MULTICENTER PROJECT “RACURS”)

Vera N. Amirjanova¹, Andrey E. Karateev¹, Elena Y. Pogozheva¹, Andrey A. Baranov², Vadim I. Mazurov³, Ruzana R. Samigullina³, Olga N. Anoshenkova⁴, Natalia A. Lapkina², Tatiana Yu. Grineva⁵, Evgeny L. Nasonov^{1,6}, Alexander M. Lila^{1,7}

Upadacitinib (UPA), a JAK inhibitor, is a new therapeutic option that allows patients with insufficient response to therapy with basic anti-inflammatory drugs (DMARDs) or genetically engineered biological drugs (GEBDs) to achieve the goals of therapy for rheumatoid arthritis (RA). Despite the availability of convincing data from international randomized clinical trials, there is insufficient information about the efficacy and safety profile of UPA, the quality of life of patients receiving the drug in real clinical practice.

Aim of the study — to assess the efficacy and tolerability of the UPA drug at a dose of 15 mg/day in patients with rheumatoid arthritis with moderate and high disease activity and to assess their quality of life in real clinical practice.

Materials and methods. The study included 41 patients with RA with insufficient effect of previous therapy with DMARDs or GEBDs, persisting moderate or high disease activity, who were initiated with UPA therapy in 7 rheumatological centers of the Russian Federation. To assess the activity of the disease, standard indices were used: DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI, CDAI. Functional ability was assessed according to the HAQ questionnaire, quality of life — according to the EQ-5D questionnaire, the activity of the disease according to the patient's opinion —

125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

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

²Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

⁴Medical Center «Maksimum zdorovya» 634021, Russian Federation, Tomsk, Frunze avenue, 172/3

⁵Vologda Regional Clinical Hospital 160002, Russian Federation, Vologda, Lechebnaya str., 17

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

⁷Russian 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:

Амирджанова Вера Николаевна,
amirver@yandex.ru

Contacts:

Vera Amirjanova,
amirver@yandex.ru

Поступила 22.08.2021

Принята 31.08.2021

according to the RAPID-3 index. The HADS scale was used to identify the states of depression, anxiety and emotional disorder.

Results. During the first week of taking the drug, there was a marked decrease in pain from 60 to 30 mm on a visual analogue scale, which lasted until the third month of therapy. There was a statistically significant decrease in morning stiffness, the number of painful and swollen joints, health assessments by the doctor and patient, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein ($p \leq 0.001$). A decrease in disease activity was also noted according to the dynamics of the activity indices DAS28, SDAI, CDAI ($p < 0.001$). The goals of therapy (remission or low disease activity) by the 3rd month of therapy according to the combined indices of activity DAS28-ESR and DAS28-CRP reached 44.8 and 63.4% of patients, respectively, according to the SDAI index – 56.7%, according to the CDAI index – 25.9%. A pronounced improvement in joint function (70% improvement according to the criteria of the American College of Rheumatology) was noted by 33.3% of patients, population indicators of functional state (HAQ ≤ 0.5) had 15.8% of patients. The difference in the HAQ index by the 3rd month of therapy compared to the indicator before treatment was –0.60 points. The quality of life, assessed by patients using the EQ-5D questionnaire, improved in 98.5% of patients, with a 70% improvement noted in more than a third of them (41.7%). The drug was well tolerated, no adverse reactions were registered by the 3rd month of therapy, all patients continued treatment.

Conclusions. The first results of the use of UPA in RA patients with insufficient efficacy of previous therapy with DMARDs or GEBDs in real clinical practice indicate its efficacy and safety, an improvement in the functional state and quality of life of patients by the 12th week of the study.

Key words: rheumatoid arthritis, upadacitinib, efficacy, quality of life

For citation: Amirjanova VN, Karateev AE, Pogozheva EY, Baranov AA, Mazurov VI, Samigullina RR, Anoshenkova ON, Lapkina NA, Grineva TYu, Nasonov EL, Lila AM. The first experience of using upadacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis in real clinical practice (results of the multicenter project “RACURS”).

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2021;59(5):571–577 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-571-577

Ревматоидный артрит (РА) относится к иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям неизвестной этиологии с развитием хронического эрозивного артрита и системным поражением внутренних органов, приводящим к ранней инвалидности, сокращению продолжительности и качества жизни (КЖ) пациентов [1]. Неотъемлемой частью стратегии «Лечение до достижения цели» в ведении пациентов с РА является достижение ремиссии или по крайней мере низкой активности заболевания [2]. Тем не менее у пациентов с РА, находящихся на терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), ремиссия достигается лишь в 20–40% случаев, а следовательно, у большей части пациентов не наблюдается оптимальных исходов заболевания [3].

Расширение знаний о механизмах патогенеза РА стимулировало разработку широкого спектра новых синтетических таргетных базисных противовоспалительных препаратов [4, 5]. В этом ряду особое место занимают ингибиторы янус-киназ (ЯК, Janus kinase) [6, 7], внедрение которых в клиническую практику существенно расширило возможности фармакотерапии РА. Наряду с тофацитинибом [8, 9] и барицитинибом [10, 11] в 2019 г. в Российской Федерации для лечения РА был зарегистрирован новый селективный ингибитор ЯК 1-го типа – упадацитиниб (регистрационное удостоверение ЛП-005946 от 29.11.2019) [12, 13].

Его применение предоставило новые возможности для лучшего достижения целей терапии РА у пациентов с недостаточной эффективностью или непереносимостью БПВП и ГИБП. Упадацитиниб, в отличие от ГИБП, предназначен для приема внутрь

и не вызывает образования антител, способных нейтрализовать активность белковых молекул и тем самым снизить эффективность лечения, а в перспективе может способствовать изменению парадигмы фармакотерапии этого заболевания.

По результатам клинической программы III фазы SELECT [14–20] УПА продемонстрировал высокий уровень эффективности как в комбинированной терапии с метотрексатом (МТ), так и в монотерапии у пациентов с РА независимо от клинических характеристик пациентов и предшествующей терапии. Профиль безопасности препарата при РА был изучен на основании обширной программы клинических исследований и в целом был сопоставим с профилем безопасности адалимумаба (АДА), но по сравнению с комбинированной терапией АДА+МТ для УПА выявлен улучшенный профиль «польза – риск». На основании этих данных можно предполагать, что УПА является новой терапевтической опцией, позволяющей большему числу пациентов достичь целей терапии РА. Несмотря на наличие убедительных данных международных клинических исследований программы SELECT, имеется недостаточно информации об эффективности и профиле безопасности УПА, а также о КЖ больных, получающих препарат, в реальной клинической практике. В связи с этим ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Ассоциацией ревматологов России был инициирован проект «Расширенный мультицентровой анализ данных эффективности и безопасности терапии УПА при РА в российской популяции» (РАКУРС).

Цель проекта «РАКУРС» – оценка эффективности и переносимости упадацитиниба в дозе 15 мг/сут. у пациентов с ревматоидным артритом с умеренной и высокой

активностью заболевания и оценка их качества жизни в реальной клинической практике.

Материал и методы

В российский проект «РАКУРС» были включены первые пациенты ($n=41$) с РА, которым инициирована терапия УПА в 7 ревматологических центрах Российской Федерации (Московская область, Санкт-Петербург, Ярославль, Смоленск, Курск, Вологда, Томск). Набор пациентов продолжается в настоящее время.

Критериями включения пациентов в проект являлись: возраст более 18 лет; подтвержденный диагноз РА согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2010; умеренная или высокая активность РА по индексу DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints); непереносимость либо неэффективность предшествующей терапии МТ, другими БПВП или ГИБП в течение не менее 6 месяцев; согласие пациента на участие в исследовании (подписанное информированное согласие). Критериями исключения пациентов были: планирование беременности и периода грудного вскармливания; наличие активной тяжелой инфекции, включая локализованные инфекции; наличие противопоказаний для инициации терапии УПА.

Терапия УПА назначалась в соответствии с показаниями, утвержденными в инструкции по медицинскому применению препарата, решением лечащего врача и комиссии по применению ГИБП.

В ходе наблюдения проводился сбор данных анамнеза, данных о предшествующей терапии и сопутствующих заболеваниях. При инициации терапии учитывались сведения об отсутствии туберкулеза, проводилось ПЦР-тестирование на COVID-19 (не более чем через 5 дней от инициации терапии). Отмечалась терапия БПВП, глюкокортикоидами (ГК), ГИБП, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Проводился полный клинический осмотр пациента с оценкой длительности утренней скованности в минутах и ее интенсивности по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), подсчитывалось число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), проводилась оценка общего состояния здоровья врачом (ОСЗВ) и пациентом (ОСЗП), оценивался уровень боли и утомляемости по ВАШ, определялись показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ; по Вестергрену), С-реактивного белка (СРБ; мг/л и мг/дл). Проводились общий клинический, биохимический и иммунологический анализы крови, анализ мочи. При инициации терапии проводились рентгенография грудной клетки (или компьютерная томография) и электрокардиография. В течение первого месяца терапии пациенты заполняли дневник с ежедневной оценкой боли, общего состояния здоровья, скованности, усталости по ВАШ, оценивали необходимость дополнительного приема НПВП.

Для оценки активности заболевания использовались стандартные индексы DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, SDAI (Simplified Disease Activity Index, упрощенный индекс активности болезни), CDAI (Clinical Disease Activity Index, клинический индекс активности болезни). Функциональная способность оценивалась по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire, опросник оценки

здоровья), КЖ — по опроснику EQ-5D, активность заболевания по мнению пациента — по индексу RAPID-3.

Для выявления состояний депрессии, тревоги и эмоционального расстройства применялась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [21, 22]. Проводился отдельный подсчет баллов по вопросам, оценивающим уровень депрессии, и по вопросам оценки степени тревоги. Для интерпретации результатов использовался суммарный показатель по каждой шкале. Нормальным значением считался результат от 0 до 7 баллов, субклинически выраженная тревога/депрессия определялась при значениях от 8 до 10 баллов, при результате от 11 баллов и выше выявлялись клинически выраженные симптомы депрессии или тревоги.

Оценка эффективности терапии проводилась по динамике индексов активности заболевания у 30 больных через 3 месяца применения УПА. 11 пациентов не закончили исследование к 12-й неделе терапии и не были включены в оценку ее эффективности на этом этапе исследования.

Подсчитывался процент больных, достигших ремиссии или низкой активности заболевания, по индексам DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ: <2,6 балла — ремиссия; ≤3,2 балла — низкая активность заболевания; >3,2 и ≤5,1 балла — умеренная активность заболевания; >5,1 балла — высокая активность заболевания. Оценка по индексу SDAI ≤3,3 балла соответствовала ремиссии; ≤11 баллов — низкой активности заболевания; >11 и ≤26 баллов — умеренной активности заболевания; >26 баллов — высокой активности заболевания. Оценка по индексу CDAI ≤2,8 балла соответствовала ремиссии; ≤10 баллов — низкой активности заболевания; >10 и ≤22 баллов — умеренной активности заболевания; >22 баллов — высокой активности заболевания.

Минимальными клинически значимыми изменениями функционального состояния больных по индексу HAQ считались изменения более –0,22 балла. Рассчитывался процент больных с популяционным значением HAQ ≤0,5 балла.

Заполнение индивидуальных электронных регистрационных карт пациентов (РЕГИСТРА) проводилось с использованием функционала Медицинской Online-платформы ROSMED.INFO. Значения индексов активности (DAS28, CDAI, SDAI) подсчитывалось системой автоматически.

Статистические методы

Статистическая обработка материала выполнена с использованием приложения Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США) с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов (91%) были женского пола, с длительностью заболевания $11,5 \pm 8,2$ года и II и III рентгенологическими стадиями. У 27% больных были выявлены внесуставные проявления заболевания в виде системного остеопороза, ревматоидных узелков, полинейропатии. В 36% случаев имелись генерализованная слабость, субфебрилитет, потеря веса на 5 кг за последние

6 месяцев. Возраст пациентов при инициации терапии составил 53,1 года (от 25 до 74 лет), индекс массы тела – 26,55 (от 18 до 33). Большинство больных были серопозитивными по ревматоидному фактору (96,6%) и антителам к циклическому цитрулиновому пептиду (АЦЦП) (75,9%).

Практически все пациенты (86,2%) имели коморбидную патологию: преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (21 случай), артериальная гипертензия (17 случаев), заболевания печени и желчного пузыря (13 случаев), сахарный диабет (6 случаев). Одно сопутствующее заболевание имели 13 пациентов, два и три сопутствующих заболевания – по 8 пациентов, четыре сопутствующих заболевания – 5 пациентов. 27,3% пациентов было ранее проведено эндопротезирование коленных или тазобедренных суставов.

Несмотря на имеющиеся рекомендации по вакцинации пациентов с РА, только 27,5% пациентов были вакцинированы от гриппа (2 пациента), пневмококка (6 пациентов) и COVID-19 (1 пациент). Новую коронавирусную инфекцию в легкой форме перенесли 2 пациентки, находящиеся на терапии МТ и ГК.

За все время болезни большинство больных (82,8%) получали МТ. 34,5% пациентов получали таблетированную форму в средней дозе $11,3 \pm 3,8$ мг/нед.; длительность приема составила 61,2 месяца. Подкожную форму МТ получали 48,3% больных; доза препарата при подкожном введении была статистически значимо выше по сравнению с таблетированными формами МТ – $19,9 \pm 4,4$ мг/нед. ($p < 0,01$); длительность приема в среднем составила 48,4 месяца. Лефлуномид при недостаточной эффективности МТ, невозможности повышения его дозы из-за неблагоприятных реакций или плохой переносимости получали за все время болезни 6 (14,5%) больных; средняя продолжительность лечения составила 28,8 месяца. Комбинированную терапию МТ и сульфасалазином получали 2,7% больных.

В связи с высокой активностью заболевания 62% больных назначались ГК, перед инициацией терапии УПА 55,2% пациентов находились на кортикостероидной терапии (средняя доза – $6,9 \pm 2,5$ мг/сут. в пересчете на преднизолон). У всех пациентов была необходимость в приеме

НПВП: 34,5% получали целекоксиб, 48,3% – нимесулид, 17,2% – другие НПВП на постоянной основе.

ГИБП до назначения УПА получали 29 (70,7%) больных: в основном (41,4% пациентов) – ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаба пэггол. 37,9% пациентов получали ритуксимаб; 13,8% – ингибиторы рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 (тоцилизумаб, левилимаб), 6,9% – абатацепт. Длительность применения ГИБП была различной (табл. 1)

Несмотря на то, что длительность применения тоцилизумаба была наибольшей (от 38 до 126 месяцев), число пациентов, получающих ингибиторы рецепторов ИЛ-6, было небольшим (3 человека). В большинстве случаев назначался ритуксимаб (11 пациентов, в среднем – 2 курса терапии) и ингибиторы ФНО- α (12 пациентов). Среди ингибиторов ФНО- α длительность терапии этанерцептом была сравнимой с применением инфликсимаба (36 и 31 месяц соответственно); адалимумаб пациенты получали в среднем в течение 24 месяцев, голимумаб – в течение 12 месяцев.

Перед инициацией терапии УПА у пациентов отмечалась выраженная утренняя скованность – в среднем $51,9 \pm 33,7$ мм по ВАШ, ее длительность составила $140,4 \pm 240,2$ мин. О высокой или умеренной активности заболевания свидетельствовали высокие значения ЧБС ($10,5 \pm 5,7$) и ЧПС ($6,8 \pm 4,1$), низкий показатель ОСЗП ($59,8 \pm 16,2$) и высокие показатели СРБ ($18,1 \pm 17,0$ мг/л: минимум – 0,47 мг/л, максимум – 71 мг/л) и СОЭ по Вестергрену ($27,8 \pm 17,5$ мм/ч: минимум – 4 мм/ч, максимум – 79 мм/ч).

Средние значения индексов активности DAS28, CDAI, SDAI представлены в таблице 2. Следует отметить наличие у больных выраженной боли (в среднем $56,1 \pm 27,0$ мм по ВАШ: минимум – 30 мм, максимум – 100 мм), которая существенно влияла на оценку общего состояния здоровья пациентов.

Функциональное состояние больных РА оценивалось по специфическому опроснику HAQ, его средние значения составили $1,4 \pm 0,9$ балла, популяционных значений (0,5 балла и менее) не было ни у одного пациента.

Таблица 1. Длительность применения ГИБП у пациентов с ревматоидным артритом перед инициацией терапии УПА

Показатели	Название ГИБП								
	Абатацепт	Адалимумаб	Голимумаб	Инфликсимаб	Левелимаб	Ритуксимаб	Тоцилизумаб	Цертолизумаба пэггол	Этанерцепт
Число пациентов	2	1	1	8	1	11	3	1	1
Средняя продолжительность приема, мес.	10,5	24	12	31	14	7,5	86,7	7	36
Me	10,5	24	12	32,5	14	8	96	7	36
Min	10	24	12	2	14	2	38	7	36
Max	11	24	12	71	14	12	126	7	36

Примечание: Me – медиана

Таблица 2. Средние значения индексов активности ревматоидного артрита перед инициацией терапии УПА ($n=41$)

Показатели	Индексы активности			
	DAS28-CPB	DAS28-CO3	SDAI	CDAI
Среднее значение	5,4	5,2	41,4	23,3
Стандартное отклонение	1,1	1,0	23,4	9,0
Медиана	5,5	5,2	37,2	21,0
Минимум	3,1	2,9	9,0	8,0
Максимум	7,4	6,8	98	43,5

Таблица 3. Динамика состояния пациентов через 3 месяца терапии УПА ($n=30$)

Визиты	Длительность утренней скованности, мин	Выраженность утренней скованности (ВАШ)	ЧБС	ЧПС	ОСЗП (ВАШ)	ОСЗВ (ВАШ)	СОЭ	СРБ
Визит 1 ($M\pm m$)	130,2 $\pm$ 259,0	49,7 $\pm$ 37,3	9,6 $\pm$ 5,4	6,1 $\pm$ 3,8	59,0 $\pm$ 16,0	55,0 $\pm$ 12,8	29,9 $\pm$ 19,3	18,8 $\pm$ 18,5
Визит 2 ($M\pm m$)	22,9 $\pm$ 37,5	15,0 $\pm$ 25,0	3,8 $\pm$ 3,3	2,0 $\pm$ 2,5	28,3 $\pm$ 12,9	27,1 $\pm$ 12,5	16,7 $\pm$ 10,4	6,1 $\pm$ 9,9
p (t-критерий Вилкоксона)	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002

Таблица 4. Динамика индексов активности через 3 месяца терапии УПА ($n=30$; $p<0,001$)

Визиты	Индексы активности			
	DAS28-COЭ	DAS28-CPБ	SDAI	CDAI
Визит 1 ($M\pm m$)	5,3 $\pm$ 1,1	5,0 $\pm$ 1,0	40,7 $\pm$ 24,8	21,8 $\pm$ 8,6
Визит 2 ($M\pm m$)	3,4 $\pm$ 1,1	3,1 $\pm$ 0,9	14,8 $\pm$ 13,2	8,7 $\pm$ 6,3

Общая оценка функции, боли и общего состояния здоровья осуществлялась по комбинированному индексу RAPID-3, в котором каждая шкала имела максимальное значение 10 баллов. Среднее значение функции у больных РА составило 4,0 $\pm$ 2,1 балла, боли – 6,2 $\pm$ 1,7 балла, общего состояния здоровья – 6,2 $\pm$ 1,8 балла. Рассчитанное суммарное значение трех шкал, составляющих индекс RAPID-3, составило в среднем 16,1 $\pm$ 4,4 балла, подтвердив, по мнению пациентов, наличие у них высокой активности заболевания (высокая активность РА по индексу RAPID-3 соответствует значениям ≥ 12 баллов).

Качество жизни больных РА оценивалось по общему опроснику EQ-5D, медиана составила 0,52 [–0,18; 0,8] при популяционной норме, равной 1,0. Только 2,5% пациентов считали свое КЖ близким к 1,0; 32,5% пациентов имели ограничения подвижности и наличие умеренной или сильной боли. У трети (32,5%) пациентов имелся индивидуальный идентификационный код 22222, констатирующий умеренные трудности при ходьбе, при мытье и одевании, затруднения в выполнении действий в повседневной жизни, умеренные боли и дискомфорт, тревогу и депрессию. Еще треть (32,5%) пациентов не были в состоянии самостоятельно умыться и одеться, заниматься привычной деятельностью, испытывали сильные боли и дискомфорт. Уровень тревоги по шкале HADS у больных РА в среднем составил 8,1 $\pm$ 6,1 балла, что соответствовало субклинически выраженным симптомам тревоги. Уровень депрессии (6,8 $\pm$ 5,4 балла) не превышал нормальных значений у большинства больных.

Анализ эффективности и безопасности терапии УПА в дозе 15 мг/сут. через 3 месяца был проведен у 30 пациентов. Все пациенты получали БПВП – метотрексат: таблетированный – 17,9% пациентов, подкожный – 43,7%; доза препарата составила от 15 до 25 мг/нед., причем доза подкожной формы была выше, чем таблетированной (14,3 и 17,2 мг/нед. соответственно). Пациенты с плохой переносимостью или недостаточной эффективностью МТ продолжали получать лефлуномид (23,1%) в дозе 20 мг/сут. или сульфасалазин (12,8%) в дозе 2000 мг/сут.; 1 (2,5%) пациентка оставалась на базисной терапии гидроксихлорохином. 9,5% пациентов продолжали прием ГК в средней дозе 6,7 $\pm$ 2,4 мг/сут.

В течение первой недели приема препарата отмечалось выраженное снижение боли с 60 до 30 мм по ВАШ, которое продолжалось к 3-му месяцу терапии. Отмечалось статистически значимое ($p\leq 0,001$) уменьшение утренней скованности, снижение ЧБС, ЧПС, ОСЗВ, ОСЗП, СОЭ и СРБ (табл. 3).

Статистически значимое уменьшение активности заболевания отмечалось и по динамике индексов активности DAS28, CDAI, SDAI ($p<0,001$) (табл. 4)

Целей терапии (ремиссия или низкая активность заболевания) к 3-му месяцу лечения по комбинированным индексам активности DAS28-COЭ и DAS28-CPБ достигли 44,8 и 63,4% пациентов соответственно, по индексу SDAI – 56,7%, по индексу CDAI – 25,9% (табл. 5).

Популяционных показателей функционального состояния (HAQ $\leq 0,5$ балла) достигли 15,8% больных, а выраженное улучшение функции суставов (70%-е улучшение) отметили 33,3% пациентов. Разница индекса HAQ к 3-му месяцу терапии по сравнению с показателями при инициации терапии УПА составила –0,60 балла. Качество жизни, оцененное пациентами по опроснику EQ-5D, улучшилось у 98,5% больных, причем 70%-е улучшение было отмечено более чем у трети из них (41,7%) (табл. 6).

Переносимость препарата была хорошей, нежелательных реакций к 3-му месяцу терапии зарегистрировано не было, все пациенты продолжили лечение.

Обсуждение

Эффективность УПА при РА теоретически хорошо обоснована [23–26]. Данные, полученные в процессе широкомасштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ) в рамках программы SELECT, свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости

Таблица 5. Активность заболевания через 3 месяца терапии УПА

Индексы активности	Число пациентов	%
DAS28-COЭ		
<2,6 балла – ремиссия	8	27,6
$\leq 3,2$ балла – низкая активность	5	17,2
>3,2 и $\leq 5,1$ балла – умеренная активность	14	48,3
>5,1 балла – высокая активность	2	6,9
DAS28-CPБ		
<2,6 балла – ремиссия	8	26,7
$\leq 3,2$ балла – низкая активность	11	36,7
>3,2 и $\leq 5,1$ балла – умеренная активность	11	36,7
>5,1 балла – высокая активность	0	0,0
SDAI		
$\leq 3,3$ балла – ремиссия	2	6,7
≤ 11 баллов – низкая активность	15	50,0
>11 и ≤ 26 баллов – средняя активность	9	30,0
>26 баллов – высокая активность	4	13,3
CDAI		
$\leq 2,8$ балла – ремиссия	6	22,2
≤ 10 баллов – низкая активность	1	3,7
>10 и ≤ 22 баллов – средняя активность	11	40,7
>22 баллов – высокая активность	9	33,3

Таблица 6. Показатели функционального состояния и качества жизни больных через 3 месяца терапии УПА

Опросники	%
HAQ (дельта)	
$\Delta\text{HAQ} < -0,22$ балла – нет эффекта	22,3
$-0,22 \leq \Delta\text{HAQ} \leq -0,36$ – минимальный эффект (20%-е улучшение)	3,7
$-0,36 < \Delta\text{HAQ} < -0,80$ – удовлетворительный эффект (50%-е улучшение)	40,7
$\Delta\text{HAQ} \geq -0,80$ балла – выраженный эффект (70%-е улучшение)	33,3
EQ-5D (дельта)	
$\Delta\text{EQ-5D} < 0,10$ балла – нет эффекта	12,5
$0,10 \leq \Delta\text{EQ-5D} \leq 0,24$ – минимальный эффект	41,7
$0,24 < \Delta\text{EQ-5D} < 0,31$ – удовлетворительный эффект	5,1
$\Delta\text{EQ-5D} \geq 0,31$ балла – выраженный эффект	41,7

УПА у больных РА [14–20]. Однако несмотря на веские теоретические предпосылки и убедительные результаты РКИ о высокой эффективности и безопасности УПА, истинное место этого препарата в лечении РА может быть определено только в процессе его применения в реальной клинической практике [27].

В связи с этим в 7 ревматологических центрах Российской Федерации была проведена оценка эффективности и переносимости УПА, качества жизни пациентов с РА, имеющих высокую и умеренную активность заболевания и недостаточную эффективность терапии БПВП или ГИБП.

В целом пациенты, получающие препарат в клинической практике РФ, по своим клиническим характеристикам не отличались от больных с резистентностью к МТ или другим синтетическим БПВП, включенных в РКИ SELECT-COMPARE [28–30], по полу, возрасту, серопозитивности по ревматоидному фактору и АЦЦП, активности заболевания по DAS28-СРБ, предшествующей терапии МТ и ГК.

Отличиями пациентов, включенных в настоящее исследование, от пациентов, включенных в РКИ, являлись большая длительность заболевания ($11,5 \pm 8,2$ года против $7,3 \pm 7,89$ года для РКИ) и наличие коморбидной патологии у большинства (86,2%) больных. При оценке эффективности терапии УПА через 3 месяца приема препарата в реальной клинической практике нами показано статистически значимое уменьшение активности заболевания по динамике всех индексов активности (DAS28, SDAI, CDAI), существенное уменьшение длительности и выраженности утренней скованности и боли ($p < 0,001$). Ремиссии по ин-

дексу DAS28-СРБ удалось достичь 26,7% больных по сравнению с 29% больных в РКИ, что вполне сопоставимо. Целей терапии (ремиссия или низкая активность заболевания) в настоящем исследовании достигли 63,4% больных; у 36,7% активность заболевания оставалась умеренной; высокой активности не было ни у одного пациента.

В нашем исследовании динамика функционального состояния пациентов, оцененная по индексу HAQ, оказалась сопоставимой с показателями, полученными в РКИ SELECT-NEXT [31], через 12 недель терапии ($-0,61$ и $-0,60$ балла соответственно). Популяционных показателей функции ($\text{HAQ} \leq 0,5$ балла) достигли 15,8% больных, а выраженное улучшение функционального состояния (70%-е улучшение по критериям ACR) отметили 33,3% пациентов.

В связи с уменьшением активности заболевания, улучшением функционального состояния изменилось и КЖ, оцененное пациентами по опроснику EQ-5D: улучшение отметили 98,5% больных, причем значимое (70%-е) улучшение было более чем у трети из них (41,7%). Переносимость препарата была хорошей, нежелательных реакций к 3-му месяцу терапии зарегистрировано не было, все пациенты продолжили лечение.

Таким образом, первые результаты применения УПА у больных РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии БПВП или ГИБП в реальной клинической практике подтверждают результаты, полученные в международных клинических исследованиях, по его эффективности и безопасности к 12-й неделе исследований.

Конфликт интересов

Автор В.Н. Амирджанова оказывает консультативные услуги и/или получает гонорар за чтение лекций от компании ООО «Эббви».

Прозрачность исследования

Исследование выполнялось в рамках фундаментальной темы ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой «Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции» № АААА-А19-119021190148-3. 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, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):230-237. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):230-237 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
- Smolen JS, Landewé 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-2016-210715
- Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: A current perspective. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):685-695. doi: 10.1007/s00296-015-3415-x
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-862. doi: 10.1038/nrd.2017.201
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые воз-

- возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
8. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62-79. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
 9. Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
 10. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Барicitиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных 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 revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304-316 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
 11. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2018;78(7):761-772. doi: 10.1007/s40265-018-0908-4
 12. Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(1):13-25. doi: 10.1080/1744666X.2019.1544892
 13. Tanaka Y. A review of upadacitinib in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2020;30(5):779-787. doi: 10.1080/14397595.2020.1782049
 14. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): A double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513-2524. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4
 15. Mysler E, Lizarra A. Phase III trials of JAK1 selective inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2021;60:17-23. doi: 10.1093/rheumatology/keaa823
 16. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788-1800. doi: 10.1002/art.41032
 17. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): A randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10188):2303-2311. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30419-2
 18. Strand V, Pope J, Tundia N, Friedman A, Camp HS, Pangan A, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs: Results from SELECT-NEXT. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):272. doi: 10.1186/s13075-019-2037-1
 19. Strand V, Schiff M, Tundia N, Friedman A, Meerwein S, Pangan A, et al. Effects of upadacitinib on patient-reported out-
 - comes: Results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):263. doi: 10.1186/s13075-019-2059-8
 20. Kapetanovic MC, Andersson M, Friedman A, Shaw T, Song Y, Aletaha D, et al. SAT0145 Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in MTX-naïve patients with early active RA receiving treatment within 3 months of diagnosis: A post-hoc analysis of the SELECT-EARLY. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1011. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1431
 21. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 22. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77. doi: 10.1016/S0022-3999(01)00296-3
 23. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25-36. doi: 10.1038/nrrheum.2015.167
 24. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
 25. Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, Javadian M, Babaloo Z, Baradaran B. Janus kinase inhibitors: A therapeutic strategy for cancer and autoimmune diseases. *J Cell Physiol*. 2020;235(9):5903-5924. doi: 10.1002/jcp.29593
 26. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018;2:23. doi: 10.1186/s41927-018-0031-x
 27. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Эффективность и безопасность упадациитиниба при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):532-543. [Nasonov EL, Lila AM. The progress of rheumatology in the 21st century potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):532-543 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-532-543
 28. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan A, Haraoui B, Rischmueller M, Khan N, et al. Trial of upadacitinib or abatacept in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1511-1521. doi: 10.1056/NEJMoa2008250
 29. Kameda H, Takeuchi T, Yamaoka K, Oribe M, Kawano M, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): A placebo-controlled phase IIb/III study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3303-3313. doi: 10.1093/rheumatology/keaa084
 30. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1454-1462. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215764
 31. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2503-2512. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2

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

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

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

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

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

Самигуллина Р.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>

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

Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399x>

Гринева Т.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4195-0662>

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

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

Научно-практическая ревматология. 2021;59(5):571-577

Влияние полиморфизмов генов *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1* на развитие послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава

К.Е. Глемба¹, И.А. Гусева¹, А.Е. Каратеев¹, М.А. Макаров¹, Е.Ю. Самаркина¹, Н.В. Коновалова², Д.А. Варламов²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии» 127550, Российская Федерация, Москва, ул. Тимирязевская, 42

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

²All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology 127550, Russian Federation, Moscow, Timiryazevskaya str., 42

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru

Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 16.08.2021
Принята 31.08.2021

Послеоперационная боль (ПОБ) — серьезное осложнение, ухудшающее результат тотального эндопротезирования (ТЭ) коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов у пациентов с остеоартритом (ОА). Актуальным направлением изучения данной проблемы является поиск генетических предикторов ПОБ. **Цель** исследования — определить взаимосвязь между полиморфизмами генов *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1* и развитием послеоперационной боли у больных остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 95 больных ОА КС и/или ТБС (64,6% женщин; средний возраст — 65,4±9,0 года), которым было проведено ТЭ КС (47,8%) или ТЭ ТБС (52,2%). Наличие ПОБ определялось при сохранении или появлении через 3 и 6 мес. после операции боли в области оперативного вмешательства ≥40 мм по 100 мм визуальной аналоговой шкале. Всем пациентам было проведено генотипирование полиморфизмов генов *KCNS1* (rs734784), *COMT* (rs6269, rs4633) и *OPRM1* (rs1799971) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквенс-специфических праймеров и проб, меченных различными флюоресцентными метками. Регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на амплификаторе ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология», Россия).

Результаты. ПОБ отмечалась у 32,6% больных, перенесших ТЭ КС или ТЭ ТБС. Частота ПОБ после ТЭ КС и ТЭ ТБС составила соответственно 30,2% и 34,0% ($p=0,882$). Статистический анализ не выявил различий в частотах генотипов исследованных генов ($p>0,05$). Наличие гомозиготного генотипа GG полиморфизма гена *KCNS1* (rs734784) было ассоциировано с наличием ПОБ в соответствии с рецессивной генетической моделью (GG vs AA+AG; отношение шансов (ОШ) — 3,96 [95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,51; 10,37]; $p=0,005$). Наличие в генотипе мутантного аллеля Т (ТТ+СТ) полиморфизма *COMT* (rs4633) снижало риск ПОБ по сравнению с носительством генотипа СС (ОШ=0,32 [95% ДИ: 0,12; 0,83]; $p=0,02$) в соответствии с доминантной генетической моделью. Не было выявлено статистически значимой корреляции между развитием ПОБ и носительством различных генотипов и аллелей генов *COMT* (rs6269) и *OPRM1* (rs1799971).

Выводы. Имеется статистически значимая ассоциация между полиморфизмом генов *KCNS1* (rs734784) и *COMT* (rs4633) и развитием хронической ПОБ у пациентов, перенесших ТЭ КС и ТЭ ТБС. Требуется дальнейшие исследования генетической предрасположенности к ПОБ на большем клиническом материале.

Ключевые слова: послеоперационная боль, генетическая предрасположенность, *KCNS1* (rs734784), *COMT* (rs6269) *COMT* (rs4633), *OPRM1* (rs1799971)
Для цитирования: Глемба КЕ, Гусева ИА, Каратеев АЕ, Макаров МА, Самаркина ЕЮ, Коновалова НВ, Варламов ДА. Влияние полиморфизмов генов *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1* на развитие послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):578–583.

POLYMORPHISMS OF THE *KCNS1*, *COMT* AND *OPRM1* GENES AND DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE PAIN IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS WHO UNDERWENT TOTAL KNEE OR HIP REPLACEMENT

Ksenia E. Glemba¹, Irina A. Guseva¹, Andrey E. Karateev¹, Maksim A. Makarov¹, Elena Yu. Samarkina¹, Nina V. Konovalova², Dmitry A. Varlamov²

Postoperative pain (POP) is a serious complication that reduces the result of total knee (TKA) or hip arthroplasty (THA) in patients with osteoarthritis (OA). The search for predictors of postoperative pain is an actual problem. The **aim** of the study — to assessing relationship the polymorphisms of the *KCNS1*, *COMT* and *OPRM1* genes and the development of POP in OA patients who underwent TKA or THA.

Material and methods. The study group consisted of 95 patients with OA knee or hip (64.6% of women, 65.4±9.0 years) who underwent TKA (47.8%) or THA (52.2%). The presence of POP was determined when pain in the area of surgical intervention ≥40 mm (100 mm visual analog scale, VAS) persisted or appeared 3 and 6 months after surgery. All patients underwent genotyping of polymorphisms of the genes *KCNS1* (rs734784), *COMT* (rs6269, rs4633) and *OPRM1* (rs1799971) by polymerase chain reaction in real time using original sequence-specific primers and samples labeled with various fluorescent labels. Registration and interpretation of the obtained results were carried out on the DT-96 amplifier (DNA-Technology LLC, Russia).

Results. POP was observed in 32.6% of patients who underwent TKA or THA. The frequency of POP after TKA and THA was 30.2% and 34.0% ($p=0.882$). Statistical analysis revealed no differences in the frequencies of the genotypes

of the studied genes ($p>0,05$). The presence of a homozygous genotype of the GG polymorphism of the *KCNS1* gene (rs734784) was associated with the presence of POP in accordance with the recessive genetic model (GG vs AA+AG; odds ratio (OR) – 3.96 [95% confidence interval (CI): 1.51; 10.37]; $p=0.005$). The presence of the mutant allele T (TT+CT) in the genotype of the *COMT* polymorphism (rs4633) reduced the risk of POP compared to the carrier of the CC genotype (OR=0.32 [95% CI: 0.12; 0.83]; $p=0.02$) in accordance with the dominant genetic model. There was no significant correlation between the development of POP and the carrier of different genotypes and alleles of the *COMT* (rs6269) and *OPRM1* (rs1799971) genes.

Conclusions. There is a statistically significant association the polymorphism of the *KCNS1* (rs734784) and *COMT* (rs4633) genes and the development of chronic POP in patients who underwent TKA or THA. Further studies of the genetic predisposition to POP are required on more clinical material.

Key words: postoperative pain, genetic predisposition, *KCNS1* (rs734784), *COMT* (rs6269), *COMT* (rs4633), *OPRM1* (rs1799971)

For citation: Glemba KE, Guseva IA, Karateev AE, Makarov MA, Samarkina EYu, Konovalova NV, Varlamov DAPolymorphisms of the *KCNS1*, *COMT* and *OPRM1* genes and development of postoperative pain in patients with osteoarthritis who underwent total knee or hip replacement. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):578–583 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-578-583

Тотальное эндопротезирование (ТЭ) коленного (КС) и тазобедренного суставов (ТБС) – основной метод хирургического лечения, широко используемый при поздних стадиях остеоартрита (ОА) [1, 2]. Как известно, ОА является наиболее распространенным заболеванием суставов: по данным эпидемиологических исследований, в России число пациентов с ОА составляет более 14 млн, в США – около 27 млн человек [1, 2]. Несмотря на консервативную терапию, у многих из них отмечается прогрессирование заболевания, приводящее к развитию необратимых структурных изменений суставов, хронической боли и тяжелым функциональным нарушениям. В этом случае ТЭ КС и ТЭ ТБС становится основной возможностью уменьшить страдания пациентов и восстановить их функциональную активность. Поэтому данные операции широко используются во всем мире – 90% всех операций эндопротезирования проводятся у больных ОА. Так, в США и Великобритании около 10% лиц старше 50 лет перенесли ТЭ КС и ТЭ ТБС [3, 4].

К сожалению, оперативные вмешательства на крупных суставах могут сопровождаться различными осложнениями, среди которых большое внимание в последнее десятилетие привлекает проблема послеоперационной боли (ПОБ). Под этим термином понимается развитие или сохранение умеренных или выраженных болевых ощущений в области оперативного вмешательства на протяжении срока, превышающего обычный период заживления тканей после хирургического вмешательства. Особое значение имеет хроническая ПОБ, длительность которой превышает 3–6 мес. По данным серии исследований, число пациентов с данным осложнением после ТЭ КС и ТЭ ТБС составляет от 10 до 30% [5, 6].

ПОБ существенно снижает качество жизни, трудоспособность и социальную активность пациентов. Ведение таких больных, нередко имеющих негативный настрой (что связано с неудовлетворенностью результатами оперативного лечения), требует существенных усилий и материальных затрат. Поэтому профилактика ПОБ считается одной из актуальных и важных проблем современной медицины [5, 6].

Важную роль здесь играет прогнозирование данного осложнения и в первую очередь выделение факторов риска его развития. Серия работ показала, что вероятность ПОБ существенно выше у пациентов, имевших выраженную предоперационную хроническую боль, избыточный вес, множественное поражение суставов, поражение околоуставных мягких тканей (тендиниты, энтезиты, бурситы и др.), а также негативный психоэмоциональный фон. Большое внимание привлекает феномен центральной

сенситизации – нейропластические процессы, развивающиеся в нейронах ноцицептивной системы и приводящие к значительному снижению болевого порога, гипералгезии и аллодинии [5–7].

В качестве возможных причин развития ПОБ также рассматриваются генетические факторы [8, 9]. Так, имеются сведения о взаимосвязи полиморфизма ряда генов, таких как *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1*, с развитием ПОБ. Ген *KCNS1* отвечает за синтез α -субъединицы калиевого канала Kv9.1, с которым связана возбудимость нейронов. Имеются данные о том, что определенные аллели *KCNS1* могут быть маркерами хронизации боли. Например, его однонуклеотидный полиморфизм (SNP, single nucleotide polymorphism) rs734784 ассоциирован с большей интенсивностью боли после операций на позвоночнике. Одним из наиболее известных генов, чьи полиморфные локусы существенно изменяют восприятие боли, считается *COMT*, ответственный за синтез фермента катехоламин-О-метилтрансферазы. Активность данного фермента определяет метаболизм катехоламинов – допамина, норадrenalина и адреналина, которые являются важнейшими нейромедиаторами ноцицептивной системы. Наиболее изученными полиморфизмами гена *COMT* являются rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680. Ген *OPRM1* отвечает за образование белков μ -опиоидного рецептора эндорфиновой системы. Было показано, что полиморфизм rs1799971 гена *OPRM1* связан с более низким болевым порогом и высокой чувствительностью к боли [8, 10].

В нашей стране имеются лишь единичные работы, в которых изучалась роль полиморфизмов генов, ответственных за функционирование ноцицептивной системы, в развитии ПОБ [11, 12]. Поскольку этот аспект оценки риска хронической ПОБ после ортопедических операций представляет большой интерес, нами было проведено исследование роли генетической вариабельности генов *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1* в развитии данного осложнения.

Цель исследования – определить взаимосвязь между полиморфизмами генов *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1* и развитием послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 95 пациентов с остеоартритом КС и/или ТБС (64,6% женщин; средний возраст – $65,4 \pm 9,0$ года), которым в 2019–2020 гг. в травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было в плановом порядке

проведено ТЭ КС (47,8%) или ТЭ ТБС (52,2%). Показанием для оперативного лечения было наличие умеренно выраженной или выраженной боли, серьезных функциональных нарушений, 3–4-й рентгенологической стадии ОА (по Келлгрэну – Лоуренсу) и отсутствие эффекта от консервативной терапии на протяжении как минимум 6 мес.

Наличие ПОБ определялось при сохранении или появлении у пациента через 3 и 6 мес. после операции боли в области оперативного вмешательства ≥ 40 мм по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где «0» – отсутствие боли, «100» – максимально выраженная боль.

У всех пациентов были взяты образцы венозной крови для проведения генотипирования полиморфизмов генов *KCNS1* (rs734784), *COMT* (rs6269, rs4633) и *OPRM1* (rs1799971). Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквенса-специфических праймеров и проб, меченных различными флюоресцентными метками (НПК «Синтол»). Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология»). Генотипирование проводилось согласно инструкции фирмы-изготовителя наборов.

Создание электронной базы данных и статистический анализ проводились с использованием статистической программы SPSS Statistics v. 17.0 (SPSS Inc., США). Соответствие наблюдаемых распределений частот генотипов теоретически ожидаемым по уравнению Харди – Вайнберга оценивали с использованием критерия независимости χ^2 Пирсона. Различия в распределении генотипов и аллелей полиморфизмов генов между группами оценивали по величине критерия χ^2 . Для оценки меры риска развития ПОБ вычисляли показатель отношения шансов (ОШ) с подсчетом 95%-х доверительных интервалов (95% ДИ) с помощью логистического регрессионного анализа. Анализ проводился согласно трем моделям наследования: доминантной, рецессивной и мультипликативной.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Результаты

Умеренно выраженная или выраженная ПОБ была отмечена у 32,6% больных, перенесших ТЭ КС или ТЭ ТБС.

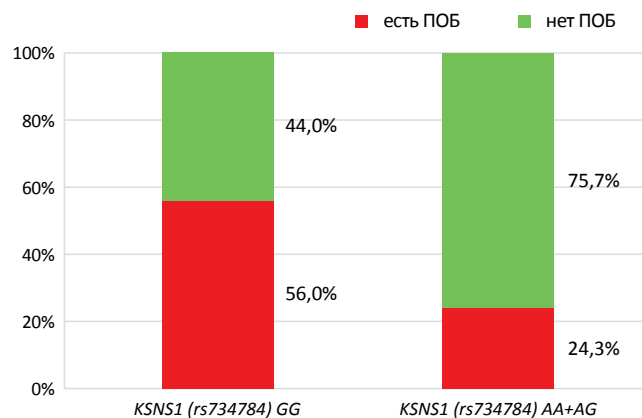


Рис. 1. Частота развития ПОБ в зависимости от наличия гомозиготного генотипа GG полиморфизма гена *KCNS1* (rs734784)

Частота развития ПОБ у пациентов, перенесших ТЭ КС или ТЭ ТБС, существенно не различалась и составляла соответственно 30,2% и 34,0% ($p=0,882$).

Статистический анализ не выявил различий в частотах генотипов исследованных генов согласно закону Харди – Вайнберга ($p>0,05$).

Распределение генотипов полиморфных вариантов генов *KCNS1* (rs734784) и *COMT* (rs4633) статистически значимо различалось у пациентов, имевших и не имевших ПОБ ($p=0,01$ и $p=0,04$ соответственно). Распределение генотипов полиморфизма гена *COMT* (rs6269) имело тенденцию к статистически значимому различию ($p=0,09$), а распределение генотипов полиморфизма гена *OPRM1* (rs1799971) не различалось в двух исследуемых подгруппах ($p=0,8$) (табл. 1).

Проведенный нами статистический анализ взаимосвязи исследованных полиморфизмов с наличием ПОБ с использованием различных генетических моделей выявил ряд статистически значимых ассоциаций полиморфных вариантов генов *KCNS1* и *COMT*.

Так, наличие гомозиготного генотипа GG полиморфизма гена *KCNS1* (rs734784) было ассоциировано с развитием ПОБ в соответствии с рецессивной генетической моделью (GG vs AA+AG: ОШ=3,96 [95% ДИ: 1,51; 10,37]; $p=0,005$) (табл. 1). У носителей гомозиготного генотипа GG ПОБ была выявлена в 56,0% случаев, в то время как у пациентов с генотипом AA+AG – лишь в 24,3% ($p=0,004$) (рис. 1). Также в соответствии с мультипликативной генетической моделью (G vs A) минорный аллель G повышал риск развития ПОБ в 2 раза (ОШ=2,05 [95% ДИ: 1,05; 4,00]; $p=0,02$).

В то же время у больных после артропластики наличие в генотипе хотя бы одного мутантного аллеля Т (ТТ+СТ) полиморфизма *COMT* (rs4633) снижало риск развития ПОБ по сравнению с носительством генотипа СС (ОШ=0,32 [95% ДИ: 0,12; 0,83]; $p=0,02$) в соответствии с доминантной генетической моделью. У носителей хотя бы одного минорного аллеля Т (ТТ+ТС) ПОБ встречалась в 25,7%, а у больных без Т – в 52,0% случаев ($p=0,016$) (рис. 2). Статистически значима была мультипликативная модель (Т vs С): ОШ=0,47 [95% ДИ: 0,24; 0,92]; $p=0,02$.

Для полиморфизма гена *COMT* (rs6269) статистически значимой являлась мультипликативная модель

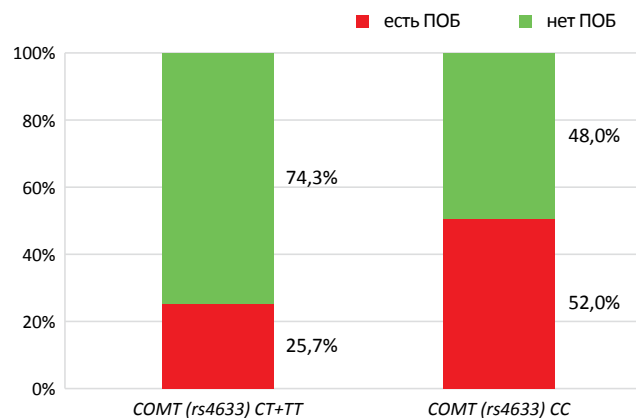


Рис. 2. Частота развития ПОБ в зависимости от наличия мутантного аллеля Т (ТТ+СТ) полиморфизма *COMT* (rs4633)

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов генов *KCNIS1* (rs734784), *COMT* (rs6269, rs4633), *OPRM1* (rs1799971) в зависимости от наличия или отсутствия ПОБ

Параметры	Больные после тотального эндопротезирования КС и ТБС (n=95)		χ², ОШ
Генотипы/аллели	ПОБ есть (n=31; 2n=62)	ПОБ нет (n=64; 2n=128)	
KCNIS1 (rs734784)			
Генотипы			
AA	6 (19,4%)	17 (26,6%)	χ²=8,48 p=0,01
AG	11 (35,5%)	36 (56,3%)	
GG	14 (45,2%)	11 (17,2%)	
Аллели			2,05 [1,05; 4,00] p=0,02
A	23 (37,1%)	70 (54,7%)	
G	39 (62,9%)	58 (45,3%)	
Рецессивная модель			3,96 [1,51; 10,37] p=0,005
GG	14 (45,2%)	11 (17,2%)	
AG+AA	17 (54,8%)	53 (82,8%)	
COMT (rs6269)			
Генотипы			χ²=4,6 p=0,09
AA	7 (22,6%)	24 (37,5%)	
AG	15 (48,4%)	32 (50,0%)	
GG	9 (29,0%)	8 (12,5%)	
Аллели			1,9 [0,98; 3,67] p=0,04
A	29 (46,8%)	80 (62,5%)	
G	33 (53,2%)	48 (37,5%)	
Рецессивная модель			2,86 [0,98; 8,37] p=0,055
GG	9 (29,0%)	8 (12,5%)	
AG+AA	22 (71,0%)	56 (87,5%)	
COMT (rs4633)			
Генотипы			χ²=6,4 p=0,04
CC	13 (41,9%)	12 (18,8%)	
CT	14 (45,2%)	35 (54,7%)	
TT	4 (12,9%)	17 (26,6%)	
Аллели			0,47 [0,24; 0,92] p=0,02
C	40 (64,5%)	59 (46,1%)	
T	22 (35,5%)	69 (53,9%)	
Доминантная модель			0,32 [0,12; 0,83] p=0,02
TT+CT	18 (58,1%)	52 (81,3%)	
CC	13 (41,9%)	12 (18,8%)	
OPRM1 (rs1799971)			
Генотипы			χ²=3,04 p=0,2
AA	26 (83,9%)	50 (78,1%)	
AG	4 (12,9%)	14 (21,9%)	
GG	1 (3,2%)	0	
Аллели			1,15 [0,38; 3,55] p=0,8
A	56 (90,3%)	114 (89,1%)	
G	6 (9,7%)	14 (10,9%)	

(G vs A): ОШ=1,9 [95% ДИ: 0,98; 3,67]; $p=0,04$. Наличие в генотипе пациентов гомозиготного генотипа GG ассоциировалось с выраженной тенденцией к повышению риска развития ПОБ по сравнению с генотипами AG+AA: ОШ=2,86 [95% ДИ: 0,98; 8,37]; $p=0,055$.

Полиморфизм гена *OPRM1* (rs1799971) не был ассоциирован с риском развития ПОБ в исследованной группе пациентов, перенесших ТЭ КС или ТЭ ТБС.

Обсуждение

Согласно полученным данным, отмечалась статистически значимая ассоциация между наличием полиморфизмов генов *KCNIS1* (rs734784) и *COMT* (rs4633) и развитием хронической ПОБ у пациентов, перенесших ТЭ КС и ТЭ ТБС. Гомозиготный генотип GG гена *KCNIS1*

определял повышение риска данного осложнения почти в 4 раза по сравнению с носителями генотипов AA и AG. Напротив, у носителей мутантного аллеля T (TT+CT) гена *COMT* (rs4633) риск ПОБ был в 3 раза ниже, чем у носителей генотипа CC.

Не было выявлено статистически значимой корреляции между развитием ПОБ и носительством различных генотипов и аллелей генов *COMT* (rs6269) и *OPRM1* (rs1799971).

Следует отметить, что поиск генетических предикторов — одно из важных и активно развиваемых направлений изучения такой сложной и многогранной проблемы, как ПОБ. Недавно была опубликована работа V. Chidambaram и соавт. [10], которые подготовили обзор 21 исследования, посвященного изучению ассоциации между ПОБ и полиморфными вариантами 69 генов,

участвующих в нейротрансмиссии, ноцицепции, иммунных реакциях и формировании рецепторов, принимающих участие в болевой афферентации. В частности, к ним были отнесены *COMT* (rs4680 и rs6269), *OPRM1* (rs1799971), *GCH1* (rs3783641), *KCNK1* (rs734784) и *TNFA* (rs1800629). Согласно результатам метаанализа, при носительстве *KCNK1* (rs734784) (A>G) наличие аллеля G ассоциировалось с повышением риска ПОВ (аддитивная генетическая модель; ОШ=1,511 [95% ДИ: 1; 2,284]; $p=0,050$). Авторы обзора отметили, что неоднородность хирургических когорт и популяций, относительно небольшое количество исследований, оценивающих одни и те же гены, существенно ограничивают возможности исследования генетической предрасположенности к ПОВ.

Хотя исследований генетической предрасположенности к развитию ПОВ немного, тем не менее, имеющиеся работы подтверждают полученные нами данные. Так, М. Costigan и соавт. [13] провели анализ взаимосвязи между развитием хронической боли и носительством гена *KCNK1* (rs734784) в 6 когортах пациентов ($n=1359$). Согласно полученным данным, наличие *KCNK1* (rs734784) ассоциировалось с 2–3-кратным повышением риска развития хронической боли в спине. А. Wonkam и соавт. [14] показали взаимосвязь между риском развития болезненных вазоокклюзионных кризов при серповидно-клеточной анемии и носительством *KCNK1* (rs734784).

А. Machoy-Mokrzyńska и соавт. [15] оценили связь полиморфизмов гена *COMT* (rs6269, rs4633, rs4680, rs4818) с развитием ПОВ у 195 пациентов, перенесших ТЭ ТБС. Было показано, что у носителей хотя бы одного аллеля G полиморфизма rs6269 (GA+GG) интенсивность боли была выше по сравнению носителями гомозиготного генотипа AA через 1,5, 6 и 12 мес. после ТЭ ТБС. Эти данные частично согласуются с нашими результатами, которые свидетельствуют о выраженной тенденции к повышению риска развития ПОВ при наличии в генотипе пациентов гомозиготного генотипа GG по сравнению с генотипами AG+AA. В исследовании польских авторов наибольшая взаимосвязь ПОВ была выявлена с наличием хотя бы одного минорного аллеля G (CG+GG) полиморфизма rs4818, который в наше исследование не был включен.

В работе М. Rut и соавт. [16] оценивалась взаимосвязь полиморфизмов гена *COMT* и развития ПОВ

у 176 пациентов, перенесших поясничную дискэктомию. Результаты исследования показали, что пациенты с генотипами rs6269 AA, rs4633 TT, rs4818 CC и rs4680 AA испытывали наименее выраженную боль как до операции, так и через 12 мес. после хирургического вмешательства, что также частично согласуется с нашими данными по полиморфизмам rs6269 и rs4633, если бы мы оценивали взаимосвязь полиморфизмов исследованных генов с отсутствием боли после операции.

Протективная роль носительства генотипа AA гена *COMT* (rs6269) была показана в работе F. Dai и соавт. [17], изучавших исходы оперативного вмешательства на позвоночнике у 65 больных. У пациентов с данным генотипом отмечались статистически значимо лучшая динамика функционального индекса Оствестри и тенденция к менее выраженной ПОВ.

Таким образом, полученные нами данные позволяют выделить как минимум два генетических предиктора развития хронической ПОВ – *KCNK1* (rs734784) и *COMT* (rs4633). Конечно, результаты нашего исследования следует рассматривать с определенными ограничениями, которые определяются небольшими размерами исследуемой группы. Несомненно, требуются дальнейшие работы в этом направлении для определения роли генетической предрасположенности в развитии ПОВ и возможности использования определенных генетических маркеров в реальной клинической практике.

Исследование проводилось в рамках научной темы №АААА-А19-119021190146-9 "Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции", утвержденной Ученым советом ФГБНУ 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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:448. [Nasonov EL (ed.). Russian clinical recommendations. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:448 (In Russ.)].
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. *JAMA*. 2021;325(6):568–578. doi: 10.1001/jama.2020.22171
- Price AJ, Alvand A, Troelsen A, Katz JN, Hooper G, Gray A, et al. Knee replacement. *Lancet*. 2018;392(10158):1672–1682. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32344-4
- Ferguson RJ, Palmer AJ, Taylor A, Porter ML, Malchau H, Glyn-Jones S, et al. Hip replacement. *Lancet*. 2018;392(10158):1662–1671. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31777-X
- Dennis J, Wyld V, Gooberman-Hill R, Blom AW, Beswick AD. Effects of presurgical interventions on chronic pain after total knee replacement: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2020;10(1):e033248. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033248
- Wyld V, Beswick AD, Dennis J, Gooberman-Hill R. Post-operative patient-related risk factors for chronic pain after total knee replacement: A systematic review. *BMJ Open*. 2017;7(11):e018105. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018105
- Wyld V, Sayers A, Odutola A, Gooberman-Hill R, Dieppe P, Blom AW. Central sensitization as a determinant of patients' benefit from total hip and knee replacement. *Eur J Pain*. 2017;21(2):357–365. doi: 10.1002/ejp.929
- Kim DH, Pearson-Chauhan KM, McCarthy RJ, Buvanendran A. Predictive factors for developing chronic pain after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018;33(11):3372–3378. doi: 10.1016/j.arth.2018.07.028
- Belfer I, Greco CM, Lokshin A, Vulakovich K, Landsittel D, Dai F, et al. The design and methods of genetic studies on acute and chronic postoperative pain in patients after total knee replacement. *Pain Med*. 2014;15(9):1590–1602. doi: 10.1111/pme.12487
- Chidambaram V, Gang Y, Pilipenko V, Ashton M, Ding L. Systematic review and meta-analysis of genetic risk of developing

- chronic postsurgical pain. *J Pain*. 2020;21(1-2):2-24. doi: 10.1016/j.jpain.2019.05.008
11. Женило ВМ, Махарин ОА. Влияние полиморфизма гена *OPRM1* 118A/G на перцепцию боли и фармакодинамику наркотических анальгетиков. *Общая реаниматология*. 2014;10(1):58-67. [Zhenilo VM, Makharin OA. The influence of gene polymorphism *OPRM1* 118A/G on the perception of pain and pharmacodynamics of narcotic analgesics. *General Reanimatology*. 2014;10(1):58-67 (In Russ.)]. doi: 10.15360/1813-9779-2014-1-58-67
 12. Габович БЕ, Веске А, Дай Ф, Колесников ЮА. Ассоциация генетического полиморфизма гуанозинтрифосфат циклогидразы и катехол-О-метилтрансферазы с частотой появления хронической боли после операций. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(5):5-11. [Gabovich BE, Veske A, Dai F, Kolesnikov YuA. Association of genetic polymorphism of guanosintriphosphate of cyclohydrolases and catechol-O-methyltransferase with the frequency of the appearance of chronic pain after surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*; 2019;16(5):5-11 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-5-5-11
 13. Costigan M, Belfer I, Griffin RS, Dai F, Barrett LB, Coppola G, et al. Multiple chronic pain states are associated with a common amino acidchanging allele in *KCNS1*. *Brain*. 2010;133:2519-2527. doi: 10.1093/brain/awq195
 14. Wonkam A, Mnika K, Ngo Bitoungui VJ, Chetcha Chemegni B, Chimusa ER, Dandara C, et al. Clinical and genetic factors are associated with pain and hospitalisation rates in sickle cell anaemia in Cameroon. *Br J Haematol*. 2018;180(1):134-146. doi: 10.1111/bjh.15011
 15. Machoy-Mokrzyńska A, Starzyńska-Sadura Z, Dziedziczko V, Safranow K, Kurzawski M, Leźnicka K, et al. Association of COMT gene variability with pain intensity in patients after total hip replacement. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(3):202-207. doi: 10.1080/00365513.2019.1576920
 16. Rut M, Machoy-Mokrzyńska A, Ręclawowicz D, Stoniewski P, Kurzawski M, Drożdżik M, et al. Influence of variation in the catechol-O-methyltransferase gene on the clinical outcome after lumbar spine surgery for one-level symptomatic disc disease: A report on 176 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(2):245-252. doi: 10.1007/s00701-013-1895-6
 17. Dai F, Belfer I, Schwartz CE, Banco R, Martha JF, Tighioughart H, et al. Association of catechol-O-methyltransferase genetic variants with outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease. *Spine J*. 2010;10(11):949-957. doi: 10.1016/j.spinee.2010.07.387

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

Гусева И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

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

Макаров М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626740>

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

Коновалова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4316-1077>

Варламов Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7004-981X>

Сегментированный анализ динамических рядов официальных статистических показателей остеоартрита в 1994–2018 гг. в России, Северо-Западном федеральном округе и Архангельской области

М.В. Макарова, М.Ю. Вальков

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России
163069, Российская Федерация,
Архангельск,
Троицкий просп., 51

Northern State Medical University
163069, Russian Federation, Arkhangelsk,
Troitsky avenue, 51

Контакты: Макарова Мария Васильевна,
mtim10@gmail.com

Contacts: Maria Makarova,
mtim10@gmail.com

Поступила 22.03.2020
Принята 31.08.2021

Для совершенствования ревматологической службы в Российской Федерации (РФ) необходимо определить истинные масштабы первичной и общей заболеваемости остеоартритом (ОА).

Цель исследования — детализированная оценка трендов динамики заболеваемости остеоартритом в Российской Федерации, Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) и Архангельской области (АО). **Материалы и методы.** Оценивали тренды динамики первичной и общей заболеваемости ОА в РФ, СЗФО и АО в период 1994–2018 гг. на основании данных ежегодных статистических отчетов Министерства здравоохранения РФ (форма № 12). Данные о численности населения АО получены в региональном бюро статистики — Архангельскстат, по СЗФО и РФ — из свободно доступных статистических сборников Росстата. Анализировали показатели взрослого населения (старше 18 лет). Для оценки временных трендов применяли сегментированный анализ с помощью программы Joinpoint Regression Program (National Cancer Institute, США) для анализа линейных трендов, оценки их статистической значимости и выявления временных точек их смены (joinpoints).

Результаты. В период с 2004 по 2012 г. в РФ наблюдалось снижение числа ежегодно выявленных случаев ОА, при этом общая заболеваемость ОА стабильно росла; в 2016 г. зафиксировано снижение количества случаев ОА по СЗФО и АО. Анализ показал несовпадение трендов первичной заболеваемости ОА в РФ, СЗФО и АО, которая носила нелинейный хаотичный характер. Во всех территориях общая заболеваемость росла. В РФ период с 2004 по 2008 г., когда первичная заболеваемость ОА резко падала, отмечен стабильным ростом общей заболеваемости с 2041,6 до 3383,3 случая на 100 тыс. населения.

Заключение. Анализ официальной статистической информации о первичной и общей заболеваемости ОА показывает существенную вариацию показателей, их колебания никак не связаны с изменениями в практике диагностики и лечения этого заболевания и могут быть обусловлены пробелами в его регистрации. Улучшение эпидемиологической оценки ОА возможно при внедрении системы персонализированного учета пациентов — регистра ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, Архангельская область, первичная заболеваемость, общая заболеваемость
Для цитирования: Макарова МВ, Вальков МЮ. Сегментированный анализ динамических рядов официальных статистических показателей остеоартрита в 1994–2018 гг. в России, Северо-Западном федеральном округе и Архангельской области. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):584–591.

SEGMENTED ANALYSIS OF OFFICIAL STATISTICAL INDICATORS DYNAMIC SERIES FOR OSTEOARTHRITIS IN 1994–2018 IN RUSSIA, THE NORTH-WESTERN FEDERAL DISTRICT AND THE ARKHANGELSK REGION

Maria V. Makarova, Mikhail Yu. Valkov

To improve the rheumatology service in the Russian Federation, it is necessary to determine the true extent of primary and general incidence of osteoarthritis (OA).

The aim of the study is a detailed assessment of trends in the dynamics of OA incidence in the Russian Federation, the North-Western Federal district (NWFD) and the Arkhangelsk region (AR).

Materials and methods. We evaluated trends in the dynamics of both incidence and prevalence of OA in the Russian Federation (RF), NWFD and AR in the period 1994–2018 based on data from the annual statistical reports of the Ministry of health of the Russian Federation (form 12). Data on the population of AR were obtained in the regional Bureau of statistics — Arkhangelskstat, for the northwestern Federal district and the Russian Federation from freely available statistical collections of Rosstat. We analyzed the indicators of the adult population (over 18 years old). To evaluate time trends, we used segmented analysis using the Joinpoint Regression Program (National Cancer Institute, USA) to analyze linear trends, evaluate their statistical significance, and identify time points of their change (joinpoints).

Results. In the period from 2004 to 2012 in Russia was a decline in the number of annually detected cases of OA, the prevalence of OA increased steadily in the 2016 year recorded a decline in the number of cases of OA in NWFD and AR. The analysis showed a discrepancy in the trends of incidence of OA in the Russian Federation, the northwestern Federal district and AR, which was nonlinear and chaotic. In all territories, the prevalence was increasing. In the Russian Federation, the period from 2004 to 2008, when the primary incidence of OA fell sharply, was marked by a stable increase in the prevalence from 2041.6 to 3383.3 per 100 thousand population.

Conclusion. Analysis of official statistical information on the both incidence and prevalence of OA shows a significant variation in indicators, their fluctuations are not related to changes in the practice of diagnosis and treatment of this disease and, most likely, are associated with gaps in its accounting. Improving the epidemiological assessment of OA is possible with the introduction of a system of personalized patient registration—the osteoarthritis registry.

Key words: osteoarthritis, Arkhangelsk region, incidence, prevalence

For citation: Makarova MV, Valkov MYu. Segmented analysis of official statistical indicators dynamic series for osteoarthritis in 1994–2018 in Russia, the North-Western Federal district and the Arkhangelsk region. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):584–591 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-584-591

Введение

Остеоартрит (ОА) является наиболее часто встречающимся ревматическим заболеванием. ОА включен в XIII класс Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 10% населения мира страдают этим заболеванием [1]. У 21 млн американцев (7% всего населения США) установлен диагноз ОА [1]. В 1994 г. число официально зарегистрированных больных ОА составляло 951 257 человек (0,9% населения), к 2009 г. их количество превысило 3,8 млн (1,8% населения), а в 2016 г. — достигло 4,6 млн (3% населения) [2–5]. Ежегодно в России выявляют более 600 тыс. новых случаев ОА [3]. Согласно прогнозам, в следующие два десятилетия число больных ОА в мире увеличится в 4 раза [4]. Социальная значимость заболевания определяется его необратимым прогрессированием и высокой частотой инвалидизации: в 2012 г. инвалидность впервые установлена у 12,3% больных ОА [4]. Удельный вес инвалидов вследствие болезней опорно-двигательной системы в РФ составил в среднем 7,3%. У 38% из этих больных инвалидность установлена по поводу ОА 3–4-й стадии [5]. Поскольку первичная и общая заболеваемость ОА прямо связаны с возрастом и увеличением продолжительности жизни, в перспективе ожидается дальнейший прирост числа больных ОА.

Наиболее достоверная информация о заболеваемости ОА может быть получена только в результате специально организованных эпидемиологических исследований. По данным проведенного в конце 1970-х гг. многоцентрового советского исследования, в котором анализировались результаты анкетирования работников заводов разных регионов страны и данные официальной статистики, общая заболеваемость болезнями костно-мышечной системы (БКМС) среди взрослых составила 70,0 на 1000 населения [6]. С учетом того, что в последние четыре десятилетия крупных исследований по мониторингу эпидемиологической ситуации в Российской Федерации (РФ) не проводилось, основным источником информации о заболеваемости служит официальная статистика государственной системы здравоохранения. По официальным данным 2016 г., общая заболеваемость БКМС составляет 21,3 на 1000 населения, что значительно ниже данных 40-летней давности [5].

До настоящего времени не существует единого регистра пациентов с установленным диагнозом ОА; учет данных пациентов ведется по форме № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», утвержденной Приказом Росстата от 24.12.2018 № 773. Такие статистические данные, сформированные на основании формы № 12 ежегодного отчета учреждений здравоохранения, отражают лишь общие тенденции первичной и общей заболеваемости, не учитывая при этом особенности распределения нозологии по полу и возрастным периодам [7].

Для совершенствования ревматологической службы в РФ необходимо определить истинные масштабы первичной и общей заболеваемости для определенных нозо-

логий. Наметившиеся в последние годы демографические сдвиги, обусловленные трудовой миграцией, ростом числа лиц пенсионного возраста, нестабильные экономические условия являются поводом для анализа заболеваемости ОА в свете изменяющихся социально-экономических факторов.

Цель настоящей работы — детализированная оценка трендов динамики заболеваемости остеоартритом в Российской Федерации, Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) и Архангельской области (АО).

Материалы и методы

На проведение исследования было получено разрешение комитета по этике ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск) № 10 от 21.12.2011. Оценивали тренды динамики первичной и общей заболеваемости (распространенности) ОА в РФ, СЗФО и АО в период 1994–2018 гг. по данным ежегодных статистических отчетов Министерства здравоохранения (МЗ) РФ (форма № 12) [7].

Процедура регистрации первичного ОА регламентируется приказом МЗ РФ от 15.12.2014 № 834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению» (Приложение № 4, форма 025-1/у). До 2004 г. учет заболеваний проводили на основании «Статистического талона для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов» по форме 025-2/у (Приказ МЗ СССР от 04.10.1980 № 1030 «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения»). В период с 2004 по 2014 г. действовал приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.11.2004 № 255 «О Порядке оказания первичной медико-санитарной помощи гражданам, имеющим право на получение набора социальных услуг» (учетная форма 025-12/у «Талон амбулаторного пациента»).

В соответствии с действующим приказом информацию по всем впервые выявленным случаям ОА заносит в учетную форму 025-1/у «Талон пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» врач-специалист и (или) медицинский работник со средним профессиональным образованием, работающий на приеме с соответствующим специалистом. Талон, согласно п. 1.1 Приложения № 4 к приказу, формируется в форме электронного документа, подписанного с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи врача. Данные талонов сводят в конце отчетного года в единую форму № 12 в каждом лечебном учреждении для прикрепленного населения на конец отчетного года. На основании этих данных каждый регион формирует единый отчет для вышестоящего подразделения Федеральной службы государственной статистики.

Врач-специалист устанавливает диагноз ОА при рентгенологической верификации на основании критериев Altman при исключении системных ревматических заболеваний [8].

Показатели и методы оценки. Рассчитывали показатели, доступные в рамках эпидемиологического исследования: 1) первичная заболеваемость — отношение ежегодного числа вновь выявленных случаев ОА к среднегодовой численности населения (СГЧН, среднее между данными на 1 января текущего и следующего годов) на 100 000 человек населения АО; 2) общая заболеваемость (распространенность) — отношение общего количества пациентов с установленным диагнозом ОА, состоящих на учете, к СГЧН. Для вычисления первичной и общей заболеваемости данные о численности населения АО и его составе по полу и возрасту были получены в региональном бюро статистики — Архангельскстат [9–17]. Полученные данные сравнивали с соответствующими показателями в РФ и СЗФО, которые брали из свободно доступных статистических сборников Росстата [18–21]. Анализ подвергались данные в когорте взрослого населения (18 лет и старше).

Для оценки временных трендов применяли сегментированный анализ с помощью программы Joinpoint Regression Program, v. 4.7.0.0 (National Cancer Institute, США). Этот математический инструмент позволяет выявить линейные тренды, оценить их статистическую значимость и обнаружить временные точки их смены (joinpoints), что дает возможность связать последние с изменениями в практике регистрации и диагностики заболевания на популяционном уровне.

Методом пермутации программа выбирает наименьшее количество точек соединения трендов, пока

при добавлении еще одной точки улучшение не становится статистически значимым. Таким образом, в окончательной модели каждую из joinpoints и соответствующие изменения в трендах можно интерпретировать как значимые. Предельным количеством точек смены трендов для сегментированного анализа было установлено четыре. Различия между временными периодами с различными линейными трендами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В течение трех последних десятилетий в РФ и отдельных ее регионах наблюдается неуклонное повышение первичной заболеваемости ОА (рис. 1). Однако этот показатель широко варьирует даже в больших популяциях. Так, в период с 2004 по 2012 г. в РФ наблюдалось логически трудно объяснимое снижение числа ежегодно выявленных случаев ОА.

При этом в тот же период во всех определенных для анализа территориях наблюдался довольно стабильный рост общей заболеваемости ОА (рис. 2). Только в 2016 г. было зафиксировано труднообъяснимое снижение количества случаев ОА как по СЗФО, так и в АО при стабильных показателях в целом по России.

Результаты анализа трендов показателей первичной заболеваемости ОА в РФ, СЗФО и АО с помощью сегментированной регрессии приведены на рисунке 3.

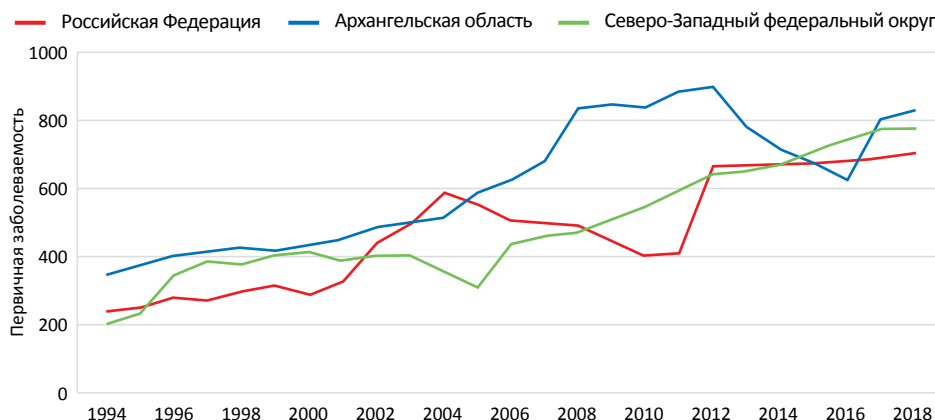


Рис. 1. Динамика первичной заболеваемости остеоартритом в Российской Федерации, Северо-Западном федеральном округе и Архангельской области в 1994–2018 гг., грубые показатели по данным Госкомстата [19–21]

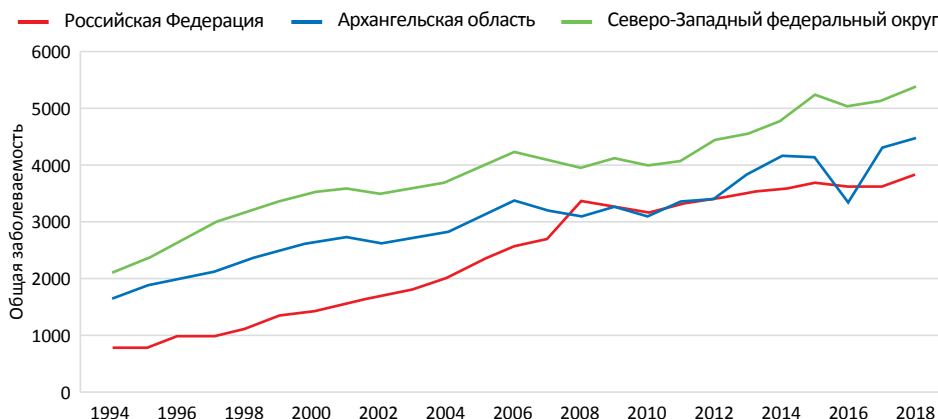


Рис. 2. Динамика общей заболеваемости (распространенности) остеоартритом в Российской Федерации, Северо-Западном федеральном округе и Архангельской области в 1994–2018 гг., грубые показатели по данным Госкомстата [19–21]

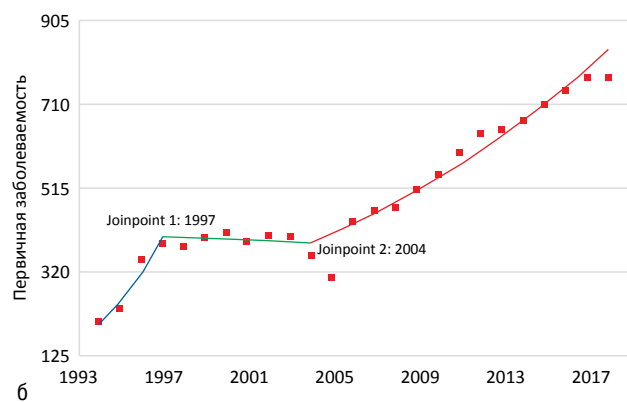
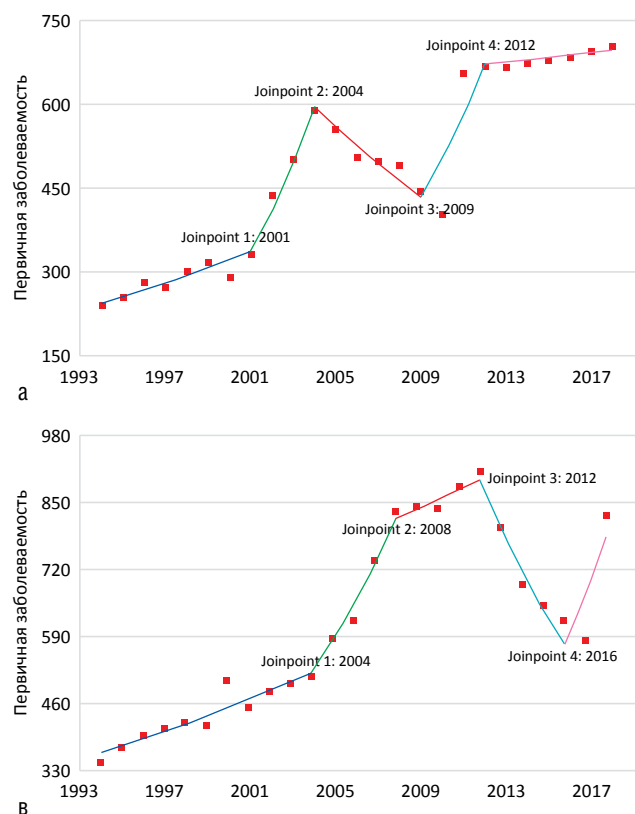


Рис. 3. Динамика первичной заболеваемости остеоартритом за период 1994–2018 гг., сегментированная регрессия, стабильные регрессионные модели (Joinpoint v. 4.7.0.0): а – Российская Федерация, четыре точки сопряжения; б – Северо-Западный федеральный округ, две точки сопряжения; в – Архангельская область, четыре точки сопряжения

Анализ показал существенное несовпадение трендов первичной заболеваемости ОА в РФ, СЗФО и АО. Так, с 2004 по 2008 г. в РФ после периода повышения первичной заболеваемости регистрировался ее статистически значимый спад на 6,2% в год, сменившийся резким подъемом с 486,9 до 669,3 на 100 тыс. населения в 2012 г. С этого перелома тренда показатели первичной заболеваемости ОА в РФ растут стабильно на 0,6% в год. Такие существенные изменения трендов первичной заболеваемости ОА были совсем не характерны для СЗФО, где после некоторых вариаций трендов первичная заболеваемость ОА после того же 2004 г. стабильно росла – с 310,5 до 772,9 на 100 тыс. населения в 2018 г. – на 5,6% ежегодно. В период после 2004 г. в АО регистрировался рост первичной заболеваемости на 3,5–12,0% в год до 2012 г., затем показатель резко снизился – с 834,2 до 623,5 на 100 тыс. населения в 2016 г., после чего последовал настолько же резкий его рост до 827,2 на 100 тыс. населения в 2018 г.

На рисунке 4 представлены результаты сегментированного анализа динамики общей заболеваемости ОА в РФ, СЗФО и АО. Во всех территориях общая заболеваемость росла. Значения этого показателя в 2000 и 2018 гг. составляли 1427,6 и 3852,5; 3546,0 и 5398,6; 2679,0 и 4490,1 на 100 тыс. населения для РФ, СЗФО и АО соответственно. При этом, в отличие от первичной заболеваемости, показатель общей заболеваемости ОА варьировал в исследуемый период не столь существенно: ежегодный прирост составляет 3,4–10,5% для всех территорий.

В целом наблюдается отсутствие взаимосвязи между трендами первичной и общей заболеваемости внутри территорий. Так, в РФ в период с 2004 по 2008 г., когда первичная заболеваемость ОА резко падала, отмечен стабильным ростом общей заболеваемости с 2041,6 до 3383,3 на 100 тыс. населения, несмотря на то, что доля

первичной заболеваемости в общей составляет 20–25%. Подобное несоответствие можно отметить и на других анализируемых территориях.

Обсуждение

В настоящей статье представлен анализ трендов первичной и общей заболеваемости остеоартритом в РФ, СЗФО и АО в период 1994–2018 гг. на основе данных официальной формы государственной отчетности № 12. Тренды общей заболеваемости, как следует из их сегментированного анализа, в целом совпадали в трех анализируемых популяциях. Однако установлены статистически значимые вариации трендов первичной заболеваемости, существенно отличающиеся друг от друга по направленности и временным точкам их излома в РФ, СЗФО и АО. При общей тенденции старения населения РФ и повышения риска ОА только вследствие этого [22] отмечались периоды статистически значимого *снижения* уровней первичной заболеваемости.

Можно полагать, что диагностика первичного ОА могла улучшиться после введения в 2013 г. единых клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России по диагностике и лечению ОА [23]. Однако тренды первичной заболеваемости в РФ и СЗФО после этого не менялись, а в АО показатель снизился. Возможно, это связано с неточностями в ранее проводимой диагностике заболеваний.

Колебания заболеваемости ОА на уровне РФ и АО также могут быть связаны с низкой обеспеченностью врачами-ревматологами и терапевтами, которая не адаптирована к низкой плотности населения в большинстве регионов РФ, а особенно в СЗФО [24], ростом доходов населения и более частым обращением за помощью в негосударственные

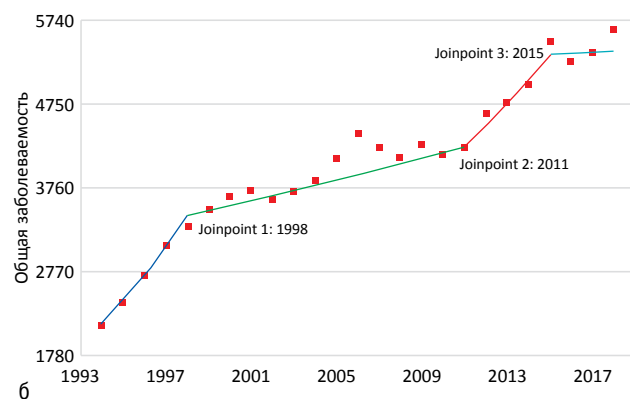
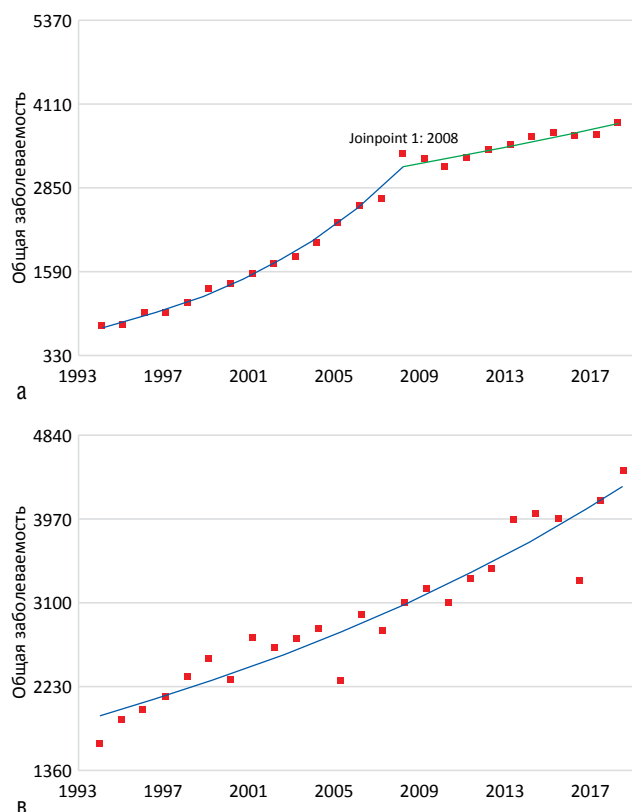


Рис. 4. Динамика общей заболеваемости остеоартритом за период 1994–2018 гг., сегментированная регрессия, стабильные регрессионные модели (Joinpoint v. 4.7.0.0): а – Российская Федерация, одна точка сопряжения; б – Северо-Западный федеральный округ, три точки сопряжения; в – Архангельская область, нет точек сопряжения

лечебные учреждения, не отчитывающиеся по форме № 12. Наконец, в 2011–2016 гг. в 30 регионах РФ произошло снижение бюджетного финансирования здравоохранения, а наиболее низкие ассигнования на здравоохранение наблюдались в СЗФО, в частности в АО. Вероятно, этим фактом можно объяснить существенное снижение уровня первичной заболеваемости остеоартритом в АО именно в этот период. Позднее перераспределение потоков финансирования привело к росту расходов территориальных фондов обязательного медицинского страхования субъектов РФ в среднем на 183% за 6 лет [25]. Это способствовало увеличению доступности высокотехнологичной медицинской помощи, включая эндопротезирование суставов у больных ОА, что косвенно могло повлиять на улучшение его диагностики [26].

Таким образом, описанные выше изменения трудно объяснить конкретными событиями федерального или регионального уровней, влияющими на количество больных и частоту регистрации ОА, – по-видимому, они носят случайный характер. Тогда на первый план выходит вопрос о качестве первичной диагностики (регистрации) ОА. Мы полагаем, что сбой регистрации случаев ОА происходит на уровне первичного звена.

Согласно действующим приказам МЗ РФ и профстандартам по отдельным врачебным специальностям, диагноз ОА имеют право устанавливать все врачи-специалисты. Исключение составляют врачи общей практики (семейные врачи): согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17.01.2005 № 84 «О порядке осуществления деятельности врача общей практики (семейного врача)» [27], такой специалист может только направлять пациентов на консультации к другим врачам-специалистам для стационарного и восстановительного лечения по медицинским показаниям (п. 9).

Профессиональные стандарты для врачей-специалистов утверждены приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 12.11.2018 № 698н [28]. Именно в этом документе определена основная цель вида профессиональной деятельности врача – «...профилактика, диагностика, лечение травм, заболеваний и (или) состояний костно-мышечной системы». ОА как заболевание, которое необходимо диагностировать и лечить, упоминается в серии приказов МЗ РФ от 24.12.2012 «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи...» для различных его локализаций, где единственной врачебной специальностью, имеющей полномочия первичной диагностики ОА, является травматология. Врачи-ревматологи, согласно Приказу МЗ РФ от 12.11.2012 № 900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология», должны ставить диагноз ОА и помогать в диагностике данного заболевания врачам других специальностей.

Можно предполагать, что путаница в распределении полномочий в первичной диагностике ОА приводит к различиям практики в разных регионах и, очень вероятно, в разные периоды. Это могло стать главной причиной столь значительных вариаций в трендах данного показателя во всех трех анализируемых популяциях и внутри каждой из них.

При недостатке возможностей регистрации ОА анализ данных приблизителен. В нашем исследовании зарегистрировано увеличение общей заболеваемости ОА среди взрослого населения РФ, СЗФО и АО в период с 1994 по 2018 г. на 495%, 254% и 276% соответственно. При этом оценки за 2018 г. различаются тоже очень существенно: от 3850 на 100 тыс. населения в РФ до 5399 на 100 тыс. населения в СЗФО. Из ежегодно публикуемых

отчетов ревматологических служб приводятся различающиеся данные по приросту первичной и общей заболеваемости ОА. Например, по данным В.А. Насоновой и соавт., в 1996 г. распространенность ОА составила 990 на 100 тыс. взрослого населения, а динамика роста в период с 1994 по 1998 г. составила +44% [2]. Аналогичная приблизительная описательная картина опубликована в ведущих ревматологических журналах по заболеваемости ОА. Например: «за период с 2011 по 2016 г. заболеваемость ОА увеличилась на 11%, с 2,8‰ в 1996 г. выросла до 6,7‰ в 2016 г., что составило +139%. Рост заболеваемости в 1994–1998 гг. составил 25%, тогда как в 2011–2016 гг. заболеваемость выросла всего на 6,3%» [25].

Известно, что наиболее высокая общая заболеваемость ОА наблюдается у населения старше 65 лет — в этой группе она достигает 80%. При этом в течение последних лет наблюдается старение населения РФ [25], связанное с уменьшением рождаемости и увеличением продолжительности жизни. Для нивелирования влияния этого явления на заболеваемость ОА необходимо проводить стандартизацию по возрасту. В стандартизированной государственной форме отчетности № 12 отсутствуют сведения о возрасте и поле пациентов с регистрируемыми заболеваниями, хотя при ОА эти факторы очень важны. Метод прямой стандартизации можно применять только при наличии персонифицированных данных, которые доступны в регистре больных ОА. Проект такого регистра был сформирован еще в 2006 г. по примеру онкологических регистров, успешно осуществляющих свою деятельность на территории РФ как минимум с начала 2000-х годов и способных выступать в качестве надежного ресурса как для практической, так и для научной деятельности [29]. Данные обо всех пациентах с установленным диагнозом ОА должны быть внесены в единую базу, которая ведется в областных ревматологических центрах РФ. С определенной периодичностью эти данные должны передаваться в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для обработки. Однако до настоящего времени такой учет пациентов не ведется. В настоящее время без единого регистра мы лишь опосредованно судим о неких «неблагоприятных демографических тенденциях, наметившихся в последние десятилетия», которые позволяют «законо-

мерно предположить более быстрые темпы роста заболеваемости ОА» [25].

В целом очевидно, что несовершенство регистрации статистических данных по ОА ставит под сомнение их надежность. Назрела необходимость создания регистра ОА, способного на основе персонифицированных данных больных обеспечить качественный учет заболеваемости. Более глубокий анализ существующей системы регистрации ОА по данным определенных лечебных учреждений отдельно взятого областного центра (г. Архангельск) запланирован в следующей работе.

Заключение

Анализ официальной статистической информации о первичной и общей заболеваемости ОА показывает существенную вариацию показателей; их колебания никак не связаны с изменениями в практике диагностики и лечения этого заболевания и могут быть обусловлены пробелами в его регистрации. Существующая система статистического учета ОА не персонифицирована, не учитывает пол и возраст больных. Улучшение эпидемиологической оценки ОА возможно при внедрении в практику системы персонифицированного учета пациентов — регистра ОА по примеру онкологических регистров, регистров родов и др., которые уже существуют на территориях РФ. Для пилотного исследования можно ввести такой регистр в одном субъекте — Архангельской области — и провести сравнение с официальными данными статистики. При положительном результате можно рекомендовать внедрение персонифицированной регистрации ОА в РФ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81:646–656.
2. Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Амирджанова ВН, Якушева ЕО, Лобарева ЕС, Loginova EYu. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в России: динамика статистических показателей за 5 лет (1994–1998 гг.). *Научно-практическая ревматология*. 2000;38(2):4–12. [Nasonova VA, Folomeeva OM, Amirjanova VN, Yakusheva EP, Lobareva ES, Loginova EYu. Musculoskeletal and connective tissue diseases in Russia: Dynamics of statistical indices for 5 years (1994–1998). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2000;38(2):4–12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2000-1226
3. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):266–270. [Balabanova RM, Dubinina TV, Erdes ShF. Trends in the incidence of rheumatic diseases in the adult population of Russia over 2010–2014. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):266–270 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-266-270
4. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):15–21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):15–21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
5. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):10–12. [Balabanova RM, Erdes SF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–124 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-702

6. Беневоленская ЛИ, Бржезовский ММ. Эпидемиология ревматических болезней. М.: Медицина; 1988:235. [Benevolenskaya LI, Brzhezovsky MM. Epidemiology of rheumatic diseases. Moscow: Meditsina; 1988:235 (In Russ.)].
7. Приказ Министерства экономического развития Российской Федерации, Федеральной службы государственной статистики от 24.12.2018 N 773 «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья». [Order of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation, Federal State Statistics Service d.d. December 24, 2018 N 773 "On the approval of federal statistical observation forms with instructions for filling them out for the organization of federal statistical observation in the field of health protection by the Ministry of Health of the Russian Federation" (In Russ.)].
8. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1991;34:505-514.
9. Федеральная служба государственной статистики, Управление Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области и Ненецкому автономному округу (Архангельскстат). Статистический ежегодник Архангельской области 2010 г. Архангельск: Архангельскстат; 2011. [Federal State Statistics Service, Administration of the Federal State Statistics Service for the Arkhangelsk Region and the Nenets Autonomous District (Arkhangelskstat). Statistical yearbook of the Arkhangelsk Region for 2010. Arkhangelsk: Arkhangelskstat; 2011 (In Russ.)]. URL: https://arhangelskstat.gks.ru/publication_arh (Дата доступа: 08.10.2021).
10. Федеральная служба государственной статистики, Управление Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области и Ненецкому автономному округу (Архангельскстат). Статистический ежегодник Архангельской области 2011 г. Архангельск: Архангельскстат; 2012. [Federal State Statistics Service, Administration of the Federal State Statistics Service for the Arkhangelsk Region and the Nenets Autonomous District (Arkhangelskstat). Statistical yearbook of the Arkhangelsk Region for 2011. Arkhangelsk: Arkhangelskstat; 2012 (In Russ.)]. URL: https://arhangelskstat.gks.ru/publication_arh (Дата доступа: 08.10.2021).
11. Федеральная служба государственной статистики, Управление Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области и Ненецкому автономному округу (Архангельскстат). Статистический ежегодник Архангельской области 2012 г. Архангельск: Архангельскстат; 2013. [Federal State Statistics Service, Administration of the Federal State Statistics Service for the Arkhangelsk Region and the Nenets Autonomous District (Arkhangelskstat). Statistical yearbook of the Arkhangelsk Region for 2012. Arkhangelsk: Arkhangelskstat; 2013 (In Russ.)]. URL: https://arhangelskstat.gks.ru/publication_arh (Дата доступа: 08.10.2021).
12. Федеральная служба государственной статистики, Управление Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области и Ненецкому автономному округу (Архангельскстат). Статистический ежегодник Архангельской области 2013 г. Архангельск: Архангельскстат; 2014. [Federal State Statistics Service, Administration of the Federal State Statistics Service for the Arkhangelsk Region and the Nenets Autonomous District (Arkhangelskstat). Statistical yearbook of the Arkhangelsk Region for 2013. Arkhangelsk: Arkhangelskstat; 2014 (In Russ.)]. URL: https://arhangelskstat.gks.ru/publication_arh (Дата доступа: 08.10.2021).
13. Федеральная служба государственной статистики, Управление Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области и Ненецкому автономному округу (Архангельскстат). Статистический ежегодник Архангельской области 2014 г. Архангельск: Архангельскстат; 2015. [Federal State Statistics Service, Administration of the Federal State Statistics Service for the Arkhangelsk Region and the Nenets Autonomous District (Arkhangelskstat). Statistical yearbook of the Arkhangelsk Region for 2014. Arkhangelsk: Arkhangelskstat; 2015 (In Russ.)]. URL: https://arhangelskstat.gks.ru/publication_arh (Дата доступа: 08.10.2021).
14. Федеральная служба государственной статистики, Управление Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области и Ненецкому автономному округу (Архангельскстат). Статистический ежегодник Архангельской области 2015 г. Архангельск: Архангельскстат; 2016. [Federal State Statistics Service, Administration of the Federal State Statistics Service for the Arkhangelsk Region and the Nenets Autonomous District (Arkhangelskstat). Statistical yearbook of the Arkhangelsk Region for 2015. Arkhangelsk: Arkhangelskstat; 2016 (In Russ.)]. URL: https://arhangelskstat.gks.ru/publication_arh (Дата доступа: 08.10.2021).
15. Федеральная служба государственной статистики, Управление Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области и Ненецкому автономному округу (Архангельскстат). Статистический ежегодник Архангельской области 2016 г. Архангельск: Архангельскстат; 2017. [Federal State Statistics Service, Administration of the Federal State Statistics Service for the Arkhangelsk Region and the Nenets Autonomous District (Arkhangelskstat). Statistical yearbook of the Arkhangelsk Region for 2016. Arkhangelsk: Arkhangelskstat; 2017 (In Russ.)]. URL: https://arhangelskstat.gks.ru/publication_arh (Дата доступа: 08.10.2021).
16. Федеральная служба государственной статистики, Управление Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области и Ненецкому автономному округу (Архангельскстат). Статистический ежегодник Архангельской области 2017 г. Архангельск: Архангельскстат; 2018. [Federal State Statistics Service, Administration of the Federal State Statistics Service for the Arkhangelsk Region and the Nenets Autonomous District (Arkhangelskstat). Statistical yearbook of the Arkhangelsk Region for 2017. Arkhangelsk: Arkhangelskstat; 2018 (In Russ.)]. URL: https://arhangelskstat.gks.ru/publication_arh (Дата доступа: 08.10.2021).
17. Федеральная служба государственной статистики, Управление Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области и Ненецкому автономному округу (Архангельскстат). Статистический ежегодник Архангельской области 2018 г. Архангельск: Архангельскстат; 2019. [Federal State Statistics Service, Administration of the Federal State Statistics Service for the Arkhangelsk Region and the Nenets Autonomous District (Arkhangelskstat). Statistical yearbook of the Arkhangelsk Region for 2018. Arkhangelsk: Arkhangelskstat; 2019 (In Russ.)]. URL: https://arhangelskstat.gks.ru/publication_arh (Дата доступа: 08.10.2021).
18. Александрова ГА, Поликарпов АВ, Огрызко ЕВ, Голубев НА, Кадулина НА, Беляева ИМ, и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2014 году. Статистические материалы. М.; 2015:165. [Aleksandrova GA, Polikarpov AV, Ogryzko EV, Golubev NA, Kadulina NA, Belyaeva IM, et al. The incidence of the adult population of Russia in 2014. Statistical materials. Moscow; 2015:165 (In Russ.)]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2014-god> (Дата доступа: 08.10.2021).
19. Александрова ГА, Поликарпов АВ, Голубев НА, Оськов ЮИ, Кадулина НА, Беляева ИМ, и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2015 году. Статистические материалы. М.; 2016:159. [Aleksandrova GA, Polikarpov AV, Golubev NA, Oskov YuI, Kadulina NA, Belyaeva IM, et al. The incidence of the adult population of Russia in 2015. Statistical materials. Moscow; 2016:159 (In Russ.)]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2015-god> (Дата доступа: 08.10.2021).
20. Александрова ГА, Поликарпов АВ, Голубев НА, Оськов ЮИ, Кадулина НА, Беляева ИМ, и др. Заболеваемость взрослого

- населения России в 2016 году. Статистические материалы. М.;2017:161. [Aleksandrova GA, Polikarpov AV, Golubev NA, Oskov YuI, Kadulina NA, Belyaeva IM, et al. The incidence of the adult population of Russia in 2016. Statistical materials. Moscow;2017:161 (In Russ.)]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god> (Дата доступа: 08.10.2021).
21. Поликарпов АВ, Александрова ГА, Голубев НА, Тюрина ЕМ, Оськов ЮИ, Шелепова ЕА. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. М.;2018:160. [Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM, Oskov YuI, Shelepova EA. The incidence of the adult population of Russia in 2017. Statistical materials. Moscow;2018:160 (In Russ.)]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (Дата доступа: 08.10.2021).
 22. Титова ЛВ, Макарова МВ. Анализ заболеваемости ревматическими заболеваниями в Архангельской области: динамика статистических показателей за 2010–2015 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):521–525. [Titova LV, Makarova MV. Analysis of the incidence of rheumatic diseases in the Arkhangelsk region: Trends in the 2010–2015 statistical characteristics. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):521–525 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-521-525
 23. Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. М.;2013. [Association of Rheumatologists of Russia. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis. Moscow;2013 (In Russ.)]. URL: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (Дата доступа: 08.10.2021).
 24. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, Фоломеева ОМ. Ревматические болезни и ревматологическая служба в Центральном Федеральном округе России. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(4):4–7. [Nasonov EL, Nasonova VA, Folomeeva OM. Rheumatic diseases and rheumatological service in the Central Federal District of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):4–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-609
 25. Кабалык МА. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):416–422. [Kabalyk MA. Prevalence of osteoarthritis in Russia: Regional aspects of trends in statistical parameters during 2011–2016. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):416–422 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-416-422
 26. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):5–7. [Balabanova RM, Erdes SF. Rheumatic diseases in the adult population in Federal districts of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):5–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-5-7
 27. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17.01.2005 N 84 «О порядке осуществления деятельности врача общей практики (семейного врача)» [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation d.d. January 17, 2005 N 84 “On the procedure for performing the activities of a general practitioner (family doctor)” (In Russ.)].
 28. Профессиональные стандарты и справочники должностей. Здравоохранение. [Professional standards and job reference books. Healthcare (In Russ.)]. URL: https://classdoc.ru/profstandart/02_health (Дата доступа: 08.10.2021).
 29. Вальков МЮ., Карпунов АА., Коулман МП., Аллемани К, Панкратьева АЮ, Потехина ЕФ, и др. Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология человека*. 2017;5:54–62. [Valkov MYu, Karpunov AA, Coleman MP, Allemanni C, Pankratieva AYu, Potekhina EF, et al. The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare. *Human Ecology*. 2017;5:54–62 (In Russ.)].

Макарова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9144-3901>

Вальков М.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3220-9638>

Факторы риска низкой минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе с системной склеродермией

А.О. Ефремова, Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.А. Никитинская

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

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

Контакты: Ефремова Арина Олеговна, ari1903@mail.ru

Contacts: Arina Efremova, ari1903@mail.ru

Поступила 20.08.2021

Принята 31.08.2021

Цель исследования — определить частоту остеопороза (ОП) и выявить факторы риска снижения минеральной плотности кости (МПК) у женщин в постменопаузе с системной склеродермией (ССД).

Материалы и методы. В исследование включены 113 женщин (медиана возраста — 60,0 [54,0; 63,0] лет) в постменопаузе с достоверным диагнозом ССД по критериям ACR/EULAR (2013). Критерием исключения было наличие overlap-синдромов. Все женщины были опрошены по унифицированной анкете, им проведено лабораторное и инструментальное обследование, включавшее денситометрию.

Результаты. ОП и остеопения хотя бы в одной области измерения диагностированы у 45,1 и 48,7% женщин соответственно. При многофакторном линейном регрессионном анализе выявлено негативное влияние общей длительности приема глюкокортикоидов (ГК) на величину МПК в поясничном отделе позвоночника ($b=-0,005$; $R^2=0,136$; $p=0,017$). Индекс массы тела (ИМТ) ($b=0,007$; $R^2=0,208$; $p<0,001$), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ($b=0,313$; $R^2=0,213$; $p<0,001$) позитивно, а кумулятивная доза ГК ($b=-0,269$; $R^2=0,134$; $p<0,001$), длительность приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) ($b=-0,277$; $R^2=0,291$; $p<0,001$) и длительность постменопаузы ($b=-0,223$; $R^2=0,134$; $p<0,001$) негативно влияли на МПК шейки бедра. МПК в проксимальном отделе бедра в целом позитивно коррелировала с ИМТ ($b=0,493$; $R^2=0,244$; $p<0,001$), СКФ ($b=0,313$; $R^2=0,150$; $p<0,001$), уровнем 25-гидрокси кальциферола ($b=0,273$; $R^2=0,284$; $p=0,001$) и негативно — с кумулятивной дозой ГК ($b=-0,219$; $R^2=0,289$; $p<0,001$).

Заключение. Сниженную МПК имели 93,8% женщин в постменопаузе с ССД. Из традиционных факторов риска на состояние МПК оказывали влияние лишь ИМТ, длительность постменопаузы и уровень витамина D, а среди специфических — кумулятивная доза и длительность приема ГК, ИПП и СКФ.

Ключевые слова: остеопения, остеопороз, системная склеродермия, минеральная плотность кости, факторы риска

Для цитирования: Ефремова АО, Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Никитинская ОА. Факторы риска низкой минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):592–598.

RISK FACTORS FOR LOW BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Arina O. Efremova, Natalia V. Toroptsova, Olga V. Dobrovolskaya, Maya N. Starovoiitova, Oksana V. Desinova, Oksana A. Nikitinskaya

Aim of the research — to determine the frequency of osteoporosis (OP) and to identify risk factors for a decrease in bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with systemic sclerosis (SSc).

Subjects and methods. The study included 113 postmenopausal women (median age — 60.0 [54.0; 63.0] years) with a reliable diagnosis of SSc according to the ACR/EULAR criteria (2013). The exclusion criterion was the presence of overlap syndromes. All women were interviewed according to a unified questionnaire, a laboratory and instrumental examination was conducted, including Dual-energy X-ray absorptiometry.

Results. OP and osteopenia in at least one measurement area were diagnosed in 45.1% and 48.7% of women, respectively. Multivariate linear regression analysis revealed a negative effect of the total experience of taking glucocorticoids (GCs) on the value of BMD in the lumbar spine ($b=-0.005$; $R^2=0.136$; $p=0.017$). Body mass index (BMI) ($b=0.007$; $R^2=0.208$; $p<0.001$), glomerular filtration rate (GFR) ($b=0.313$; $R^2=0.213$; $p<0.001$) is positive, and the cumulative dose of GCs ($b=-0.269$; $R^2=0.134$; $p<0.001$), the duration of taking proton pump inhibitors (PPI) ($b=-0.277$; $R^2=0.291$; $p<0.001$) and the duration of postmenopause ($b=-0.223$; $R^2=0.134$; $p<0.001$) negatively affected the BMD of the femoral neck. BMD in the total hip (TH) was generally positively associated with BMI ($b=0.493$; $R^2=0.244$; $p<0.001$), GFR ($b=0.313$; $R^2=0.150$; $p<0.001$), 25-hydroxy calciferol level ($b=0.273$; $R^2=0.284$; $p=0.001$), and negatively — with the cumulative dose of GCs ($b=-0.219$; $R^2=0.289$; $p<0.001$).

Conclusion. 93.8% of postmenopausal women with SSc had reduced BMD. Of the traditional risk factors, only BMI, the duration of postmenopause and the level of vitamin D had an impact on the state of BMD, and among the specific ones — the cumulative dose and duration of taking GCs, PPI and GFR.

Key words: osteopenia, osteoporosis, systemic sclerosis, bone mineral density, risk factors

For citation: Efremova AO, Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Starovoiitova MN, Desinova OV, Nikitinskaya OA.

Risk factors for low bone mineral density in postmenopausal women with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):592–598 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-592-598

Остеопороз (ОП) — системное заболевание, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее качества (микроархитектоники), приводящее к хрупкости костей, которая проявляется переломами,

возникающими при незначительной травме (например, при падении с высоты не выше собственного роста) или спонтанно [1]. В качестве причин развития вторичного ОП рассматриваются ревматические заболевания,

такие как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит. При этом только РА включен в алгоритм FRAX как независимый предиктор остеопоротических переломов.

Системная склеродермия (ССД) — полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах [1]. По данным метаанализа, проведенного L. Zhong и соавт. [2], распространенность ССД в мире составляет 23 случая (95%ДИ: 16; 29) на 100 тыс. населения. В России ежегодная заболеваемость и распространенность ССД в зависимости от региона достигают 3–20 и 30–300 случаев на 1 млн населения соответственно. Среди больных ССД в 5–7 раз больше женщин, чем мужчин [1].

В течение последних лет появились немногочисленные работы по изучению состояния минеральной плотности костей (МПК) у больных ССД, частоты и факторов риска ОП при данной нозологии. В опубликованных исследованиях частота ОП и остеопении (ОПе) у пациентов с ССД варьировала в широких пределах, например, для ОП — от 12,5% [3] до 51,1% [4], для ОПе — от 27% [5] до 53,3% [6]. В метаанализе, проведенном Y.N. Wan и соавт. [7], было продемонстрировано, что у больных ССД снижение МПК происходит во всех областях, однако наиболее выражено в шейке бедра (ШБ).

В литературе нет единого мнения о связи между ССД и ОП. Как вероятные факторы риска снижения МПК у пациентов с ССД рассматриваются диффузный подтип заболевания, низкий индекс массы тела (ИМТ), поражение внутренних органов, мальабсорбция, ранняя менопауза, низкий уровень 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) [8]. В то же время в работе A. Corrado и соавт. [9] не было установлено четкой связи между диффузной формой ССД, интерстициальным поражением легких (ИПЛ), легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), гипотонией пищевода, мальабсорбцией, поражением мышц и почек в рамках заболевания, длительностью постменопаузы и величиной МПК. В более позднем проспективном исследовании S. Thietart и соавт. [10] оценивались как традиционные, так и связанные с заболеванием факторы риска ОП. Авторы не выявили связи таких факторов, как возраст, курение, личный или семейный анамнез переломов, употребление алкоголя, вес, ИМТ, длительное лечение глюкокортикоидами (ГК), ранняя менопауза и заболевания щитовидной железы с развитием ОП у больных ССД. Не было обнаружено существенных различий по каждому счету Родана, подтипу и продолжительности ССД, наличию кальциноза, мальабсорбции, приему ингибиторов протонной помпы (ИПП), циклофосамида и ГК, а также профилю аутоантител между пациентами с ОП и без него. Однако между ними отмечались статистически значимые различия по частоте суб-окклюзии кишечника, показателям диффузионной способности легких (ДСЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), DAS28-СРБ, частоте выявления эрозий в мелких суставах кистей и клиренсу креатинина [10]. Кроме того, авторы показали, что больные ССД имеют статистически значимо более низкую МПК в области проксимального отдела бедра (ПОБ) по сравнению с популяционным контролем, в то время как МПК позвоночника была сопоставимой в этих двух группах.

Таким образом, в настоящее время связь между ССД и величиной МПК изучена недостаточно, а факторы, влияющие на нее, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования — определить частоту остеопороза и выявить факторы риска снижения минеральной плотности ткани у женщин в постменопаузе с системной склеродермией.

Материал и методы

В исследование включены 113 женщин в постменопаузе с достоверным диагнозом ССД по критериям ACR/EULAR (2013), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Критерием исключения было наличие overlap-синдромов. Медиана возраста больных составила 60,0 [54,0; 63,0] лет, медиана длительности заболевания — 10,0 [6,0; 15,0] лет. Глюкокортикоиды (ГК) в течение более 3 месяцев принимали 94 (83,1%) пациентки. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Все женщины были опрошены по унифицированной анкете, которая включала социально-демографические параметры, гинекологический анамнез, данные по падениям и переломам, семейный анамнез ОП и переломов, информацию о сопутствующих заболеваниях, лекарственной терапии; оценивалось суточное потребление кальция с продуктами питания. Инструментальное обследование включало капилляроскопию ногтевого ложа, спирометрию, компьютерную томографию легких, электрокардиографию, эхокардиографию, гастроскопию, двухэнергетическую рентгеновскую денситометрию (DXA, dual X-ray absorptiometry) поясничного отдела позвоночника (L_1-L_4), ШБ и ПОБ в целом. МПК оценивали по абсолютному показателю и Т-критерию (количество стандартных отклонений (СО) в сравнении с пиком костной массы молодых взрослых людей). ОП диагностировался при значении Т-критерия $<-2,5$ СО, ОПе — при значении Т-критерия от -1 до $-2,5$ СО. Проводилось исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ), содержания С-реактивного белка (СРБ), антицентромерных антител (АЦА), антител к Scl70, антинуклеарного фактора (АНФ) методом непрямой иммунофлюоресценции на Her2, уровня креатинина, фосфора, общего кальция, щелочной фосфатазы (ЩФ); рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта — Голта. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определялся методом иммунохемилюминисценции на анализаторе Cobas E411 (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием набора реагентов Elecsys Vitamin D Total (Roche Diagnostics, Швейцария).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ для статистического анализа Statistica for Windows, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Все количественные данные были проанализированы на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро — Уилка. Поскольку распределение большинства количественных признаков отличалось от нормального, все данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения между группами количественных показателей применяли тест Манна — Уитни. Оценку различий качественных признаков проводили с использованием метода χ^2 или Фишера. Проведены корреляционный, однофакторный и множественный линейный регрессионный

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с системной склеродермией (n=113)

Показатель	Значение
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [54,0; 63,0]
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,7 [22,2; 28,3]
Ранняя менопауза, n (%)	30 (26,5)
Длительность постменопаузы (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [6,0; 18,0]
Предшествующий перелом, n (%)	41 (36,3)
Перелом бедра у родителей, n (%)	12 (10,6)
Курение в настоящее время, n (%)	5 (4,4)
Суточное потребление кальция (мг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	673,7 [537,0; 877,0]
Форма заболевания:	
лимитированная, n (%)	77 (68,1)
диффузная, n (%)	36 (31,8)
Длительность ССД (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [6,0; 15,0]
Прием ГК ≥ 3 мес., n (%)	94 (83,1)
Доза ГК (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [5,0; 10,0]
Кумулятивная доза ГК (мг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	14343,75 [4550,0; 27350,0]
Дигитальные язвы, n (%)	26 (23,0)
Кальцинаты, n (%)	10 (8,8)
Контрактуры пальцев кистей, n (%)	28 (24,8)
Остеолиз ногтевых фаланг, n (%)	8 (7,1)
Гипотония пищевода, n (%)	82 (72,6)
Эзофагит, эрозии и язвы пищевода, n (%)	13 (11,5)
ИПП, n (%)	63 (55,8)
ЛАГ, n (%)	15 (13,3)
Сниженная ФЖЕЛ, n (%)	20 (17,7)
Сниженная ДСЛ, n (%)	70 (61,9)
Нарушение ритма сердца, n (%)	39 (34,5)
Перикардит, n (%)	29 (25,7)
Признаки активности заболевания по данным капилляроскопии ногтевого ложа, n (%)	9 (7,9)
Прием ИПП, n (%)	104 (92,0)
Длительность приема ИПП (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,0 [12,0; 72,0]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,1; 7,2]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	16,0 [8,0; 26,0]
Креатинин (мкмоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [60,0; 76,0]
СКФ по Кокрофту – Голту, Ме [25-й; 75-й перцентили]	78,0 [64,0; 97,0]
Фосфор (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [1,1; 1,34]
ЩФ (ед./л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	65,0 [52,0; 73,8]
Общий кальций (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [2,42; 2,55]
25(ОН)D (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,68 [14,31; 23,72]
АНФ+, n (%)	24 (21,3)
АЦА+, n (%)	33 (29,2)
Антитела к Scl70+, n (%)	48 (42,5)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ССД – системная склеродермия; ГК – глюкокортикоиды; ИПП – интерстициальное поражение легких; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; ИПП – ингибиторы протонной помпы; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЩФ – щелочная фосфатаза; 25(ОН)D – 25-гидроксикальциферол; АНФ – антинуклеарный фактор; АЦА – антицентромерные антитела

анализы. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Медиана МПК L_1-L_4 составила 0,95 [0,87; 1,04] г/см², ШБ и ПОБ в целом – 0,78 [0,69; 0,86] г/см² и 0,81 [0,74; 0,91] г/см² соответственно. Сниженная МПК выявлена у 106 (93,8%) пациенток. Ее частота была сопоставима при диффузной и лимитированной формах заболевания. В то же время при диффузной форме ССД ОП выявлялся статистически значимо чаще, чем при лимитированной: соответственно у 23 (63,9%) и 28 (36,4%) больных

($p=0,0062$). Частота ОП, ОПе и нормальной МПК в различных регионах скелета представлена в таблице 2.

Для выявления возможных факторов, влияющих на состояние МПК у пациентов с ССД, был проведен корреляционный анализ между величиной МПК различных областей измерения и традиционными факторами риска ОП, а также некоторыми клиническими и лабораторными признаками ССД. Выявлена прямая корреляционная связь между показателями МПК ШБ и ПОБ в целом с ИМТ и СКФ, а обратная – с наличием дигитальных язв, снижением ДСЛ, длительностью приема ИПП, кумулятивной дозой и длительностью приема ГК (табл. 3). Кроме того, наблюдалась обратная корреляция МПК ШБ

с длительностью ССД, наличием нарушений ритма сердца, длительностью постменопаузы и уровнем СРБ и обратная корреляция МПК ПОБ в целом — с длительностью приема и дозой ГК. Выявлена прямая корреляция МПК L_1-L_4 с уровнем витамина D и обратная — с наличием контрактур пальцев кистей, дозой ГК и уровнем фосфора в сыворотке крови (табл. 3).

Не найдено связи между величиной МПК в любом отделе измерения и возрастом пациенток, количеством потребляемого с продуктами питания кальция, курением, наличием гипотонии или эрозий пищевода, СОЭ, уровнем ЩФ, общего кальция, аутоантител (АЦА, антител к Sc170, АНФ) в сыворотке крови, кожным счетом, наличием ИПП

с ЛАГ или без нее, снижением ФЖЕЛ, перикардитом, признаками активности заболевания по данным капилляроскопии ногтевого ложа, остеолитом ногтевых фаланг и наличием кальцинатов.

Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа представлены в таблице 4. Отрицательные коэффициенты регрессии получены для МПК во всех областях измерения с кумулятивной дозой и длительностью приема ГК. Для МПК в ШБ и ПОБ выявлены позитивные коэффициенты регрессии с ИМТ, СКФ и отрицательные — с длительностью приема ИПП. Также выявлена отрицательная зависимость МПК в ПОБ и ШБ от дозы ГК в настоящее время. МПК L_1-L_4 и ПОБ в целом позитивно

Таблица 2. Частота остеопороза, остеопении и нормальной минеральной плотности ткани у женщин в постменопаузе с системной склеродермией, n (%)

Локализация	ОП	ОПе	Норма
L_1-L_4	35 (31,0%)	58 (51,3%)	20 (17,7%)
ШБ	28 (24,8%)	66 (58,4%)	19 (16,8%)
ПОБ в целом	18 (15,9%)	59 (52,2%)	36 (31,9%)
Всего	51 (45,1%)	55 (48,7%)	7 (6,2%)

Примечание: ОП — остеопороз; ОПе — остеопения; ШБ — шейка бедра; ПОБ — проксимальный отдел бедра

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа между минеральной плотностью костей различных областей измерения и отдельными параметрами у женщин в постменопаузе с системной склеродермией

Параметры	МПК в L_1-L_4	МПК в ШБ	МПК в ПОБ
Длительность заболевания	$R_s = -0,09$; $p > 0,05$	$R_s = -0,29$; $p < 0,05$	$R_s = -0,17$; $p > 0,05$
ИМТ	$R_s = 0,13$; $p > 0,05$	$R_s = 0,48$; $p < 0,05$	$R_s = 0,47$; $p < 0,05$
Длительность постменопаузы	$R_s = -0,10$; $p > 0,05$	$R_s = -0,22$; $p < 0,05$	$R_s = -0,13$; $p > 0,05$
Прием ГК	$R_s = -0,14$; $p > 0,05$	$R_s = -0,14$; $p > 0,05$	$R_s = -0,24$; $p < 0,05$
Доза ГК в настоящее время	$R_s = -0,21$; $p < 0,05$	$R_s = -0,15$; $p > 0,05$	$R_s = -0,23$; $p < 0,05$
Кумулятивная доза ГК	$R_s = -0,11$; $p > 0,05$	$R_s = -0,35$; $p < 0,05$	$R_s = -0,29$; $p < 0,05$
Общий стаж приема ГК	$R_s = -0,15$; $p > 0,05$	$R_s = -0,25$; $p < 0,05$	$R_s = -0,24$; $p < 0,05$
Длительность приема ИПП	$R_s = -0,09$; $p > 0,05$	$R_s = -0,32$; $p < 0,05$	$R_s = -0,20$; $p < 0,05$
Нарушение ритма сердца	$R_s = -0,04$; $p > 0,05$	$R_s = -0,24$; $p < 0,05$	$R_s = -0,16$; $p > 0,05$
Снижение ДСЛ	$R_s = -0,15$; $p > 0,05$	$R_s = -0,22$; $p < 0,05$	$R_s = -0,22$; $p < 0,05$
Контрактуры пальцев кистей	$R_s = -0,19$; $p < 0,05$	$R_s = -0,17$; $p > 0,05$	$R_s = -0,13$; $p > 0,05$
Дигитальные язвы	$R_s = -0,10$; $p > 0,05$	$R_s = -0,20$; $p < 0,05$	$R_s = -0,21$; $p < 0,05$
СКФ (по формуле Кокрофта – Голта)	$R_s = 0,08$; $p > 0,05$	$R_s = 0,34$; $p < 0,05$	$R_s = 0,29$; $p < 0,05$
Уровень фосфора	$R_s = -0,4$; $p < 0,05$	$R_s = -0,13$; $p > 0,05$	$R_s = -0,13$; $p > 0,05$
Уровень СРБ	$R_s = -0,02$; $p > 0,05$	$R_s = -0,27$; $p < 0,05$	$R_s = -0,22$; $p > 0,05$
Содержание 25(ОН)D	$R_s = 0,27$; $p < 0,05$	$R_s = 0,12$; $p > 0,05$	$R_s = 0,19$; $p > 0,05$

Примечание: МПК — минеральная плотность ткани; ШБ — шейка бедра; ПОБ — проксимальный отдел бедра; R_s — коэффициент корреляции Спирмена; ИМТ — индекс массы тела; ГК — глюкокортикоиды; ИПП — ингибиторы протонной помпы; ДСЛ — диффузионная способность легких; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; 25(ОН)D — 25-гидроксикальциферол

Таблица 4. Результаты однофакторного регрессионного анализа

Параметры	МПК в L_1-L_4	МПК в ШБ	МПК в ПОБ
Возраст	$b < 0,001$; $p = 0,94$	$b < 0,003$; $p = 0,04$	$b = -0,001$; $p = 0,48$
ИМТ	$b = 0,004$; $p = 0,15$	$b = 0,01$; $p < 0,01$	$b = 0,012$; $p < 0,01$
Длительность постменопаузы	$b = -0,002$; $p = 0,37$	$b < 0,004$; $p = 0,01$	$b = -0,002$; $p = 0,16$
Длительность заболевания	$b = -0,003$; $p = 0,11$	$b = -0,004$; $p = 0,03$	$b = -0,002$; $p = 0,27$
Длительность приема ИПП	$b < -0,001$; $p = 0,68$	$b < -0,001$; $p < 0,01$	$b < -0,001$; $p = 0,04$
Доза ГК в настоящее время	$b = -0,008$; $p = 0,02$	$b = -0,003$; $p = 0,35$	$b = -0,009$; $p < 0,01$
Кумулятивная доза пероральных ГК	$b < -0,001$; $p = 0,02$	$b < -0,001$; $p < 0,01$	$b < -0,001$; $p < 0,01$
Общий стаж приема ГК	$b = -0,004$; $p = 0,02$	$b = -0,004$; $p < 0,01$	$b = -0,004$; $p < 0,01$
СКФ (по формуле Кокрофта – Голта)	$b < 0,001$; $p = 0,25$	$b = 0,002$; $p < 0,01$	$b = 0,002$; $p < 0,01$
25(ОН)D	$b = 0,005$; $p = 0,031$	$b = 0,003$; $p = 0,08$	$b = 0,004$; $p = 0,04$

Примечание: МПК — минеральная плотность ткани; ШБ — шейка бедра; ПОБ — проксимальный отдел бедра; b — коэффициент регрессии; ИМТ — индекс массы тела; ИПП — ингибиторы протонной помпы; ГК — глюкокортикоиды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; 25(ОН)D — 25-гидроксикальциферол; полужирным выделены статистически значимые факторы, полученные в ходе однофакторного анализа

зависели от уровня витамина D, а МПК в ШБ — негативно от возраста и длительности постменопаузы.

После проведения однофакторного линейного регрессионного анализа, выявившего факторы, имевшие влияние на величину МПК в различных отделах скелета, были построены модели многофакторной линейной регрессии, при этом исключены признаки, коррелировавшие друг с другом.

Выявлено негативное влияние общего стажа приема ГК на величину МПК в поясничном отделе позвоночника ($b=-0,005$; $R^2=0,136$; $p=0,017$). На МПК ШБ позитивно влияли ИМТ ($b=0,007$; $R^2=0,208$; $p<0,001$) и СКФ ($b=0,313$; $R^2=0,213$; $p<0,001$), негативно — кумулятивная доза ГК ($b=-0,269$; $R^2=0,134$; $p<0,001$), длительность приема ИПП ($b=-0,277$; $R^2=0,291$; $p<0,001$) и длительность постменопаузы ($b=-0,223$; $R^2=0,134$; $p<0,001$). МПК в ПОБ позитивно коррелировала с ИМТ ($b=0,493$; $R^2=0,244$; $p<0,001$), СКФ ($b=0,313$; $R^2=0,150$; $p<0,001$), уровнем 25(ОН)D ($b=0,273$; $R^2=0,284$; $p=0,001$) и негативно — с кумулятивной дозой ГК ($b=-0,219$; $R^2=0,289$; $p<0,001$).

Обсуждение

Исследование продемонстрировало, что среди женщин в постменопаузе с ССД хотя бы в одной области изменения ОП встречался в 45,1% случаев, при этом у женщин с диффузной формой он диагностировался статистически значимо чаще (63,9%), чем у пациенток с лимитированной ССД (36,4%). Аналогичные данные получены в работе B. Frediani и соавт. [6]. В то же время в других работах не выявлено статистически значимых различий по встречаемости ОП в зависимости от подтипа ССД [11–14].

ОП наиболее часто выявлялся в L_1-L_4 (31,0%), что согласуется с данными W. Chuealee и соавт. [11] и С.С. Мок и соавт. [12], которые также выявляли его в L_1-L_4 чаще, чем в других областях (в 28,3 и 17,0% случаев соответственно).

К существенным традиционным факторам риска ОП относятся возраст и низкий ИМТ. В исследовании С.С. Мок и соавт. [12] у больных ССД возраст являлся фактором риска низкой МПК в ШБ и L_1-L_4 , а по данным С. Caimmi и соавт. [15] — только в ШБ. В нашей работе при однофакторном линейном регрессионном анализе возраст был негативно связан со значением МПК в ШБ, однако при проведении многофакторного анализа ассоциация возраста с МПК не подтверждена.

По данным M. Vagot и соавт. [16], почти у трети пациентов с ССД развивается синдром мальабсорбции, связанный как с тяжестью течения самого заболевания, так и с сопутствующим поражением желудочно-кишечного тракта, что ведет к снижению веса. Уменьшаются мышечная масса и жировая масса, что приводит к снижению ИМТ [13, 17]. Наше исследование показало положительную статистически значимую взаимосвязь ИМТ с МПК ШБ и ПОБ в целом, в то же время не было выявлено его связи с МПК L_1-L_4 . Аналогичные результаты получены в работах P.D. Samraio-Barros и соавт. [13] и С.С. Мок и соавт. [12]. В то же время в работе W. Chuealee и соавт. [11] низкий ИМТ был выявлен как фактор риска низкой МПК еще и в L_1-L_4 . Метаанализ Y.N. Wan и соавт. [7] продемонстрировал влияние низкого ИМТ на МПК всех областей у больных ССД.

Настоящее исследование показало, что длительность постменопаузы отрицательно влияла на величину МПК в ШБ, что согласуется с результатами работы R.V. Souza

и соавт. [4], а в работе G. Kilic и соавт. [18] длительность постменопаузы выделена как фактор риска низкой МПК в ПОБ, в то время как С.С. Мок и соавт. [12] показали зависимость только для МПК L_1-L_4 .

В некоторых зарубежных работах к факторам риска низкой МПК у пациентов с ССД отнесена продолжительность заболевания [8, 18, 19]. В нашем исследовании при проведении однофакторного анализа длительность заболевания отрицательно влияла на величину МПК в ШБ, однако такая зависимость не была обнаружена при многофакторном линейном регрессионном анализе, который показал, что длительность приема ГК является фактором риска низкой МПК в L_1-L_4 , а кумулятивная доза ГК негативно влияет на величину МПК в ШБ и ПОБ. Это расходится с данными зарубежных авторов [11, 12, 20], которые не выявили влияния кумулятивной дозы ГК на величину МПК в исследуемых областях, что может быть обусловлено маленькой выборкой больных, получавших ГК в указанных работах. В нашем же исследовании большинство пациентов (83,1%) получали ГК в течение длительного времени.

Мы выявили связь между уровнем витамина D и величиной МПК ПОБ. В работе Y. Ibn Yasoub и соавт. [19] у больных ССД также была показана позитивная корреляция между содержанием витамина D в крови и МПК в поясничном отделе позвоночника и ШБ. Кроме того, J. Avouac и соавт. [21] продемонстрировали, что низкий уровень витамина D у больных ССД является фактором риска остеопоротических переломов.

M. Marot и соавт. [22] выделяют дигитальные язвы как фактор риска изменения микроархитектуры костной ткани у пациентов с ССД. В нашем исследовании была выявлена слабая корреляционная связь между величиной МПК в ШБ и ПОБ и наличием дигитальных язв (табл. 3), однако при проведении линейного регрессионного анализа данный факт не был подтвержден, что согласуется с результатами С. Caimmi и соавт. [15].

Настоящее исследование продемонстрировало зависимость между длительностью приема ИПП и МПК в ШБ, что расходится с данными более ранних работ, проведенных на выборках пациентов с ССД [10, 11]. Однако в работах, выполненных на выборках пациентов без ревматических заболеваний, получены данные о связи приема ИПП с величиной МПК и риском остеопоротических переломов. Так, в метаанализе E.W. Yu и соавт. [23] было показано, что ИПП, в отличие от блокаторов H₂-рецепторов гистамина, повышают риск переломов бедра, позвоночника или иных отделов скелета. А в систематическом обзоре B. Thong и соавт. проанализировано 18 работ 2013–2018 гг., в 14 из которых была продемонстрирована положительная связь между приемом ИПП и повышенным риском низкоэнергетических переломов, но в то же время в 4 работах эти данные не нашли подтверждения. Авторы предположили, что повышенная выработка гастрина и гипохлоргидрия — это два основных механизма, которые отрицательно влияют на ремоделирование костей, усвоение минералов и мышечную силу, способствуя тем самым увеличению риска переломов у пациентов, принимающих ИПП. Поэтому прием ИПП следует считать фактором риска развития ОП и остеопоротических переломов [24].

В популяционных исследованиях выявлена связь между СКФ и потерей костной массы в L_1-L_4 , ШБ, ПОБ [25, 26]. В нашем исследовании в многофакторном

анализе подтверждена ассоциация между СКФ и МПК ШБ и ПОБ. В работе S. Thietart и соавт. [10] клиренс креатинина в группе пациентов с ССД, имеющих ОП, был статистически значимо ниже, чем при отсутствии ОП.

В работе С. Caimmi и соавт. [15] ИПЛ с ЛАГ выделено как фактор риска, оказывающий отрицательное влияние на величину МПК у пациентов с ССД, а в исследовании S. Thietart и соавт. [10] ДСЛ была статистически значимо ниже в группе больных ССД с ОП. При проведении корреляционного анализа нами выявлены слабые корреляционные связи между наличием нарушения ритма сердца и МПК в ШБ, снижением ДСЛ и МПК ШБ и ПОБ. Однако по данным многофакторного анализа эти показатели не оказывали влияния на величину МПК как в L_1-L_4 , так и в проксимальном отделе бедра. Не было выявлено связи между МПК и ИПЛ, протекающим как с ЛАГ, так и без нее.

Таким образом, в настоящем исследовании мы не обнаружили связи между величиной МПК в любой области измерения и поражением внутренних органов, а также показателями активности заболевания, включая кожный счет, СОЭ и уровень СРБ, что совпадает с данными W. Chuealee и соавт. [11].

Информация о взаимосвязи типичных для ССД аутоантел и МПК противоречива. Например, в исследовании Y. Ibn Yasoub и соавт. [19] выявлена негативная ассоциация между наличием антител к Scl70 и МПК L_1-L_4 и ШБ. В нашей работе не отмечалось различий по величине МПК исследуемых областей в зависимости от наличия аутоан-

тител (АЦА, антител к Scl70, АНФ), что согласуется с данными S. Thietart и соавт. [10]. Однако по мнению M. Marot и соавт. [22], наличие АЦА можно расценивать как независимый фактор риска снижения МПК у больных ССД.

Таким образом, в настоящем исследовании 93,8% женщин в постменопаузе с ССД имели сниженную МПК, при этом в 45,1% случаев у них диагностирован ОП. Из традиционных факторов риска лишь ИМТ, длительность постменопаузы и уровень витамина D оказывали влияние на состояние МПК, а среди специфических – кумулятивная доза и длительность приема ГК, ИПП и СКФ.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках научной темы № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. 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 и дизайна исследования 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.)].
- Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(12):2096-2107. doi: 10.1111/1756-185X.13716
- Alexandersson BT, Geirsson AJ, Olafsson I, Franzson L, Sigurdsson G, Gudbjornsson B. Beina- og kalkbúskapur sjúklinga með herslismein [Bone mineral density and bone turnover in systemic sclerosis]. *Laeknabladid*. 2007;93(7-8):535-541.
- Souza RB, Borges CT, Takayama L, Aldrich JM, Pereira RM. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(5):384-387. doi: 10.1080/03009740600704296
- Serup J, Hagdrup H, Tvedegaard E. Bone mineral content in systemic sclerosis measured by photonabsorptiometry. *Acta Derm Venereol*. 1983;63(3):235-237.
- Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, et al. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(3):326-327. doi: 10.1136/ard.2003.011064
- Wan YN, Zhang L, Wang YJ, Yan JW, Wang BX, Wang J. The association between systemic sclerosis and bone mineral density – a meta-analysis of observational studies. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(8):845-855. doi: 10.1111/1756-185X.12395
- Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2013;40(11):1881-1890. doi: 10.3899/jrheum.130032
- Corrado A, Colia R, Mele A, Di Bello V, Trotta A, Neve A, et al. Relationship between body mass composition, bone mineral density, skin fibrosis and 25(OH) vitamin D serum levels in systemic sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137912. doi: 10.1371/journal.pone.0137912
- Thietart S, Louati K, Gatifosse M, Sornay-Rendu E, Gaigneux E, Lemeunier L, et al. Overview of osteo-articular involvement in systemic sclerosis: Specific risk factors, clinico-sonographic evaluation, and comparison with healthy women from the French OFELY cohort. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(4):591-604. doi: 10.1016/j.berh.2019.01.008
- Chuealee W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Pongchaiyakul C, Nanagara R. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in Thai systemic sclerosis. *Sci Rep*. 2021;11(1):9424. doi: 10.1038/s41598-021-88792-6
- Mok CC, Chan PT, Chan KL, Ma KM. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in Chinese patients with systemic sclerosis: A case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(2):296-303. doi: 10.1093/rheumatology/kes240
- Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, Sachetto Z, Samara AM, Marques-Neto JF. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(2):180-184.
- Yuen SY, Rochweg B, Ouimet J, Pope JE. Patients with scleroderma may have increased risk of osteoporosis. A comparison to rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal conditions. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1073-1078.
- Caimmi C, Caramaschi P, Barausse G, Orsolini G, Idolazzi L, Gatti D, et al. Bone metabolism in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(1):23-29. doi: 10.1007/s00223-016-0119-5
- Baron M, Hudson M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group. Malnutrition is common in systemic sclerosis: results from the Canadian scleroderma research group database. *J Rheumatol*. 2009;36(12):2737-2743. doi: 10.3899/jrheum.090694
- Marighela TF, Genaro Pde S, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Kayser C. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1037-1044. doi: 10.1007/s10067-013-2235-1

18. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(4):405-411. doi: 10.1111/1756-185X.12242
19. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol Int*. 2012;32(10):3143-3148. doi: 10.1007/s00296-011-2150-1
20. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, Miceli G, Sangari D, Morgante S, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: A case control study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66991. doi: 10.1371/journal.pone.0066991
21. Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1871-1878. doi: 10.1002/acr.21761
22. Marot M, Valéry A, Esteve E, Bens G, Müller A, Rist S, et al. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: A case-control study. *Oncotarget*. 2015;6(17):14865-14873. doi: 10.18632/oncotarget.3806
23. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: A meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med*. 2011;124(6):519-526. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007
24. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton pump inhibitors and fracture risk: A review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9):1571. doi: 10.3390/ijerph16091571
25. Jamal SA, Swan VJ, Brown JP, Hanley DA, Prior JC, Papaioannou A, et al.; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Kidney function and rate of bone loss at the hip and spine: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(2):291-299. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.10.049
26. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int*. 2003;14(7):570-576. doi: 10.1007/s00198-003-1435-y

Ефремова А.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8155-6101>
Торопцова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>
Добровольская О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>
Старовойтова М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>
Десинова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>
Никитинская О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

Развитие сахарного диабета 2-го типа при подагре

О.В. Желябина, М.С. Елисеев

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: Желябина Ольга Владимировна,
olga-sheliabina@mail.ru

Contacts:
Olga Zhelyabina,
olga-sheliabina@mail.ru

Поступила 17.05.2021
Принята 31.08.2021

Подагра — наиболее часто встречающийся у взрослых воспалительный артрит, распространенность которого продолжает увеличиваться в течение последних десятилетий. Подагра характеризуется гиперурикемией с обязательной кристаллизацией уратов и связанной с ней воспалительной реакцией, а также метаболическими эффектами, вызванными в том числе этими процессами. В частности, диагноз подагры ассоциируется с высоким риском нарушений углеводного обмена, превышающим популяционный в 2 раза: по разным данным, от 21 до 26% пациентов с подагрой имеют сахарный диабет 2-го типа (СД 2). Однако роль мочевой кислоты и уратснижающих препаратов в его развитии у таких больных изучена недостаточно. Обсуждается возможность влияния на риск развития СД 2 хронического воспаления, интерлейкина-1 β , других провоспалительных цитокинов, гиперурикемии, ксантиоксидазы и других факторов, ассоциирующихся с подагрой. Возможно, уровень мочевой кислоты связан с СД 2 и другими метаболическими заболеваниями, вызывая патофизиологические изменения не только через воспаление, но и через окислительный стресс, повреждение эндотелия сосудов. Также предполагается, что подагра и СД 2 могут иметь общие генетические маркеры. Взаимосвязь нарушений пуринового и углеводного обменов является стимулом для поиска препаратов, обладающих положительным влиянием как на пуриновый, так и на углеводный обмен. Однако не ясно, какой уровень мочевой кислоты следует рассматривать в качестве фактора риска, а также остаются противоречивыми данные по влиянию на риск развития СД 2 препаратов, применяемых для лечения подагры.

Ключевые слова: подагра, сахарный диабет, мочевая кислота, гиперурикемия, инсулинорезистентность, аллопуринол, фебуксостат, уратснижающая терапия, сахароснижающая терапия

Для цитирования: Желябина ОВ, Елисеев МС. Развитие сахарного диабета 2-го типа при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):599–607.

TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND GOUT

Olga V. Zhelyabina, Maxim S. Eliseev

Gout is the most common inflammatory arthritis in adults and has continued to increase in prevalence over the past decades. Gout is characterized by hyperuricemia with the obligatory crystallization of urates and an associated inflammatory reaction, as well as metabolic effects caused, among other things, by these processes. In particular, the diagnosis of gout is identified with a high risk of carbohydrate metabolism disorders, which is 2 times higher than the population risk: according to various sources, from 21 to 26% of patients with gout have type 2 diabetes mellitus (DM 2). However, the role of uric acid and urate-lowering drugs in its development in patients with gout remains controversial. The possibility of influencing the risk of developing diabetes mellitus type 2 of chronic inflammation, the activity of interleukin-1 β and other pro-inflammatory cytokines, hyperuricemia, xanthine oxidase and other factors associated with gout is discussed. It is possible that the level of uric acid is associated with diabetes and other metabolic diseases, causing pathophysiological changes not only through inflammation, but also oxidative stress, damage to the vascular endothelium. It is also suggested that gout and DM 2 may share genetic markers. The interrelation of violations of purine and carbohydrate metabolism prompts the search for drugs that have a simultaneous positive effect on purine and carbohydrate metabolism. However, it is not clear what the level of uric acid should be considered as a risk factor, there are conflicting data on the possibility of reducing the risk of developing diabetes with various anti-gout therapies.

Key words: gout, diabetes mellitus, uric acid, hyperuricemia, insulin resistance, allopurinol, febuxostat, urate-lowering therapy, hypoglycemic therapy

For citation: Zhelyabina OV, Eliseev MS. Type 2 diabetes mellitus and gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):599–607 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-599-607

Введение

Несмотря на древнее происхождение и известность подагры, ее сложность и многообразие продолжают раскрываться в ходе каждого из проведенных исследований. Подагра представляет собой сочетание множества процессов: гиперурикемии (ГУ), кристаллизации уратов, воспалительной реакции и метаболических эффектов, вызванных этими механизмами [1]. Подагра все чаще признается серьезной проблемой здоровья населения, что связано с ее растущей распространенностью, частой ассоциацией с сопутствующими заболеваниями, влиянием на расходы системы здравоохранения и смертность.

Наличие коморбидной патологии существенно затрудняет ведение пациентов с подагрой и влияет на долгосрочный прогноз [2]. Связь подагры с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) была отмечена более ста лет назад, неоднократно подтверждалась, но продолжает вызывать много вопросов [3, 4]. По данным выборки в Национальном обследовании здоровья и питания США (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey) за 2007–2008 гг., 26% пациентов с подагрой имели СД 2 [5]. Р. Richette и соавт. в перекрестном многоцентровом исследовании 2763 пациентов с подагрой выявили, что 25% из них имеют СД 2 [6]. Повышенная

концентрация мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови была связана с более высоким риском развития СД 2 в наблюдательных исследованиях. Метаанализ показал, что риск развития СД 2 возрастает на 6–17% при каждом увеличении концентрации МК на 59,48 мкмоль/л (1 мг/дл) [7]. Для объяснения связи подагры и СД 2 было предложено несколько гипотез, но единого мнения по данному вопросу пока нет [8, 9].

Эпидемиология подагры и сахарного диабета 2-го типа

Подагра — самый распространенный воспалительный артрит во всем мире, поражающий около 5% населения среднего и пожилого возраста [10]. Заболеваемость подагрой за последние два десятилетия выросла более чем вдвое [11]. В США страдают подагрой 3,9% взрослого населения [12], в Великобритании — 2,49% [13], в Новой Зеландии, с учетом разделения по этническим группам (тихоокеанские островитяне, маори и европейцы), распространенность подагры составляла 7,63%, 6,06% и 3,24% соответственно [14]. Распространенность подагры в Европе колеблется в пределах 1–4% [15–17]. Распространенность не только подагры, но и ГУ в последние десятилетия также существенно возросла [18].

Параллельно увеличению распространенности подагры и ГУ происходит рост числа и других обменных заболеваний, среди которых все компоненты метаболического синдрома (МС), включая нарушения углеводного обмена [1]. Наряду с растущей распространенностью подагры глобальной проблемой общественного здравоохранения в XXI веке признан и СД 2. Согласно докладу Международной федерации диабета, общая распространенность СД 2 у взрослых в мире за 20 лет (1990–2010 гг.) увеличилась более чем в 2 раза [19]. Китай занимает первое место с наибольшим количеством больных СД 2 — 109,6 млн взрослых [20]. Частота выявления СД 2 в США в 2007 г. составляла 10,7% (23,5 млн) среди взрослых в возрасте от 20 лет и старше и 23,1% (12,2 млн) среди лиц в возрасте 60 лет и старше [21]. В Европе общая распространенность СД 2 колеблется от 2,9% в Ирландии до 10% в Португалии [22], в Российской Федерации — 5,4% [23].

R.J. Johnson и соавт. предполагают, что одновременное увеличение распространенности подагры и СД 2 не случайно, и хотя другие механизмы, безусловно, вносят свой вклад, высока вероятность того, что уровень МК в сыворотке может играть важную роль в развитии СД 2 [24]. Однако некоторые исследователи считают, что ГУ не является независимым фактором риска, а, скорее, служит суррогатным маркером для ряда заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек, СД 2 [25, 26]. Так, в проспективном исследовании Y. Taniguchi и соавт. ГУ была ассоциирована с развитием АГ, но не СД 2 [27].

Пуриновый обмен и механизмы влияния гиперурикемии на углеводный обмен

В организме человека МК является конечным продуктом пуринового обмена. Пуриновые нуклеотиды разлагаются до гипоксантина и гуанина, которые могут быть переработаны и фосфорилированы в гипоксантиновые

нуклеотиды, в то время как основная часть метаболизируется с помощью фермента ксантин-дегидрогеназы/-оксидазы (КДО/КО) до конечного продукта — МК. Производство МК в первую очередь зависит от количества субстрата и активности КО [28]. МК вырабатывается в основном печенью, кишечником, мышцами, почками и стенкой сосудов. Нормальные значения МК сыворотки варьируют от 90 до 360 мкмоль/л у женщин и от 150 до 420 мкмоль/л у мужчин [29]. Концентрация в крови поддерживается за счет сложных регуляторных механизмов, которые контролируют продукцию и выведение МК. Повышенный уровень циркулирующей МК является следствием высокого потребления субстрата, увеличения производства, снижения почечной элиминации или сочетания этих механизмов [29]. Рацион, богатый животными белками (мясо, морепродукты), является основным экзогенным источником пуринов. Высокое потребление фруктозы — еще один внешний источник МК, связанный с употреблением пищи. Фруктоза превращается фруктокиназой в фосфат фруктозы 1, который снижает содержание клеточного фосфата и уровень циркулирующего аденозинтрифосфата (АТФ). Снижение концентрации внутриклеточного фосфата активирует аденозинмонофосфат (АМФ) дезаминазу, которая катализирует превращение АМФ в инозинмонофосфат и увеличивает уровень МК. У человекообразных не происходит полного окисления МК из-за отсутствия фермента уриказы, которая присутствует у других млекопитающих и превращает МК в растворимые соединения, свободно выводящиеся почками [30]. Наибольшая часть сывороточной МК представлена растворимой уратной солью. Когда концентрация МК превышает в среднем 408 мкмоль/л, она кристаллизуется в виде моноурата натрия (МУН). МК выводится почками (две трети) и желудочно-кишечным трактом (одна треть). ГУ — состояние, при котором концентрация МК в сыворотке крови превышает 360 мкмоль/л [29, 30].

Хотя прямая связь между уровнем МК и развитием СД 2 все еще остается спорным вопросом, есть некоторые доказательства, которые указывают на повреждение β -клеток поджелудочной железы под воздействием МК [31], развитие инсулинорезистентности (ИР) и, как следствие, СД 2. МК также может снижать секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, и вызывать гибель β -клеток. Механизмы, лежащие в основе этих эффектов, включают влияние индуцированного МК окислительного стресса и воспаления в β -клетках. МК стимулирует экспрессию гена индуцибельной синтетазы оксида азота, что вызывает дисфункцию β -клеток. ГУ также часто является результатом недостаточной экскреции МК, и почечный клиренс уратов обратно пропорционален степени ИР [32].

Таким образом, ГУ может быть связана с риском развития СД 2 и других метаболических нарушений благодаря своей способности вызывать такие патофизиологические изменения, как воспаление, окислительный стресс, развитие ИР и эндотелиальной дисфункции [33].

Воспаление

Потенциальная роль МК при хронических заболеваниях, в частности ее связь с МС и СД 2, всесторонне изучается, однако мнения ученых до сих пор противоречивы. В основе разногласий лежит вопрос о том, может

ли вещество, которое считается антиоксидантом, быть прооксидантным и провоспалительным. Независимая ассоциация развития СД 2 с подагрой как раз предполагает, что продолжающаяся воспалительная активность разной интенсивности у пациентов с подагрой не только при обострении, но и в ремиссии (низкоинтенсивное воспаление) может способствовать диабетогенному процессу [34]. Кристаллы МУН вызывают воспалительную реакцию после поглощения макрофагами, способствуя сборке и активации инфламмасомы NLRP3 путем рекрутирования адапторного белка и последующего вовлечения каспазы-1. После начальной олигомеризации внутри инфламмасомы мономеры адапторного белка могут далее собираться в высокомолекулярные олигомеры. Каспаза-1 активирует провоспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ) 1 β и ИЛ-18, расщепляя их соответствующие белки-предшественники, про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18. При подагре высвобождение ИЛ-1 β вызывает воспалительную реакцию, сопровождающуюся быстрым рекрутированием нейтрофилов к месту отложения кристаллов [35, 36].

Иммунные клетки пациентов с подагрой *ex vivo* демонстрировали более высокую экспрессию пути протеинкиназы, вызывающей фосфорилирование белков mTOR — процесс, который можно имитировать *in vitro*, стимулируя здоровые иммунные клетки (В-лимфоциты, моноциты, Т-лимфоциты) кристаллами МУН. Моноциты являются наиболее яркими экспрессорами mTOR. Показано, что моноциты, встречая кристаллы МУН, инициируют гибель клеток и высвобождают широкий спектр провоспалительных цитокинов [37].

Кроме того, ГУ стимулирует повышение уровня фактора некроза опухоли (ФНО) α , активируя классический воспалительный путь. ФНО- α — это цитокин, первоначально известный своими провоспалительными свойствами, но он также оказывает влияние на метаболизм глюкозы и липидов. При низких концентрациях ФНО- α действует локально как регулятор иммунного воспалительного ответа (аутокринный и паракринный эффекты). При высоких концентрациях ФНО- α поступает в кровоток и действует как эндокринный фактор, связанный с ИР. ФНО- α вызывает увеличение высвобождения жирных кислот (ЖК) адипоцитами, приводя к повышению уровня свободных ЖК, ухудшая сигнализацию инсулина и ингибируя трансдукцию инсулинового сигнала, чем снижает секрецию инсулина [38, 39].

Повышенный уровень МК в крови способствует повышению уровня С-реактивного белка (СРБ) [40] и других провоспалительных соединений, например, цитокинов. Так, в исследовании, опубликованном в 2015 г., данные трех различных когорт пациентов с подагрой показали, что уровень циркулирующего ИЛ-8 был повышен во время острой и, что интересно, также во время межприступной фазы подагры. Высокий уровень циркулирующего ИЛ-8 у пациентов с подагрой ассоциировался также с развитием СД 2, выступая предиктором нарушений углеводного обмена [41]. Индуцированный кристаллами и другими цитокинами, такими как ФНО- α и ИЛ-1, ИЛ-6 стимулирует синтез белка в острой фазе. Концентрация ИЛ-6 в плазме крови статистически значимо выше у лиц с ожирением и ИР. Высокая концентрация ИЛ-6 в плазме крови также является предиктором возникновения СД 2, однако влияние ИЛ-6 на метаболизм глюкозы до сих пор недостаточно изучено [42–44].

Эндотелиальная дисфункция

Механизмы, вызывающие нарушение эндотелиальной функции, связанной с МК, сложны и не до конца выяснены. Согласно современным представлениям, эндотелий рассматривается как динамичный гетерогенный орган, выполняющий множество функций, в том числе секреторную, осуществляя синтез различных веществ, метаболическую, иммунную, а также регулирует процессы свертывания, адгезии тромбоцитов [45].

Предполагается, что МК является антиоксидантом во внеклеточной среде, внутри же клетки она оказывает прооксидантное действие, способствуя выработке активных форм кислорода (АФК) и повреждению внутренней стенки сосудов [45, 46].

Так, эндотелиальная функция обратно коррелирует с уровнями МК в сыворотке у пациентов с бессимптомной ГУ, а также с ГУ, связанной с АГ [47–49]. Снижение уровня МК с помощью ингибитора ксантиноксидазы (КО) улучшает функцию эндотелия у субъектов с бессимптомной ГУ, в том числе у пациентов с ГУ в сочетании с широким спектром состояний, включая СД 2, сердечную недостаточность или синдром апноэ во сне [49–52]. МК также снижает уровень оксида азота в культивируемых эндотелиальных клетках, вероятно, за счет индукции внутриклеточного окислительного стресса и воспаления [45].

В то же время в физиологических концентрациях МК является мощным антиоксидантом, способным поглощать АФК и пероксинитрит [53]. При экспериментальной почечной недостаточности наличие ГУ было связано с улучшением функции эндотелия [54]. У людей внутривенное введение МК улучшало функцию эндотелия, снижало окислительный стресс, вызванный физической нагрузкой, и увеличивало антиоксидантную способность организма [55]. Более того, низкий уровень МК, обусловленный снижением концентрации основного переносчика реабсорбции уратов (URAT1), связанным с мутацией потери функции гена *SLC22A12*, вызывает эндотелиальную дисфункцию [56]. Таким образом, МК может вызывать окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, а также стимулировать сосудистое воспаление и фиброз в определенных условиях среды. Например, в присутствии нативных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) МК проявляет антиоксидантные эффекты, но после окисления ЛПНП оказывает прооксидантное действие [57].

Было выявлено, что не только МК связана с ИР и представляет собой независимый предиктор развития СД 2, но и патофизиологические механизмы, обусловленные МС, могут вызывать ГУ [58]. Гиперинсулинемия, связанная с МС, увеличивает реабсорбцию уратов в проксимальных канальцах почек, увеличивая уровень МК в сыворотке [59]. Дисфункция жировой ткани при ожирении может быть связана с повышенной активностью КО и синтезом МК [60], что приводит к окислительному стрессу, хроническому воспалению и поражению сосудов. Эндотелиальная дисфункция, повышенная выработка конечных продуктов гликирования, вызывающих увеличение образования жесткого коллагена, воспаление и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, — основные механизмы, которые могут способствовать развитию артериальной жесткости при СД 2 [61]. Взаимосвязь между МК и артериальной жесткостью

у пациентов с СД 2 и МК была изучена в нескольких работах. J. Zhang и соавт., наблюдавшие больных мужского пола с впервые диагностированным СД 2, показали, что МК является независимым предиктором повышения как центральной, так и периферической артериальной жесткости [62]. И, напротив, J.M. Wijnands и соавт., которые анализировали данные 614 взрослых из Маастрихтского исследования со средним возрастом $58,7 \pm 8,5$ года (23,2% из них страдали СД 2), не выявили независимой связи уровня сывороточной МК с ригидностью аорты, сонной или бедренной артерии после поправки на классические сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с СД 2 и без него [63].

Окислительный стресс

Окислительный стресс возникает в результате образования АФК, которые генерируются различными путями, с участием КО, никотинамидадениндинуклеотидфосфата, восстановленной оксидазы и митохондриальных респираторных ферментов. Избыток МК, оказывая проокислительное действие в сосудистой ткани, приводит к увеличению выработки АФК и развитию воспаления. Опосредованное МК стресс-индуцированное перекисное окисление липидов, повреждение ДНК и активация воспалительных факторов в конечном итоге приводят к гибели клеток сосудов [45]. Окислительный стресс также может влиять на экспрессию гена инсулина, вызывая снижение секреции инсулина. Показано как *in vivo*, так и *in vitro*, что МК индуцирует ИР и нарушает инсулиновую сигнализацию через путь, связанный с образованием АФК [64]. Известно, что и в патогенезе СД 2 имеют значение повышенный окислительный стресс и повреждение клеток. U.R. Kuppasamy и соавт. сообщают, что пациенты с СД 2 имеют значительно повышенный уровень КО, сопровождающийся снижением содержания антиоксидантных ферментов по сравнению с пациентами без СД 2. Кроме того, выявлена положительная связь между уровнем гликированного гемоглобина и активностью КО [65]. M.C. Desco и соавт. сообщают, что КО играет важную роль в генерации свободных радикалов при СД 2 и что активность КО увеличивается в печени и плазме животных с диабетом. КО генерирует супероксиды, которые под действием супероксиддисмутазы превращаются в перекись водорода. Она может затем образовывать мощный гидроксильный радикал в присутствии окислительно-восстановительных ионов, таких как ионы двухвалентного и одновалентного железа; это может ускорить повреждение клеток и сосудов, что приводит к сосудистым осложнениям СД 2 [66].

Инсулинорезистентность

ИР — снижение чувствительности тканей к действию инсулина, ведущее к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза. ИР в процессе эволюции служила механизмом приспособления в связи с чередованием периодов насыщения и голода [67]. В ее развитии, помимо факторов внешней среды, принимают участие и эндогенные причины. Изучается в том числе и роль МК.

Точный механизм ИР, вызванной МК, еще не ясен, но предложено две гипотезы для возможного объясне-

ния механизма развития. Согласно первой, МК ингибирует индуцированное инсулином фосфорилирование эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS) и последующее производство оксида азота (NO), тем самым способствуя формированию ИР [68]. Вторая гипотеза предполагает, что МК влияет на адипоциты, повышая активность провоспалительных факторов и подавляя сенсibilizаторы инсулина и противовоспалительные факторы [69]. Кроме того, при ожирении изменение баланса адипокинов сопровождается повышением уровня резистина и снижением содержания адипонектина, что приводит к ИР. Связь между ГУ и ИР может быть опосредована повышением уровня триглицеридов (ТГ) в плазме крови. Гипертриглицеридемия, развившаяся на фоне ИР, способствует изменению состава липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Нарушение липидного обмена у лиц с более высоким уровнем МК может приводить к повышению концентрации инсулина натощак и после приема пищи, увеличению печеночного индекса ИР, а также снижению чувствительности к инсулину скелетных мышц и печени [70]. Y. Hu и соавт. было выявлено, что уровень МК положительно коррелировал с секрецией инсулина и индексом ИР у пациентов мужского пола [70].

Печень наряду с поджелудочной железой играет важную роль в развитии нарушений углеводного обмена, являясь основным местом глюконеогенеза. Предполагается, что ураты, ингибируя фермент аденозинмонофосфаткиназу, способствуют глюконеогенезу, и несколько исследований подтверждают правдоподобность этой гипотезы. У крыс воздействие диеты с высоким содержанием фруктозы вызывает гипергликемию, ИР и повышение уровня инсулина в сыворотке крови, а также увеличение содержания МК в сыворотке крови [71].

Индукцированная МК активация инфламматомы NLRP3 увеличивает накопление жира в клетках печени, вызывая развитие стеатоза печени и ИР [72]. Интересно, что, помимо провоспалительного действия, ИЛ-1 способствует снижению функциональной активности и развитию апоптоза панкреатических β -клеток, что обуславливает формирование ИР [73].

Таким образом, причину развития ИР определить трудно из-за разнообразного набора факторов, связанных с этим состоянием. Действуют ли все известные факторы в рамках общего механизма влияния на инсулин или ИР представляет собой совокупность отдельных метаболических нарушений на уровне клеток, пока точно не установлено. В данном случае, скорее, применим комплексный подход выявления факторов, которые могут объединяться в несколько моделей ИР.

Генетика

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе подагры и регуляции уровня МК. Также предполагается, что подагра и СД 2 имеют общие генетические маркеры. По данным H.M. Lai и соавт., СД 2 является наиболее значимым ассоциированным с подагрой заболеванием, и взаимозависимое влияние подагры и СД 2 способствует увеличению числа случаев этих болезней. Причем при анализе данных были исключены такие факторы риска, как ожирение и потребление алкоголя [74]. Возможный механизм, лежащий в основе связи между ГУ и риском СД 2, может

возникать на почечном уровне. Например, гены уратных транспортеров (переносчиков уратов) *SLC2A9* (solute carrier family 2, member 9) и *ABCG2* (ATP-binding cassette, family G) модулируют почечный гомеостаз уратов, отвечая за их реабсорбцию и экскрецию, а также отвечают за связь ГУ и СД 2 [75].

Тем не менее, в некоторых исследованиях сообщалось, что уровень МК в сыворотке крови генетически не связан с СД 2. Например, I. Sluijs и соавт. в рандомизированном исследовании European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), которое проводилось для изучения взаимосвязи между генетическими факторами, образом жизни и риском СД 2, изучали генетическую шкалу с 24 локусами, ассоциированными с МК. Было обнаружено повышение риска развития СД 2 на 20% при увеличении уровня МК на каждые 59,48 мкмоль/л. Однако анализ переменных не подтвердил эту связь и не выявил доказательств причинного влияния циркулирующей МК на риск СД 2 [8].

Подагра у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Между СД 2 и подагрой существует сложная взаимосвязь. С одной стороны, наличие СД 2 может ассоциироваться с повышенным риском подагры у данной группы пациентов из-за сопутствующих заболеваний, таких как АГ, ожирение и МС, являющихся факторами риска обоих заболеваний [76]. С другой стороны, некоторые патофизиологические механизмы СД 2 могут уменьшать риск возникновения подагры, например, за счет снижения интенсивности воспалительной реакции и урикозурического эффекта глюкозурии — при гипергликемии увеличивается выведение МК. Так, результаты метаанализа G. Rodríguez и соавт. показали, что пациенты с СД 2 имели значительно более низкий риск развития подагры [77].

Уратснижающая терапия. Влияние на углеводный обмен

ГУ является известным независимым фактором риска увеличения смертности при СД 2, и есть все основания полагать, что уровень МК сыворотки крови является потенциальной терапевтической мишенью у лиц с МС и СД 2. Наличие взаимосвязи ГУ и СД 2 позволяет говорить о целесообразности поиска препаратов, обладающих сочетанным положительным влиянием на пуриновый и углеводный обмены.

При СД 2 повышенный окислительный стресс может быть обусловлен более высокой активностью КО. Несмотря на доказательства того, что активность КО и/или ГУ могут быть связаны с риском СД 2, в работах по изучению эффективности ингибиторов КО при ИР и СД 2 получены противоречивые результаты. Предполагается, что прием аллопуринола может способствовать улучшению чувствительности к инсулину и снижению уровня глюкозы в крови. Активность КО была связана с увеличением образования АФК в условиях гипергликемии: показано, что аллопуринол предотвращал этот эффект [78]. В проспективном исследовании группы пациентов с ГУ, наблюдаемых в течение 4 лет, у принимающих аллопуринол отмечалось снижение не только уровня МК в сыворотке крови, но и концентрации глюкозы в крови на-

тошак, а также систолического артериального давления. Однако у пациентов, имевших спонтанное повышение содержания МК в сыворотке и не принимавших аллопуринол, не наблюдалось значительного изменения уровня глюкозы в плазме крови натощак, что позволяет предположить, что эффект аллопуринола, возможно, не был напрямую связан со снижением уровня МК в сыворотке крови [79].

Так, при лечении 41 пациента с СД 2 (пациенты были случайным образом распределены в группы, принимающие аллопуринол 100 мг или плацебо 3 раза в день в течение 14 дней) не наблюдалось значительного снижения уровня глюкозы в крови натощак или концентрации гликированного гемоглобина ни в одной из групп [80]. Наконец, исследование с использованием базы данных национального медицинского страхования Тайваня показало прямую и дозозависимую связь между употреблением аллопуринола и риском развития СД 2 [81].

По данным A. Slobodnick и соавт., использование аллопуринола не сопровождалось снижением заболеваемости СД 2 при подагре. Не было обнаружено связи с заболеваемостью СД 2 и после стратификации использования аллопуринола по дозе или по показателям приверженности терапии. Кроме того, риск развития СД 2 не коррелировал с исходным уровнем или изменением уровня МК в сыворотке крови [82].

Тем не менее, клинические исследования доказали, что ингибиторы КО, аллопуринол и фебуксостат, не только эффективно снижают концентрацию МК в сыворотке крови, но и сдерживают прогрессирование диабетической болезни почек [83]. Y. Mizuno и соавт. изучали грызунов, страдающих ожирением и диабетом: две группы мышей получали питьевую воду с фебуксостатом (15 мкг/мл) или без него в течение 12 недель. Интересно отметить, что уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др.), которые были повышены в ткани почек мышей с диабетом, снижались после введения фебуксостата, что, вероятно, подтверждает наличие защитного эффекта ингибиторов КО, предотвращающего развитие диабетической нефропатии, связанного с подавлением воспаления и не зависящего от уровня глюкозы. Также фебуксостат статистически значимо улучшал чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе [84].

Сахароснижающая терапия. Влияние на пуриновый обмен

Перспективным представляется изучение свойств препаратов для лечения СД 2, направленных на снижение уровня МК.

Существует предположение, что влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) на уровень МК можно объяснить способностью увеличивать экскрецию МК с мочой [85]. Взрослые с СД 2, которым был назначен иНГЛТ-2, имели более низкую частоту возникновения подагры, чем те, кто получал агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [86].

У ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) также было выявлено влияние на обмен МК. Вилдаглиптин снижал уровень МК у пациентов с СД 2 [87]. Линаглиптин оказывал влияние на пуриновый обмен через двойной механизм, ингибируя активность ДПП-4

и ее связывание с аденозиндезаминазой (АДА) с последующим повышением уровня аденозина и снижением доступности субстратов для КО, а также непосредственно ингибируя активность КО благодаря наличию в химической структуре пуринового кольца, причем не только у пациентов с СД 2, но и у здоровых добровольцев [88].

Метформин, наиболее часто используемый препарат из группы бигуанидов, обладает сахароснижающим, антилипидемическим и инсулинсенсibiliзирующим свойствами, а также подавляет воспаление, снижает уровень МК и сердечно-сосудистый риск, характерный для пациентов с подагрой [89]. Имеются доказательства плейотропных эффектов и противовоспалительной активности метформина, в основном опосредованной 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназой (АМПК) через различные механизмы [90]. Ингибирование mTOR метформином влияет на воспаление, вызванное кристаллами МУН, и гибель клеток при подагре, что позволяет предположить целесообразность его применения при подагре [91]. Еще 15 лет назад было показано, что у пациентов с подагрой 6-месячная терапия метформином положительно влияла на уровни глюкозы, инсулина, холестерина ЛПВП, ЛПНП и МК [92, 93]. Отсутствие проспективных плацебо-контролируемых исследований

не позволяет ревматологам назначать метформин при ревматических заболеваниях. Однако часть больных ревматического профиля в настоящее время может получить пользу от метформина — например, пациенты с сопутствующим ожирением и СД 2, двумя состояниями, тесно связанными с подагрой.

Несомненно, необходимо больше прицельных исследований для определения причинно-следственных связей нарушений пуринового и углеводного обменов. Подтверждение связи ГУ и СД 2, выявление уровня МК, при котором риск развития СД 2 увеличивается, могут способствовать разработке методов первичной профилактики СД 2.

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

- Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and metabolic syndrome: A tangled web. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(10):60. doi: 10.1007/s11926-017-0688-y
- Rothenbacher D, Primates P, Ferreira A, Cea-Soriano L, Rodríguez LA. Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):973-981. doi: 10.1093/rheumatology/keq363
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43(11):1130-1139. doi: 10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83
- Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: What should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(11):654-661. doi: 10.1038/nrrheum.2014.124
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679-687.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033
- Richette P, Clerson P, Périssin L, Flipo RM, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142-147. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203779
- Ly Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: A systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864
- Sluijs I, Holmes MV, van der Schouw YT, Beulens JW, Asselbergs FW, Huerta JM, et al. A Mendelian Randomization Study of circulating uric acid and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(8):3028-3036. doi: 10.2337/db14-0742
- Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism*. 2006;55(10):1293-1301. doi: 10.1016/j.metabol.2006.05.013
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: An update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
- Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(2):155-175. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.001
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-3141. doi: 10.1002/art.30520
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: A nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):661-667. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463
- San Gabriel DED, Slark J. The association of gout with an increased risk of hypertension and diabetes mellitus among stroke survivors in New Zealand: A cross-sectional study using routinely collected electronic health data. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2019;8:2048004019863239. doi: 10.1177/2048004019863239
- Richette P, Flipo RN, Patrikos DK. Characteristics and management of gout patients in Europe: Data from a large cohort of patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(4):630-639.
- Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo RM, Lioté F, et al. Prevalence of gout in the adult population of France. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(2):261-266. doi: 10.1002/acr.22660
- Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, Ferrajolo C, Pecchioli S, Simonetti M, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: A nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):694-700. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201254
- Reuss-Borst MA. Hyperurikämie. Wann und wie behandeln? [Hyperuricemia. When and how to treat?]. *Internist (Berl)*. 2016;57(2):194-201. doi: 10.1007/s00108-015-0001-y
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. 2012;380(9859):2224-2260. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
- Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*. 2013;310(9):948-959. doi: 10.1001/jama.2013.168118
- CDC. National diabetes statistics report, 2017. Atlanta, GA:US Department of Health and Human Services, CDC;2017.

- URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> (Accessed: 6th February 2021).
22. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas; 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
 23. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2004116–17
 24. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol*. 2005;25(1):3–8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.002
 25. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131(1):7–13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003
 26. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol*. 2000;10(3):136–143. doi: 10.1016/S1047-2797(99)00037-x
 27. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens*. 2001;19(7):1209–1215. doi: 10.1097/00004872-200107000-00005
 28. Sochett EB, Cherney DZ, Curtis JR, Dekker MG, Scholey JW, Miller JA. Impact of renin angiotensin system modulation on the hyperfiltration state in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1703–1709. doi: 10.1681/ASN.2005080872
 29. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213:8–14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109
 30. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):487–493. doi: 10.1016/j.jare.2017.03.003
 31. Ghasemi A. Uric acid-induced pancreatic β -cell dysfunction. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):24. doi: 10.1186/s12902-021-00698-6
 32. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991;266(21):3008–3011.
 33. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2000;283(18):2404–2410. doi: 10.1001/jama.283.18.2404
 34. Liu J, Tao L, Zhao Z, Mu Y, Zou D, Zhang J, et al. Two-year changes in hyperuricemia and risk of diabetes: A five-year prospective cohort study. *J Diabetes Res*. 2018;2018:6905720. doi: 10.1155/2018/6905720
 35. Chen CJ, Shi Y, Hearn A, Fitzgerald K, Golenbock D, Reed G, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2262–2271. doi: 10.1172/JCI28075
 36. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013;3(3):208–220. doi: 10.1159/000355405
 37. Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M, Wichers CGK, Schuiveling M, van Lochem E, et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: A prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):663–671. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214656
 38. Maahs DM, Caramori L, Cherney DZ, Galecki AT, Gao C, Jalal D, et al. Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: The preventing early renal function loss (PERL) allopurinol study. *Curr Diab Rep*. 2013;13(4):550–559. doi: 10.1007/s11892-013-0381-0
 39. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF- α and obesity. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:145–156. doi: 10.1159/000289203
 40. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3553–3562. doi: 10.1681/ASN.2005050572
 41. Kienhorst LB, van Lochem E, Kievit W, Dalbeth N, Merriman ME, Phipps-Green A, et al. Gout is a chronic inflammatory disease in which high levels of interleukin-8 (CXCL8), myeloid-related protein 8/myeloid-related protein 14 complex, and an altered proteome are associated with diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3303–3313. doi: 10.1002/art.39318
 42. Guerne PA, Terkeltaub R, Zuraw B, Lotz M. Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 1989;32(11):1443–1452. doi: 10.1002/anr.1780321114
 43. Ye J, McGuinness OP. Inflammation during obesity is not all bad: Evidence from animal and human studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(5):E466–E477. doi: 10.1152/ajpendo.00266.2012
 44. Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, Pietrani NT, Fernandes AP, Gomes KB. The linkage between inflammation and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(2):85–92. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.003
 45. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010;28(6):1234–1242.
 46. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293(2):C584–C596. doi: 10.1152/ajpcell.00600.2006
 47. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract*. 2005;59(11):1276–1282. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00621.x
 48. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1466–1471. doi: 10.1681/ASN.2005090949
 49. Mercuro G, Vitale C, Cerquetani E, Zoncu S, Deidda M, Fini M, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2004;94(7):932–935. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.032
 50. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension*. 2000;35(3):746–751. doi: 10.1161/01.hyp.35.3.746
 51. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002;105(22):2619–2624. doi: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed
 52. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002;106(2):221–226. doi: 10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d
 53. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4145–4151. doi: 10.2174/138161205774913255
 54. Kurra V, Eräranta A, Jolma P, Vehmas TI, Riutta A, Moilanen E, et al. Hyperuricemia, oxidative stress, and carotid artery tone in experimental renal insufficiency. *Am J Hypertens*. 2009;22(9):964–970. doi: 10.1038/ajh.2009.109
 55. Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(4):425–430. doi: 10.1042/CS20030149
 56. Sugihara S, Hisatome I, Kuwabara M, Niwa K, Maharani N, Kato M, et al. Depletion of uric acid due to SLC22A12 (URAT1) loss-of-function mutation causes endothelial dysfunction

- in hypouricemia. *Circ J*. 2015;79(5):1125-1132. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1267
57. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: Important role of uric acid. *J Lipid Res*. 2003;44(3):512-521. doi: 10.1194/jlr.M200407-JLR200
 58. Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Mori K, Ueda K, et al. Role of uric acid metabolism-related inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome components such as atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8603164. doi: 10.1155/2016/8603164
 59. Rizzo M, Obradovic M, Labudovic-Borovic M, Nikolic D, Montalto G, Rizvi AA, et al. Uric acid metabolism in pre-hypertension and the metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(4):572-585. doi: 10.2174/157016111999131205160756
 60. Tushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem*. 2013;288(38):27138-27149. doi: 10.1074/jbc.M113.485094
 61. Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2008;51:527-539. doi: 10.1007/s00125-007-0918-3
 62. Zhang J, Xiang G, Xiang L, Sun H. Serum uric acid is associated with arterial stiffness in men with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(5):441-447. doi: 10.1007/s40618-013-0034-9
 63. Wijnands JM, Boonen A, van Sloten TT, Schram MT, Sep SJ, Koster A, et al. Association between serum uric acid, aortic, carotid and femoral stiffness among adults aged 40–75 years with and without type 2 diabetes mellitus: The Maastricht Study. *J Hypertens*. 2015;33(8):1642-1650. doi: 10.1097/HJH.0000000000000593
 64. Zhu Y, Hu Y, Huang T, Zhang Y, Li Z, Luo C, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;447(4):707-714. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.080
 65. Kuppusamy UR, Indran M, Rokiah P. Glycaemic control in relation to xanthine oxidase and antioxidant indices in Malaysian type 2 diabetes patients. *Diabet Med*. 2005;22(10):1343-1346. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01630.x
 66. Desco MC, Asensi M, Márquez R, Martínez-Valls J, Vento M, Pallardó FV, et al. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: Protection by allopurinol. *Diabetes*. 2002;51(4):1118-1124. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1118
 67. Макишева РТ. Адаптивный смысл инсулинорезистентности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;10(1):60-67. [Makiseva RT. Adaptive meaning of insulin resistance. *Journal of New Medical Technologies*. 2016;10(1):60-67 (In Russ.)]. doi: 10.12737/18557
 68. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim KC, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J*. 2014;28(7):3197-3204. doi: 10.1096/fj.13-247148
 69. Fiorentino TV, Sesti F, Succurro E, Pedace E, Andreozzi F, Sciacqua A, et al. Higher serum levels of uric acid are associated with a reduced insulin clearance in non-diabetic individuals. *Acta Diabetol*. 2018;55(8):835-842. doi: 10.1007/s00592-018-1153-8
 70. Hu Y, Liu J, Li H, Zhu H, Liu L, Yuan Y, et al. The association between elevated serum uric acid levels and islet β -cell function indexes in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Peer J*. 2018;6:e4515. doi: 10.7717/peerj.4515
 71. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(3):625-631. doi: 10.1152/ajprenal.00140.2005
 72. Wan X, Xu C, Lin Y, Lu C, Li D, Sang J, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. *J Hepatol*. 2016;64(4):925-932. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.022
 73. Carstensen M, Herder C, Kivimäki M, Jokela M, Roden M, Shipley MJ, et al. Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes*. 2010;59(5):1222-1227. doi: 10.2337/db09-1199
 74. Lai HM, Chen CJ, Su BY, Chen YC, Yu SF, Yen JH, et al. Gout and type 2 diabetes have a mutual inter-dependent effect on genetic risk factors and higher incidences. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):715-720. doi: 10.1093/rheumatology/ker373
 75. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, Hwang SJ, Kao WL, Rivadeneira F, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: A genome-wide association study. *Lancet*. 2008;372(9654):1953-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4
 76. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10. *PLoS One*. 2012;7(11):e50046. doi: 10.1371/journal.pone.0050046
 77. Rodríguez G, Soriano LC, Choi HK. Impact of diabetes against the future risk of developing gout. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2090-2094. doi: 10.1136/ard.2010.130013
 78. Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadis G, Liakopoulos V, Stefanidis I. Allopurinol protects human glomerular endothelial cells from high glucose-induced reactive oxygen species generation, p53 overexpression and endothelial dysfunction. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(1):179-186. doi: 10.1007/s11255-017-1733-5
 79. Cicero AF, Rosticci M, Bove M, Fogacci F, Giovannini M, Urso R, et al. Serum uric acid change and modification of blood pressure and fasting plasma glucose in an overall healthy population sample: Data from the Brisighella heart study. *Ann Med*. 2017;49(4):275-282. doi: 10.1080/07853890.2016.1222451
 80. Afshari M, Larijani B, Rezaie A, Mojtahedi A, Zamani MJ, Astanehi-Asghari F, et al. Ineffectiveness of allopurinol in reduction of oxidative stress in diabetic patients: a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother*. 2004;58(10):546-550. doi: 10.1016/j.biopha.2004.09.012
 81. Chang HW, Lin YW, Lin MH, Lan YC, Wang RY. Associations between urate-lowering therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210085. doi: 10.1371/journal.pone.0210085.63
 82. Slobodnick A, Toprover M, Greenberg J, Crittenden DB, Pike VC, Qian Y, et al. Allopurinol use and type 2 diabetes incidence among patients with gout: A VA retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(35):21675. doi: 10.1097/MD.00000000000021675
 83. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K, et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion Study. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1778-1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119
 84. Mizuno Y, Yamamotoya T, Nakatsu Y, Ueda K, Matsunaga Y, Inoue MK, et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat exerts an anti-inflammatory action and protects against diabetic nephropathy development in KK-Ay obese diabetic mice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4680. doi: 10.3390/ijms20194680
 85. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):458-462. doi: 10.1111/dom.13101
 86. Fralick M, Chen SK, Paterno E, Kim SC. Assessing the risk for gout with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;172(3):186-194. doi: 10.7326/M19-2610
 87. Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M. Beneficial effects of vildagliptin on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15:223-228.
 88. Yamagishi S, Ishibashi Y, Ojima A, Sugiura T, Matsui T. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases serum uric acid levels in type 2 diabetic patients partly by suppressing xanthine oxidase activity. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):550-552. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.023

89. Yuan H, Hu Y, Zhu Y, Zhang Y, Luo C, Li Z, et al. Metformin ameliorates high uric acid-induced insulin resistance in skeletal muscle cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;443:138-145. doi: 10.1016/j.mce.2016.12.025
90. Pollak M. The effects of metformin on gut microbiota and the immune system as research frontiers. *Diabetologia.* 2017;60(9):1662-1667. doi: 10.1007/s00125-017-4352-x
91. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3S):S11-S16. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008
92. Барскова ВГ, Елисеев МС, Насонов ЕЛ, Волков АВ, Цапина ТН, Зилов АВ, и др. Использование метформина (Сиофора) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (6-месячные результаты пилотного исследования). *Терапевтический архив.* 2005;77(12):44-49. [Barskova VG, Eliseev MS, Nasonov EL, Volkov AV, Tsapina TN, Zilov AV, et al. Use of metformin (Siofor®) in patients with gout and insulin resistance (pilot 6-month results). *Terapevticheskii arkhiv.* 2005;77(12):44-49 (In Russ.)].
93. Барскова ВГ, Елисеев МС, Кудаева ФМ, Александрова ЕН, Волков АВ, Насонова ВА, и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность. *Клиническая медицина.* 2009;87(7):41-46. [Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, Aleksandrova EN, Volkov AV, Nasonova VA, et al. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2009;87(7):41-46 (In Russ.)].

Желябина О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Елисеев М.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Микроскопический полиангиит: современные представления и возможности терапии

И.Т. Муркамилов¹, К.А. Айтбаев², В.В. Фомин³, И.О. Кудайбергенова¹, Ф.А. Юсупов⁴,
Ж.А. Муркамилова⁵, Т.В. Бекетова⁶

¹Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева

720020, Кыргызстан, Бишкек,

ул. Ахунбаева, 92

²Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины 720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3

³ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Российская Федерация, Москва,

ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁴Ошский государственный университет

723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, 331

⁵ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина

720000, Кыргызстан, Бишкек,

ул. Киевская, 44

⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

¹I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy 720020, Kyrgyzstan, Bishkek,

Akhunbaev str., 92

²Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine

720040, Kyrgyzstan, Bishkek, Togolok

Moldo str., 3

В статье обобщены современные представления о микроскопическом полиангиите (МПА), заболевании из группы системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). В основе МПА лежит некротизирующий АНЦА-ассоциированный васкулит без иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов и без гранулематозного воспаления. Для МПА типичны развитие некротизирующего гломерулонефрита и частое присоединение геморрагического альвеолита, а также нередко отмечается быстро прогрессирующее течение. Обсуждаются современные возможности терапии МПА, прежде всего анти-В-клеточная терапия ритуксимабом.

Ключевые слова: системные васкулиты, АНЦА, микроскопический полиангиит, гломерулонефрит, альвеолит, миелопероксидаза, протеиназа 3, глюкокортикоиды, ритуксимаб, цитостатики

Для цитирования: Муркамилов ИТ, Айтбаев КА, Фомин ВВ, Кудайбергенова ИО, Юсупов ФА, Муркамилова ЖА, Бекетова ТВ. Микроскопический полиангиит: современные представления и возможности терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):608–614.

MICROSCOPIC POLYANGIITIS: MODERN CONCEPTS AND TREATMENT OPTIONS

Ikhtom T. Murkamilov¹, Kubanych A. Aitbaev², Viktor V. Fomin³, Indira O. Kudaibergenova¹, Furkat A. Yusupov⁴,
Zhamila A. Murkamilova⁵, Tatiana V. Beketova⁶

The article summarizes the modern concepts of microscopic polyangiitis (MPA), a primary ANCA-associated systemic necrotizing vasculitis without immune globulin deposition (pauci-immune) that affects mainly small vessels, while granulomatous inflammation is absent. Necrotizing glomerulonephritis is very common and pulmonary capillaritis often occurs. MPA can cause rapidly progressive damage to organ systems. The modern possibilities of MPA treatment, primarily anti-B cell therapy with rituximab, are discussed.

Key words: systemic vasculitis, ANCA, microscopic polyangiitis, glomerulonephritis, alveolitis, myeloperoxidase, proteinase 3, glucocorticosteroids, rituximab, cytostatics

For citation: Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, Kudaibergenova IO, Yusupov FA, Murkamilova Zha, Beketova TV. Microscopic polyangiitis: Modern concepts and treatment options. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):608–614 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-608-614

Системные васкулиты (СВ) рассматриваются как гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений [1]. Среди СВ с преимущественным поражением мелких сосудов выделяют группу заболеваний, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), объединяющую микроскопический полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR, European League Against Rheumatism) и Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA, European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) подчеркнута сложность диагностики и лечения АНЦА-ассоциированного СВ (АНЦА-СВ) [2]. Связано это прежде всего с разнообразием клинико-иммунологических вариантов, полиорганным поражением и вариабельностью клинических проявлений.

В основе МПА лежит некротизирующий васкулит с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов, с преимущественным вовлечением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), при котором могут поражаться артерии мелкого и среднего калибров и отсутствует гранулематозное воспаление, типичным является развитие некротизирующего гломерулонефрита (ГН), часто присоединяется геморрагический альвеолит [1]. В отличие от ГПА, при котором преимущественно определяют антитела к протеиназе 3 (ПР3), при МПА выявляются АНЦА к ПР3 или миелопероксидазе (МПО). МПА нередко имеет быстро прогрессирующее течение с поражением жизненно важных органов, в связи с чем исключительно важное значение приобретают ранняя диагностика и своевременное назначение адекватной терапии. Вместе с тем, несмотря на проводимое лечение, у 35–52% пациентов с МПА могут развиваться рецидивы [3, 4]; пятилетняя безрецидивная выживаемость, по наблюдению Y. Nguyen и соавт., не превышала 61% [4], что подчеркивает необходимость длительной поддерживающей терапии и тщательного мониторинга пациентов.

Историю изучения МПА можно считать с 1923 г., когда F. Wohlwill [5] описал двух пациентов с «микроскопической формой» узелкового полиартериита (УП), которые погибли от заболевания, протекавшего с миалгиями, парезом и поражением почек. При аутопсии изменения характеризовались трансмуральным артериитом без образования аневризм, характерных для классического УП, а также воспалением венозного русла, что, по современным представлениям, в первую очередь свойственно МПА, а не УП. Термин «микроскопический полиангиит» был впервые использован в 1950 г. J. Wainwright и J. Davson [6], обсуждавшими сочетание генерализованного поражения мелких и средних сосудов с быстро прогрессирующим ГН. В 1954 г. G.C. Godman и J. Churg [7], рассматривая гранулематоз Вегенера, эозинофильный васкулит и «микроскопическую форму периапериита», подчеркивают их патогенетическую взаимосвязь. В 1985 г. C.O. Savage и соавт. [8], детально изучив клинические, морфологические и иммунологические признаки МПА на примере 34 больных, обосновали его нозологическую самостоятельность. Использование термина «полиангиит» вместо «полиартериит» подчеркнуло распространенность сосудистого повреждения при этом заболевании, охватывающем сосуды как артериального, так и венозного русла.

В 1985 г. группа исследователей из Европы во главе с F.J. Van der Woude [9] выявила отчетливую связь между продукцией АНЦА и ГПА; вскоре было установлено, что гиперпродукция АНЦА характерна для МПА и ЭГПА, а также определяется более чем у 80% больных рауси-иммунным (малоиммунным) быстро прогрессирующим ГН с полулуниями [10]. Последующее подтверждение ключевого значения АНЦА в патогенезе некротизирующего СВ позволило модифицировать классификацию СВ и выделить группу АНЦА-СВ, что было зафиксировано в 1994 г. на согласительной конференции в Чепел-Хилл, США [11]. С этого времени в широкую клиническую практику входит понятие АНЦА-СВ, объединяющее МПА, ГПА и ЭГПА. МПА включен в международную классификацию болезней X пересмотра (МКБ-10) под кодом M31.7. В русскоязычной литературе первое описание случая МПА опубликовано Е.Н. Семенковой и соавт. в 1995 г. [12]. В 2013 г. МПА вошел в перечень заболеваний, при которых в Российской Федерации разрешено применение химерных моноклональных антител к антигену CD20⁺-В-лимфоцитов, и тем самым нозологическая самостоятельность МПА была дополнительно официально закреплена.

АНЦА-СВ относятся к редким заболеваниям, распространенность которых

в Российской Федерации не изучена. По данным международных исследований, заболеваемость МПА в среднем составляет 6–6,8 новых случаев на 1 млн населения в год [13] и может значительно варьировать в разных странах. Так, в Норвегии и Испании ежегодная заболеваемость МПА составляет соответственно 2,7 и 11,6 случая на 1 млн населения [14]. Лидируют по распространенности МПА азиатские страны и Австралия, где его частота достигает соответственно 18,2 [15] и 39 случаев [16] на 1 млн населения. По некоторым данным, в европейских странах МПА несколько чаще встречается среди мужчин (соотношение мужчин и женщин варьирует от 1,08:1 до 1,4:1) [17]. В Китае [18] и Японии [19], напротив, среди заболевших преобладают женщины (в соотношении соответственно 0,72:1 и 0,75:1). Средний возраст пациентов с МПА — около 40 лет [20], вместе с тем особый клинико-иммунологический вариант МПА с антителами к МП и интерстициальным фиброзом легких встречается преимущественно в пожилом возрасте [21].

Этиология МПА не установлена, неопровержимых доказательств участия в его развитии бактериальной или вирусной инфекции (цитомегаловируса А, вирусов гепатитов В, С, D, вируса иммунодефицита человека, парвовирусов, вируса Эпштейна — Барр, и т. д.) не получено. МПА характеризуется сложными многофакторными патогенетическими механизмами, вариативностью эпитопной специфичности АНЦА и разнообразием клинических фенотипов заболевания [22].

Получены свидетельства влияния генетических факторов на гетерогенность группы АНЦА-СВ. Описана ассоциация МПА с антигеном HLA-DQ [23], среди японцев установлена статистически значимая связь между гаплотипом HLA-DRB1*0901 — DQB1*0303 — и риском развития МПА [24]. К гиперпродукции антител к ПРЗ предрасполагают наличие антигена HLA-DP, гены, кодирующие ПРЗ (PRTN3), и аллель P1*Z гена, кодирующего основной ингибитор ПРЗ α 1-антитрипсин (SERPINA1) [23, 25, 26]. В свою очередь антитела к МП ассоциируются с антигеном HLA-DQ [23].

Центральное место в патогенезе МПА занимает гиперпродукция АНЦА с эпитопной специфичностью к компонентам первичных гранул нейтрофилов и моноцитов, прежде всего ПРЗ и МП. Патогенетический потенциал АНЦА в первую очередь связан с их способностью напрямую воздействовать на клетки-мишени (нейтрофилы, моноциты) за счет связывания посредством Fab2- и Fc-рецепторов с антигенами (ПРЗ, МП), экспрессированными на поверхности клеточной мембраны, что вызывает активацию нейтрофилов в пределах сосудистого эндотелия с секреторной дегрануляцией лизосомальных

³I.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

⁴Osh State University 723500, Kyrgyzstan, Osh, Lenin str. 331

⁵B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University 720000, Kyrgyzstan, Bishkek, Kiev str. 44

⁶V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Муркамилов Илхом Торобекович, murkamirov.i@mail.ru

Contacts: Ilkhom Murkamirov, murkamirov.i@mail.ru

Поступила 28.06.2020
Принята 31.08.2021

ферментов, высвобождением оксида азота, протеолитических ферментов, хемокинов [27, 28]. Активированные нейтрофилы являются источником интерлейкина (ИЛ) 17, фактора некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ-8, стимулятора В-лимфоцитов (BLyS, В lymphocyte stimulator). Последний играет фундаментальную роль в В-клеточной патологии, включая дифференциацию, пролиферацию, продукцию иммуноглобулинов, и может присутствовать в высокой концентрации в крови больных АНЦА-СВ [29, 30]. Установлено, что АНЦА повышают экспрессию молекул адгезии клетками сосудистого эндотелия и продукцию эндотелиального моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МХП-1) [31] и способны непосредственно проявлять клеточную цитотоксичность в отношении эндотелиальных клеток [32]. В результате формируются условия для адгезии нейтрофилов и моноцитов к эндотелиальным клеткам и создаются предпосылки для последующей миграции этих клеток в зону воспаления. В эксперименте на животных показано, что внутрисосудистая перфузия лизосомальных ферментов вызывает васкулит, ГН с полунуниями и поражение легких [33], в то время как деплеция нейтрофилов предотвращает развитие у мышей ГН, индуцированного антителами к МП [34].

В настоящее время накоплены данные, свидетельствующие об участии в патогенезе АНЦА-СВ активации комплемента, в частности С5а, который проявляет себя как мощный медиатор воспаления, хемоаттрактант, активатор нейтрофилов и способствует повышению экспрессии на клеточной мембране PR3 и МП. В результате взаимодействия АНЦА с соответствующим антигеном наблюдается активация альтернативного пути комплемента, что приводит к расщеплению С5 и повышению уровня С5а [35]. В экспериментальных моделях на животных показано, что блокада С5а и нейтрофильного рецептора С5а предотвращает развитие АНЦА-ассоциированного ГН [36]. У пациентов с АНЦА-СВ выявлено значительное повышение экспрессии компонентов комплемента С3а и С5а на циркулирующей МП по сравнению с группой контроля ($p < 0,0001$), что было наиболее выражено в случаях с поражением почек [37]. Важное доказательство роли патологии системы комплемента получено в клиническом исследовании антагониста С5а рецептора комплемента авакопана, продемонстрировавшем его высокую эффективность у пациентов с АНЦА-СВ [38].

Дополнительно обсуждается участие кининовой системы, регулирующей расширение и проницаемость сосудов, а также модулирующей адгезию и миграцию лейкоцитов. В эксперименте на животных показано, что генетический дефицит или фармакологическая блокада брадикининового рецептора 1 (БР1) способны предотвращать или значительно уменьшать проявления ГН с полунуниями, индуцированного антителами к МП [39]. Таким образом, при АНЦА-СВ блокада БР1 может рассматриваться в качестве потенциальной терапевтической стратегии.

Поскольку до настоящего времени не разработаны критерии МПА, прижизненная диагностика и дифференциальный диагноз МПА с другими нозологическими формами АНЦА-СВ, прежде всего с ГПА, относятся к непростым задачам. В процессе совершенствования клинической диагностики был предложен ряд инструментов, позволяющих выделять клинические эквиваленты патологических процессов, обусловленных некротизирующим васкулитом или гранулематозным воспалением; отсутствие последнего

является ключевым отличием МПА от других форм АНЦА-СВ, ГПА и ЭГПА. К таким инструментам относятся так называемые «суррогатные» критерии гранулематоза и васкулита [13]. Суррогатные критерии гранулематоза включают: гранулематозное воспаление по данным биопсии; стойкие (длительностью более 1 месяца) инфильтраты/узлы в легких с распадом, образованием полостей и/или стенозирующий эндобронхит; поражение ЛОР-органов и/или глаз в виде полиповидного утолщения слизистой придаточных пазух носа, мастоидита (длительностью не менее 3 месяцев), перфорации носовой перегородки, деструктивного синусита, подскладочного стеноза гортани/трахеи, псевдотумора орбиты. В свою очередь к суррогатным критериям васкулита относят: признаки ГН — клинические (гематурия или гематурия в сочетании с протеинурией) или морфологические (гистологическая картина рауси-иммунного ГН с полулуниями); проявления экстракренального васкулита в виде кожного васкулита, эписклерита, множественного мононеврита. При этом МПА характеризуется отсутствием суррогатных критериев гранулематоза и наличием хотя бы одного из критериев васкулита [13]. К суррогатным эквивалентам васкулита также можно отнести геморрагический альвеолит, характерный для МПА. Поскольку поражение легких при МПА может протекать асимптомно, следует подчеркнуть необходимость планомерного обследования всех пациентов с подозрением на МПА, включая выполнение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. По данным многоцентрового исследования, включившего 150 пациентов с МПА, изменения в легких при КТ выявлены в 97% случаев, в том числе у пациентов с отсутствием клинических признаков легочного поражения [40].

В результате проведенного Т.В. Бекетовой [3, 22] анализа клинических особенностей ранней развернутой стадии и исходов у 94 больных МПА с достоверной гиперпродукцией АНЦА, классифицированных с использованием суррогатных критериев, продемонстрировано, что МПА является агрессивным, полисиндромным, склонным к рецидивам (в 52% случаев) заболеванием, типичным проявлением которого является ГН (94%), который выявляется в каждом четвертом случае быстро прогрессирующего течения, что сопровождается геморрагическим альвеолитом (69%) и поражением других органов [3]. Отмечена частая заинтересованность ЛОР-органов и легких на ранней стадии МПА, что у 63% больных стало первым проявлением заболевания, в сочетании с повышением температуры тела (64%), артралгиями или артритом (41%) [3]. У позитивных по антителам к PR3 пациентов МПА манифестирует более агрессивно и в течение первых двух лет характеризуется менее благоприятным прогнозом, чем у больных МПА, позитивных по антителам к МП (выживаемость — 82% и 94% соответственно; $p = 0,04$). Особенности МПА с антителами к МП являются наиболее высокая частота поражения легких (88%) и возможность формирования в исходе геморрагического альвеолита диффузного интерстициального фиброза легких (15%) [3], что отмечено и другими авторами [41, 42]. В ранних публикациях описано развитие легочного фиброза у пациентов с антителами к МП при отсутствии других клинических проявлений СВ [43].

Е.М. Щеболева и соавт. [41] наблюдали 97 больных МПА с гиперпродукцией АНЦА и 5 АНЦА-негативных случаев. МПА диагностировали с учетом

определения, принятого на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [1]. В этой группе наиболее частым клиническим проявлением было поражение почек (93%), в 53% случаев протекавшее с развитием быстро прогрессирующего ГН, и легких (78%). Отмечено, что развитие диффузного альвеолярного кровотечения (30%) ассоциировалось с повышенным риском быстро прогрессирующего ГН, инфекционных осложнений и летального исхода ($p=0,014$) [41]. Высокая частота поражения легких описана и другими исследователями. Так, Т. Kida и соавт. среди 113 пациентов с МПА диагностировали альвеолярное кровотечение и интерстициальные изменения в легких — в 24% и 40% случаев соответственно [44].

В ретроспективное исследование Н.Ф. Фроловой и соавт. [45] были включены 115 больных АНЦА-СВ с морфологически подтвержденным рауси-иммунным быстро прогрессирующим ГН с полулуниями (в том числе 104 больных с подтвержденной гиперпродукцией АНЦА, в 36% случаев — антител к PR3, в 64% — антител к МП). В этой группе отмечена высокая летальность (30%), прежде всего в первый год наблюдения (23 из 31 случая). Показано, что на общую выживаемость пациентов не влиял морфологический вариант ГН, в то время как почечная выживаемость оказалась более высокой при очаговом и смешанном типах (у 78% в течение 5–10 лет функция почек оставалась сохранной) и существенно снижалась при экстракапиллярном и склерозирующем вариантах ГН (прогрессирование хронической почечной недостаточности в 60–65% случаев). При этом почечная выживаемость в большей степени зависела от морфологического варианта ГН, чем от стартового уровня сывороточного креатинина [45], что свидетельствует о важности морфологической верификации поражения почек при АНЦА-СВ, включая МПА.

J. Shi и соавт. [18], изучив прогностические факторы неблагоприятного исхода у 124 пациентов с МПА и поражением почек, установили, что независимыми предикторами смертности были возраст ≥ 65 лет ($p=0,021$), креатинин сыворотки ≥ 500 мкмоль/л в момент установления диагноза ($p=0,009$) и интерстициальное поражение легких ($p=0,013$). J.K. Ahn и соавт. [46] продемонстрировали, что риск летального исхода ассоциируется с интерстициальным поражением легких, кардиомиопатией, возрастом старше 60 лет и оценкой по Бирмингемской шкале активности васкулита (BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score) выше 9 баллов в момент диагностики МПА. В исследовании Т.В. Бекетовой [3] среди больных, умерших в течение первого года, оценка по BVAS в развернутую фазу МПА в среднем была выше, чем у выживших пациентов, но в первый месяц заболевания различия в оценках по BVAS отсутствовали, что подчеркивает важность ранней диагностики и неотложного назначения адекватной индукционной терапии для улучшения прогноза МПА.

В исследовании французской группы, включившем 378 пациентов с МПА, отмечено, что в момент установления диагноза основные клинические проявления заболевания включали поражение почек (74%), суставов (45%), кожи (41%), легких (40%, в том числе у 16% — с легочным кровотечением), нервной системы (32%) [4]. Сенсорная нейропатия, по данным разных авторов, наблюдается у 27–62% пациентов с МПА [4, 22, 47, 48] и обусловлена некротизирующим поражением мелких сосудов, питающих нервы. При поражении центральной нервной системы возможны

очаговая неврологическая симптоматика, менингеальные симптомы, неврит зрительного нерва, психомоторное возбуждение [47], при тяжелом течении МПА — эпилептические припадки, парезы и афазия [48]. Поражение кожи при МПА наблюдается в 35–62% случаев [3, 49], в том числе у 26% оно отмечается в первый месяц заболевания [3], как правило, характеризуется геморрагическими высыпаниями и чаще встречается у пациентов с антителами к PR3, чем к МП (36% и 13% соответственно). Поражение суставов, по разным данным, встречается у 38–65% пациентов с МПА и нередко становится начальным проявлением заболевания [3, 8, 50]. Поскольку у 37–50% пациентов с МПА в сыворотке крови может определяться ревматоидный фактор [50, 51], МПА следует включать в круг диагностического поиска при раннем артрите. МПА сопровождается высокой лабораторной воспалительной активностью с высоким уровнем С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, тромбоцитозом. Важным диагностическим маркером МПА является присутствие АНЦА со специфичностью к PR3 или МП, вместе с тем в некоторых случаях АНЦА могут не определяться в дебюте заболевания, особенно после назначения глюкокортикоидов, цитостатиков. Таким образом, иммунологическое обследование пациентов следует проводить до назначения иммуносупрессантов.

В последние годы расширение представлений о МПА и совершенствование методов лечения способствовало улучшению прогноза. В то время как по результатам исследований, опубликованных до 2000 г., однолетняя выживаемость больных МПА не превышала 50–70% [8, 52, 53], после 2005 г. наблюдается повышение однолетней выживаемости: по зарубежным источникам — до 83–94% [46, 54], по отечественным данным — до 82–96% [22, 41, 55], — что обусловлено улучшением диагностики (медиана длительности заболевания до установления диагноза АНЦА-СВ — 6 месяцев) и совершенствованием методов лечения с применением анти-В-клеточного препарата ритуксимаба [22].

Лечение МПА по-прежнему остается актуальной и до конца не решенной проблемой ревматологии. В дебюте МПА или при развитии рецидива заболевания в качестве индукционной терапии применяют глюкокортикоиды в сочетании с циклофосфамидом в виде пульс-терапии и/или ритуксимабом [2], для поддержания ремиссии назначают азатиоприн. В качестве альтернативного препарата используют микофенолата мофетил в дозе 2 г/сут. Недавно проведенное исследование показало, что применение плазмафереза у пациентов с АНЦА-СВ тяжелого течения не снижало частоту летального исхода или развития терминальной почечной недостаточности [56].

Своевременное назначение иммуносупрессантов способствует статистически значимому улучшению почечного прогноза ($p=0,001$) [18]. Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом имеет большое значение в обеспечении оптимальных долгосрочных результатов, позволяя улучшить контроль АНЦА-СВ и минимизировать кумулятивную дозу глюкокортикоидов [2, 57]. Применение повторных курсов ритуксимаба, в том числе в уменьшенной дозе 500 мг, способствует повышению эффективности лечения и снижению риска рецидива АНЦА-СВ [57]. Целесообразно длительное, в течение двух и более лет, проведение повторных курсов ритуксимаба под контролем параметров клинко-иммунологической активности, уровня

циркулирующих CD20⁺-В-клеток и сывороточных иммуноглобулинов, дефицит которых потенциально может способствовать повышению риска инфекционных нежелательных реакций. Поскольку у пациентов с АНЦА-СВ наблюдаются раннее развитие атеросклероза и увеличение риска развития сердечно-сосудистых и церебральных заболеваний [58], в качестве дополнительной терапии применяют блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы и антиагреганты [59].

К перспективным направлениям лечения АНЦА-СВ относится применение перорального селективного ингибитора C5a рецептора авакопана [38, 60]. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании [38] убедительно продемонстрировано, что у пациентов с АНЦА-СВ, получавших циклофосфамид и/или ритуксимаб, применение авакопана в сочетании с небольшими дозами глюкокортикоидов или плацебо способствовало достижению через 12 недель ремиссии при хорошем профиле безопасности лечения.

Таким образом, за последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в изучении МПА. Ранняя диагностика и своевременное лечение МПА с применением циклофосфана и/или ритуксимаба являются фундаментом для улучшения прогноза заболевания. В ближайшее время перспективным методом терапии МПА может стать применение перорального ингибитора C5a рецептора авакопана.

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

- 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
- 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
- Бекетова ТВ. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Терапевтический архив.* 2015;87(5):33-46. [Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: Clinical features. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;87(5):33-46 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587533-46
- Nguyen Y, Pagnoux C, Karras A, Quémener T, Maurier F, Hamidou M, et al. Microscopic polyangiitis: Clinical characteristics and long-term outcomes of 378 patients from the French Vasculitis Study Group Registry. *J. Autoimmun.* 2020;112:102467. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102467
- Wohlwill F. Über die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarthritis nodosa. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol.* 1923;246:36.
- Wainwright J, Davson J. The renal appearances in the microscopic form of periarthritis nodosa. *J Pathol Bacteriol.* 1950;62(2):189-196. doi: 10.1002/path.1700620206
- Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *AMA Arch Pathol.* 1954;58(6):533-553.
- Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: Presentation, pathology and prognosis. *Q J Med.* 1985;56(220):467-483.
- van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet.* 1985;1(8426):425-429. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91147-x
- Gross WL, Schmitt WH, Csernok E. ANCA and associated diseases: immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol.* 1993;91(1):1-12. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb03345.x
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):187-192. doi: 10.1002/art.1780370206
- Семенкова ЕН, Бекетова ТВ, Коган ЕА, Козловская ЛВ, Мухин НА. Современные представления о микроскопическом полиангиите. *Терапевтический архив.* 1995;67(5):39-41. [Semenkova EN, Beketova TV, Kogan EA, Kozlovskaya LV, Mukhin NA. Modern concepts of microscopic polyarteritis. *Terapevticheskii arkhiv.* 1995;67(5):39-41 (In Russ.)].
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):222-227. doi: 10.1136/ard.2006.054593
- Chung SA, Seo P. Microscopic polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(3):545-558. doi: 10.1016/j.rdc.2010.04.003
- Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: The first population based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(5):1016-1022. doi: 10.2215/CJN.01461005
- Ormerod AS, Cook MC. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. *Intern Med J.* 2008;38(11):816-823. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01672.x
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):488-494. doi: 10.1136/ard.2010.137778
- Shi J, Shen Q, Chen XM, Du XG. Clinical characteristics and outcomes in microscopic polyangiitis patients with renal involvement: a study of 124 Chinese patients. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):339. doi: 10.1186/s12882-019-1535-3
- Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, Wada J, Makino H. Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(1):51-58. doi: 10.1007/s10157-012-0651-1
- Lane SE, Watts R, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7(4):270-275. doi: 10.1007/s11926-005-0036-5
- Comarmond C, Crestani B, Tazi A, Hervier B, Adam-Marchand S, Nunes H, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: A series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):340-349. doi: 10.1097/MD.0000000000000217
- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):13-21. [Beketova TV. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(5):13-21 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890513-21
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vascu-

- litis. *N Engl J Med.* 2012;367(3):214-223. doi: 10.1056/NEJMoa1108735
24. Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K. Association of HLA-DRB1*0901-DQB1*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes Immun.* 2006;7(1):81-84. doi: 10.1038/sj.gene.6364262
 25. Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, Schoones JW, Bruijn JA, Dekkers OM, et al. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1687-1692. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207601
 26. Первакова МЮ, Чудинов АЛ, Лапин СВ, Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Блинова ТВ, и др. Диагностическая и клиническая значимость определения фенотипа α -1-антитрипсина при системных васкулитах. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(2):164-168. [Pervakova MYu, Chudinov AL, Lapin SV, Belyaeva IB, Mazurov VI, Blinova TV, et al. The diagnostic and clinical value of determination of α 1-antitrypsin phenotype in systemic vasculitides. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):164-168 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-164-168
 27. Hagen EC, Ballieux BE, van Es LA, Daha MR, van der Woude FJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: A review of the antigens involved, the assays, and the clinical and possible pathogenetic consequences. *Blood.* 1993;81(8):1996-2002.
 28. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int.* 1994;46(1):1-15. doi: 10.1038/ki.1994.239
 29. Krumbholz M, Specks U, Wick M, Kallied SL, Jenne D, Meinl E. BAFF is elevated in serum of patients with Wegener's granulomatosis. *J Autoimmun.* 2005;25(4):298-302. doi: 10.1016/j.jaut.2005.08.004
 30. Witko-Sarsat V, Daniel S, Noël LH, Mouthon L. Neutrophils and B lymphocytes in ANCA-associated vasculitis. *APMIS Suppl.* 2009;127:27-31. doi: 10.1111/j.1600-0463.2009.02473.x
 31. Taekema-Roelvink MEJ, Kooten CV, Kooij SV, Heemskerk E, Daha MR. Proteinase 3 enhances endothelial monocyte chemoattractant protein-1 production and induces increased adhesion of neutrophils to endothelial cells by upregulating intercellular cell adhesion molecule-1. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(5):932-940. doi: 10.1681/ASN.V125932
 32. Mayet WJ, Schwarting A, Meyer zum Büschenfelde KH. Cytotoxic effects of antibodies to proteinase 3 (C-ANCA) on human endothelial cells. *Clin Exp Immunol.* 1994;97(3):458-465. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06110.x
 33. Foucher P, Heeringa P, Petersen AH, Huitema MG, Brouwer E, Tervaert JW, et al. Antimyeloperoxidase-associated lung disease. An experimental model. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(3):987-994. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9807139
 34. Xiao H, Heeringa P, Liu Z, Huugen D, Hu P, Maeda N, et al. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol.* 2005;167(1):39-45. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62951-3
 35. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(2):289-298. doi: 10.1681/ASN.2008050497
 36. Hao J, Meng LQ, Xu PC, Chen M, Zhao MH. p38MAPK, ERK and PI3K signaling pathways are involved in C5a-primed neutrophils for ANCA-mediated activation. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e38317. doi: 10.1371/journal.pone.0038317
 37. Antovic A, Mobarrez F, Manojlovic M, Soutari N, De Porta Baggemar V, Nordin A, et al. Microparticles expressing myeloperoxidase and complement C3a and C5a as markers of renal involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol.* 2020;47(5):714-721. doi: 10.3899/jrheum.181347
 38. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2756-2767. doi: 10.1681/ASN.2016111179
 39. Hu P, Su H, Xiao H, Gou SJ, Herrera CA, Alba MA, et al. Kinin B1 receptor is important in the pathogenesis of myeloperoxidase-specific ANCA GN. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:297-307. doi: 10.1681/ASN.2019010032
 40. Yamagata M, Ikeda K, Tsushima K, Iesato K, Abe M, Ito T, et al. Prevalence and responsiveness to treatment of lung abnormalities on chest computed tomography in patients with microscopic polyangiitis: A multicenter, longitudinal, retrospective study of one hundred fifty consecutive hospital-based Japanese patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):713-723. doi: 10.1002/art.39475
 41. Шеголева ЕМ, Буланов НМ, Виноградова ЕС, Зыкова АС, Новиков ПИ, Моисеев СВ. Варианты течения и исходы микроскопического полиангиита. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;27(3):35-40. [Shchegoleva EM, Bulanov NM, Vinogradova ES, Zyкова AS, Novikov PI, Moiseev SV. Clinical variants and outcomes of microscopic polyangiitis. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2018;27(3):35-40 (In Russ.).]
 42. Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, et al. Pulmonary involvements of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(Suppl 1):i83-i93. doi: 10.1093/ndt/gfu385
 43. Nada AK, Torres VE, Ryu JH, Lie JT, Holley KE. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc.* 1990;65(6):847-856. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62575-0
 44. Kida T, Tanaka T, Yokota I, Tamagaki K, Sagawa T, Kadoya M, et al. Association between preexisting lung involvements and the risk of diffuse alveolar hemorrhage in patients with microscopic polyangiitis: A multi-center retrospective cohort study. *Mod Rheumatol.* 2020;30(2):338-344. doi: 10.1080/14397595.2019.1601855
 45. Фролова НФ, Волгина ГВ, Бирюкова ЛС, Столяревич ЕС, Томили娜 НА. Клинико-морфологические корреляции и прогноз при разных гистоморфологических вариантах быстро прогрессирующего ANCA-ассоциированного гломерулонефрита. *Лечебное дело.* 2016;4:68-77. [Frolova NF, Volgina GV, Biryukova LS, Stolyarevich ES, Tomilina NA. Clinical and morphological correlations and prognosis in patients with different histomorphological variants of rapidly progressive ANCA-associated glomerulonephritis. *Lechebnoe delo.* 2016;4:68-77 (In Russ.).]
 46. Ahn JK, Hwang JW, Lee J, Jeon CH, Cha HS, Koh EM. Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):2979-2986. doi: 10.1007/s00296-011-2079-4
 47. Arienti F, Franco G, Monfrini E, Santaniello A, Bresolin N, Saetti MC, et al. Microscopic polyangiitis with selective involvement of Central and Peripheral Nervous System: A case report. *Front Neurol.* 2020;11:269. doi: 10.3389/fneur.2020.00269
 48. Tauseef A, Asghar MS, Amir M, Zafar M, Anum A, Alvi H, et al. Microscopic polyangiitis: An incidental finding in a patient with stroke. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2020;10(1):50-54. doi: 10.1080/20009666.2020.1718479
 49. Шеголева ЕМ, Зыкова АС, Буланов НМ, Новиков ПИ, Моисеев СВ, Мухин НА. Современные подходы к диагностике и лечению микроскопического полиангиита. *Клиническая медицина.* 2018;96(1):66-72. [Shchegoleva EM, Zyкова AS, Bulanov NM, Novikov PI, Moiseev SV, Mukhin NA. Modern approaches to the diagnosis and treatment of microscopic polyangiitis. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2018;96(1):66-72 (In Russ.).] doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-1-66-72
 50. Фролова НФ, Корсакова ЛВ, Столяревич ЕС, Никонорова НО, Бекетова ТВ. Дебют АНЦА-ассоциированного системного васкулита под маской ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):653-656. [Frolova NF, Korsakova LV, Stolyarevich ES, Nikonorova NO, Beketova TV. The onset of ANCA-associated

- systemic vasculitis masking rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):653-656 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2015-653-656
51. Pagnoux C, Seror R, Bérezné A, Rouabhi S, Goulvestre C, Guillevin L. Remittent non-destructive polysynovitis in P-ANCA-positive vasculitis patients with anti-CCP antibodies. *Joint Bone Spine*. 2010;77(6):604-607. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.013
 52. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum*. 1999;42(3):421-430. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:3<421::AID-ANR5>3.0.CO;2-6
 53. Rodgers H, Guthrie JA, Brownjohn AM, Turney JH. Microscopic polyarteritis: Clinical features and treatment. *Postgrad Med J*. 1989;65(766):515-518. doi: 10.1136/pgmj.65.766.515
 54. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: Clinical features and mortality. *QJM*. 2005;98(2):97-111. doi: 10.1093/qjmed/hci015
 55. Захарова ЕВ, Яковлев ВН, Виноградова ОВ, Шейх ЖВ, Жидкова НВ, Алексеев ВГ. ANCA-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинико-морфологическая характеристика, лечение, исходы. *Клиническая медицина*. 2013;91(7):38-42. [Zakharova EV, Yakovlev VN, Vinogradova OV, Sheikh ZhV, Zhidkova NV, Alekseev VG. ANCA-associated vasculitis affecting lungs and kidneys: Clinical and morphological characteristic, treatment, outcomes. *Clinical Medicine (Russian Journal)*, 2013;91(7):38-42 (In Russ.)].
 56. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537
 57. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Десятилетний опыт индукционной и поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами. *Современная ревматология*. 2020;14(1):12-19. [Beketova TV, Nasonov EL. Ten-year experience with rituximab for induction and maintenance therapy in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):12-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-12-19
 58. Moiseev S, Novikov P, Bulanov N, Zyкова А, Safonova E. Assessing cardiovascular risk in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Comment on the article by Wallace et al. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):200-201. doi: 10.1002/art.41080
 59. Муркамилов ИТ, Айтбаев КА, Кудайбергенова ИО, Фомин ВВ, Юсупов ФА. Микроскопический полиангиит: диагностические и терапевтические подходы к лечению (обзор литературы и описание клинического случая). *The Scientific Heritage*. 2020;48-2:26-34. [Murkamilov I, Aitbaev K, Kudaibergenova I, Fomin V, Yusupov F. Microscopic polyangiitis: diagnostic and therapeutic approaches to treatment (literature review and clinical case description). *The Scientific Heritage*. 2020;48-2:26-34 (In Russ.)].
 60. Бекетова ТВ. Перспективные направления терапии системных васкулитов: в фокусе авакопан, пероральный ингибитор C5a рецептора. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(1):75-79. [Beketova TV. New treatments for systemic vasculitis: Focus on avacopan, an oral selective C5a receptor inhibitor. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(1):75-79 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-75-79

Муркамилов И.Т. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Айтбаев К.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Фомин В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Кудайбергенова И.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

Юсупов Ф.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Муркамилова Ж.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Сравнительный анализ результатов и осложнений двух методов выполнения открывающей угол высокой тибиальной остеотомии

В.Е. Бялик, С.А. Макаров, Л.И. Алексеева, Е.И. Бялик, В.А. Нестеренко, М.Р. Нурмухаметов

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: Бялик Валерий Евгеньевич,
DoctorBjalik@yandex.ru

Contacts: Valerii Bialik,
DoctorBjalik@yandex.ru

Поступила 01.09.2020
Принята 31.08.2021

Цель исследования — сравнить результаты и осложнения открывающей угол высокой тибиальной остеотомии (ОУВТО), проводившейся с использованием стандартной методики и при помощи разработанного метода выполнения операции с применением оригинального фиксатора.

Материалы и методы. В исследование включены 73 пациента с первичным и вторичным остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС) I–III стадии, которые были разделены на две группы. В первую группу вошли 43 больных, которым с 2005 по 2019 гг. было выполнено 46 ОУВТО по стандартной методике с применением коротких пластин с фиксированным спейсером (в 5 случаях — Puddu I поколения, в 24 — Puddu II поколения, в 17 — Osteomed) и костной пластикой. Во вторую группу включены 30 пациентов, которым в 2018–2020 гг. осуществили ОУВТО с использованием разработанной хирургической техники и оригинального фиксатора. Для оценки результата изучали изменение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале, а также состояние КС по шкале Knee Society Score до операции, по прошествии 3 месяцев и 1 года после ОУВТО.

Результаты. В 1-й группе через 1 год после ОУВТО был получен отличный результат в 43,5% случаев, хороший — в 41,3%, удовлетворительный — в 15,2% случаев. Во 2-й группе отличный, хороший и удовлетворительный результат получен в 59,3%, 33,4% и 7,3% случаев соответственно. В 1-й группе у 15 (32,7%) пациентов было диагностировано 26 осложнений, во 2-й группе — 5 осложнений у 5 (16,6%) пациентов.

Выводы. Применение разработанной хирургической техники и оригинального фиксатора позволило увеличить число отличных и хороших результатов лечения с 84,8 до 92,7% и уменьшить количество осложнений, связанных с ОУВТО, с 32,7 до 16,6%.

Ключевые слова: остеоартрит, коленный сустав, открывающая угол высокая тибиальная остеотомия, осложнения, хирургическая техника, модульный спейсер, оригинальный фиксатор

Для цитирования: Бялик ВЕ, Макаров СА, Алексеева ЛИ, Бялик ЕИ, Нестеренко ВА, Нурмухаметов МР. Сравнительный анализ результатов и осложнений двух методов выполнения открывающей угол высокой тибиальной остеотомии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):615–624.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS AND COMPLICATIONS OF TWO METHODS OF THE OPEN WEDGE HIGH TIBIAL OSTEOTOMY

Valerii E. Bialik, Sergey A. Makarov, Liudmila I. Alekseeva, Evgeny I. Bialik, Vadim A. Nesterenko, Maksim R. Nurmukhametov

Objective — to compare the results and complications of open wedge high tibial osteotomy (OWHTO) in patients operated on according to the standard technique and using the developed method of performing the operation using the original fixator.

Materials and methods. 73 patients with primary and secondary OA of the knee I–III stages were recruited into the study, which were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 43 patients, who underwent 46 OWHTO from 2005 to 2019 using the standard technique using short plates with a fixed spacer (Puddu I (5 times) and II generation (24 times), Osteomed (17 times)) and bone grafting. Group 2 consisted of 30 patients who were operated on in 2018–2020 using the developed surgical technique and the original fixator. To assess the result, we studied the change in pain according to the Visual Analog Scale (VAS), as well as the functional (FS) and objective scores (OS) of the knee according to the Knee Society Score (KSS) before surgery, after 3 months and 1 year after OWHTO.

Results. In group 1, one year after OWHTO, the results were obtained: excellent in 43.5% of cases, good — in 41.0% and satisfactory — in 15.2% of patients. In group 2, an excellent result was obtained in 59.3% of patients, good — in 33.4% and satisfactory — in 7.3% of cases. In group 1, 15 (32.7%) patients were diagnosed with 26 complications, and in group 2 — 5 (16.6%) patients with 5 complications.

Conclusions. The use of the developed surgical technique and the original fixator made it possible to increase the percentage of excellent and good treatment results from 84.5% to 92.7% and to reduce the number of complications associated with OWHTO from 32.7% to 16.6%.

Key words: osteoarthritis, knee joint, open wedge high tibial osteotomy, complications, surgery technique, modular spacer, original fixator

For citation: Bialik VE, Makarov SA, Alekseeva LI, Bialik EI, Nesterenko VA, Nurmukhametov MR. Comparative analysis of the results and complications of two methods of the open wedge high tibial osteotomy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):615–624 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-615-624

Открывающая угол высокая тибиальная остеотомия (ОУВТО) — суставсберегающий хирургический метод лечения остеоартрита

(ОА) коленного сустава (КС), суть которого заключается в восстановлении механической оси нижней конечности с перенесением

нагрузки с пораженного медиального отдела КС на интактный латеральный. Корректно выполненная операция приводит к уменьшению или полному купированию боли, замедлению прогрессирования ОА, улучшению функции КС и отдалению тотального эндопротезирования. В настоящее время известны отдаленные результаты ОУВТО, демонстрирующие высокую эффективность этой операции. Так, Р. Schuster и соавт. [1] выполнили ОУВТО у 79 пациентов с ОА медиального отдела КС III–IV стадии и через 10 лет наблюдения получили 81,7% хороших результатов, а М. Dagees и соавт. [2] за тот же период наблюдения — 88%-е сохранение результата ОУВТО в течение 10 лет.

Однако ОУВТО связана с развитием общих, местных и специфических для данной операции осложнений. Среди последних выделяют переломы латерального тибияльного плато и разрывы латеральной кортикальной петли с и без распространения линии перелома на суставную поверхность (встречаются с частотой до 35% случаев и описаны как во время операции, так и в послеоперационном периоде [3–20]), замедленные сращения и несращения (после переломов латерального тибияльного плато и без них, с частотой до 22,4% [4, 5, 7–12, 14–25]), боль в области имплантированной пластины (до 60,0% случаев [8, 15, 16, 21, 24, 26]), переломы металлофиксаторов (описаны единичные случаи после переломов латерального тибияльного плато при замедленных сращениях и несращениях [4, 5, 8–12, 14, 19, 21–25]) и потерю коррекции (с частотой до 15,2% [5, 10, 11, 17, 20, 23, 24, 26]).

По результатам нашего исследования, 81,0% всех осложнений при ОУВТО связаны с фиксацией высоты остеотомического клина (переломы латерального тибияльного плато в послеоперационном периоде, потеря коррекции, перелом фиксатора, боль в области имплантированной пластины); 7,7% — с этапом расклинивания (интраоперационные переломы латерального тибияльного плато), 7,7% — с костной пластикой остеотомического клина (нарушение полимеризации β -трикальцийфосфата и несращение), 3,6% — это местные осложнения [27].

За последние два десятилетия было опубликовано большое количество научных работ, посвященных сравнению результатов ОУВТО с применением различных типов фиксаторов, которые должны были способствовать уменьшению числа вышеперечисленных осложнений [4, 7–9, 13, 15, 17, 20–22, 24]. Однако вопрос о необходимости совершенствования хирургической техники выполнения операции и, в частности, фиксации высоты остеотомического клина остается открытым. Нами разработаны оригинальный фиксатор и техника его имплантации, которые теоретически должны значительно уменьшить количество осложнений.

Цель нашей работы — сравнение результатов и осложнений ОУВТО, выполнявшейся по стандартной методике, с применением коротких пластин с фиксированным спейсером и костной пластикой, и ОУВТО, выполнявшейся при помощи разработанного нами метода выполнения операции и с использованием оригинального фиксатора.

Материалы и методы

В лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с 2005 по 2020 гг. было выполнено 76 ОУВТО у 73 пациентов. Критериями включения были: интенсивность боли

по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≥ 40 мм; изолированный ОА медиального отдела КС любой стадии без костных дефектов; варусная деформация КС в пределах 15° ; неэффективность предшествовавших консервативных методов лечения; отсутствие изменений или I–II стадия ОА в пателло-фemorальном сочленении; интактный латеральный тибioфemorальный отдел КС; амплитуда движений $\geq 100^\circ$, высокая степень исходной функциональной активности пациента. Критерии исключения: тяжелые сопутствующие соматические заболевания; предшествующая инфекция; пателло-фemorальный ОА III–IV стадии; ОА латерального тибioфemorального отдела любой стадии; ОА тазобедренного или голеностопного сустава II–IV стадии на стороне предполагаемой операции; индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м²; ограничение сгибания в КС $> 25^\circ$; ограничение разгибания в КС $\geq 10^\circ$; отсутствие латерального мениска.

Больные были разделены на две группы в зависимости от использованной хирургической техники выполнения ОУВТО и способа фиксации. В группу 1 (контрольная) были включены 43 пациента, которым с 2005 по 2019 гг. была выполнена ОУВТО 46 КС по стандартной методике. Группу 2 (основная) составили 30 пациентов, которым в 2018–2020 гг. осуществили ОУВТО с использованием разработанной авторами хирургической техники и оригинального фиксатора.

На момент операции возраст пациентов в группе 1 составил $56,2 \pm 12,1$ года (от 26 до 77 лет), в группе 2 — $52,7 \pm 10,4$ года (от 32 до 76 лет). При этом соотношение мужчин к женщинам в группе 1 было равно 1,7:1, в группе 2 — 1,3:1. Среднее значение ИМТ в группе 1 составило $28,8 \pm 3,8$ кг/м² (от 22,8 до 37,6 кг/м²), в группе 2 — $30,2 \pm 4,3$ кг/м² (от 22,8 до 38,5 кг/м²).

В обе группы были включены пациенты с первичным и вторичным ОА КС. В 30 случаях в группе 1 и в 20 случаях в группе 2 пациенты страдали первичным ОА КС. Кроме того, в группе 1 было 10 пациентов с посттравматическим ОА, 4 — с вторичным гонартрозом на фоне ревматоидного артрита и по 1 — с вторичным гонартрозом на фоне псориатического артрита и болезни Кенига. В основной группе 7 пациентов страдали посттравматическим ОА, 2 — вторичным гонартрозом на фоне ревматоидного артрита и 1 — вторичным гонартрозом на фоне псориатического артрита.

Стадию ОА оценивали в соответствии с классификацией Келлгрена — Лоуренса по рентгенограммам КС в прямой и боковой проекциях. I стадия была диагностирована у 4 пациентов (по 2 пациента в каждой группе), II — у 39 пациентов (у 22 пациентов в группе 1, у 17 — в группе 2), III — у 33 пациентов (у 22 пациентов в группе 1, у 11 — в группе 2).

Предоперационное планирование осуществляли при помощи телерентгенограмм нижней конечности по методу Миниаци.

ОУВТО выполняли под спинально-эпидуральной анестезией на рентгенпрозрачном ортопедическом столе в положении пациента лежа на спине.

ОУВТО в группе 1 выполняли по стандартной методике, которая была описана нами в предыдущем сообщении [27].

ОУВТО в группе 2 осуществляли по разработанной нами хирургической технике операции с применением специального набора инструментов (на данный метод получен патент РФ № 269643 от 31.07.2019 «Комплект

для проведения высокой тибиальной остеотомии и способ исправления варусной деформации коленного сустава при помощи миниинвазивной операции»).

На первом этапе операции устанавливали направляющую спицу, используя те же анатомические ориентиры, что и в контрольной группе. Спицу устанавливали параллельно суставной поверхности КС в боковой проекции. По направляющей спице вводили **канюлированное сверло** диаметром 7,0 мм (рис. 1).

Далее создавали доступ к медиальной поверхности большеберцовой кости (ББК), устанавливали костный ретрактор Гомана за задний край ББК для защиты подколенного сосудисто-нервного пучка от повреждений, а также защищали собственную связку надколенника. Затем на канюлированное сверло монтировали направляющий блок для остеотомии (рис. 2), выбирали угол атаки и фиксировали к кости двумя пинами для стабильной фиксации во избежание неточностей во время остеотомии.

Остеотомию осуществляли под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП) через направляющий блок при помощи осцилляторной пилы, пропиливая медиальный, передний и задний края ББК. Остеотомию завершали, когда полотно пилы достигало канюлированного сверла. Затем удаляли направляющий блок, выполняли остеотомию заднего кортикального слоя ББК при помощи остеотома шириной 1/2 дюйма и под контролем ЭОП расклинивали проксимальный и дистальный фрагменты ББК

до необходимого угла коррекции при помощи двойного расклинивающего остеотома Джека (рис. 3).

Далее фиксировали высоту остеотомического клина. С этой целью использовали разработанный **оригинальный фиксатор, состоящий из трех компонентов**: модульного спейсера, соединительного винта и блокируемой пластины с угловой стабильностью (рис. 4). На данный фиксатор получен патент РФ № 2698872 от 30.08.2019 «Устройство для фиксации фрагментов кости при высокой тибиальной регистрирующей остеотомии».

Модульный спейсер создан с использованием технологии 3D-печати и сделан из трабекулярного титана, который полностью интегрируется с костной тканью. Благодаря своей форме спейсер заполняет нагрузочную зону заднемедиального угла и свободное пространство медиальной стороны остеотомического клина (рис. 5).

Для фиксации высоты остеотомического клина позиционировали соответствующего размера спейсер вдоль медиального кортикального слоя ББК и неплотно прикрепляли к спейсеру блокируемую пластину с угловой стабильностью при помощи соединительного винта для сохранения возможности адекватного анатомического позиционирования пластины.

Блокируемая пластина с угловой стабильностью (рис. 4) сделана для правой и левой стороны, имеет анатомическую форму, позволяющую имплантировать ее без сдавления мест прикрепления сухожилий

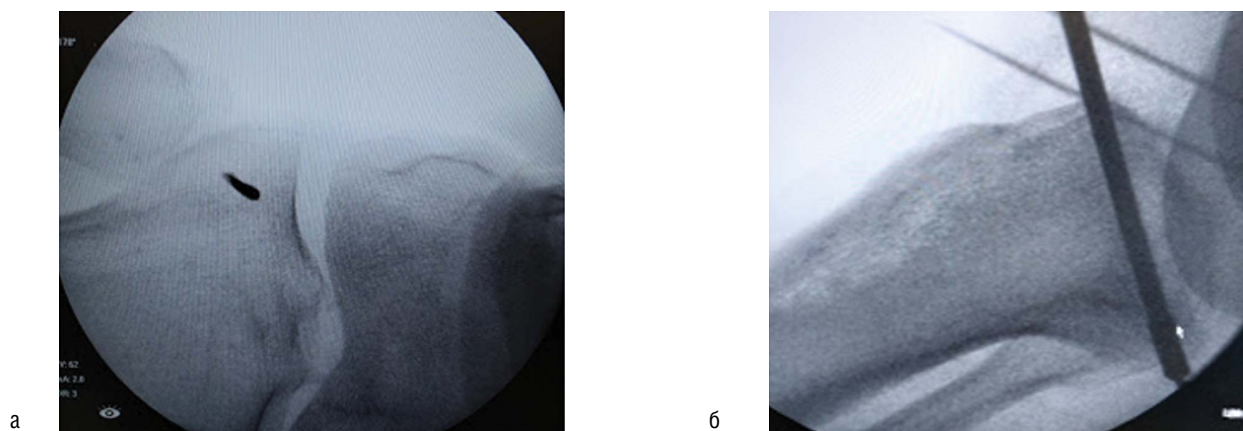


Рис. 1. Положение направляющей спицы в прямой проекции (а) и введение по ней канюлированного сверла (б), вид сбоку

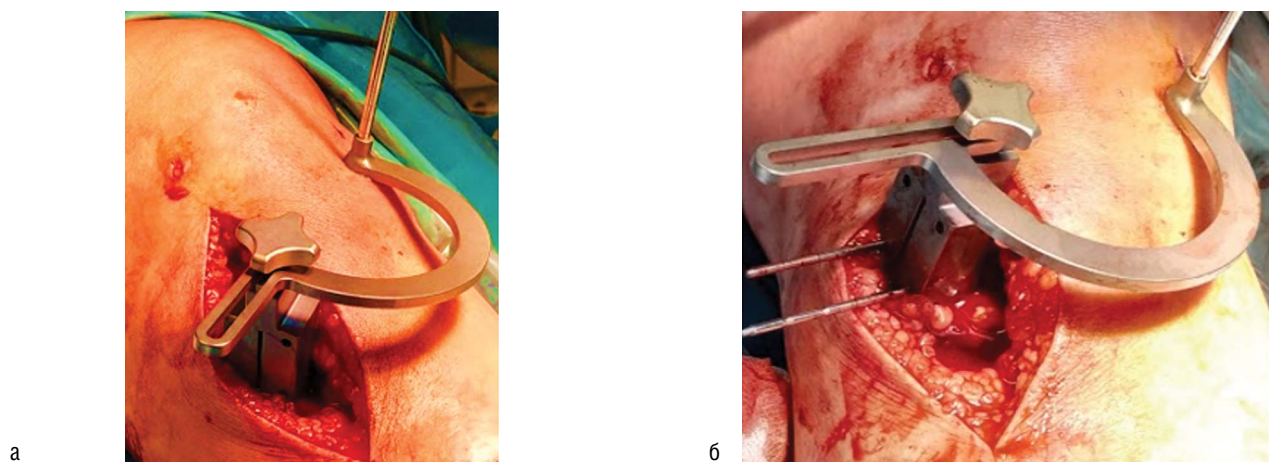


Рис. 2. Направляющий остеотомический блок монтирован на сверло (а) и фиксирован пинами к большеберцовой кости (б)

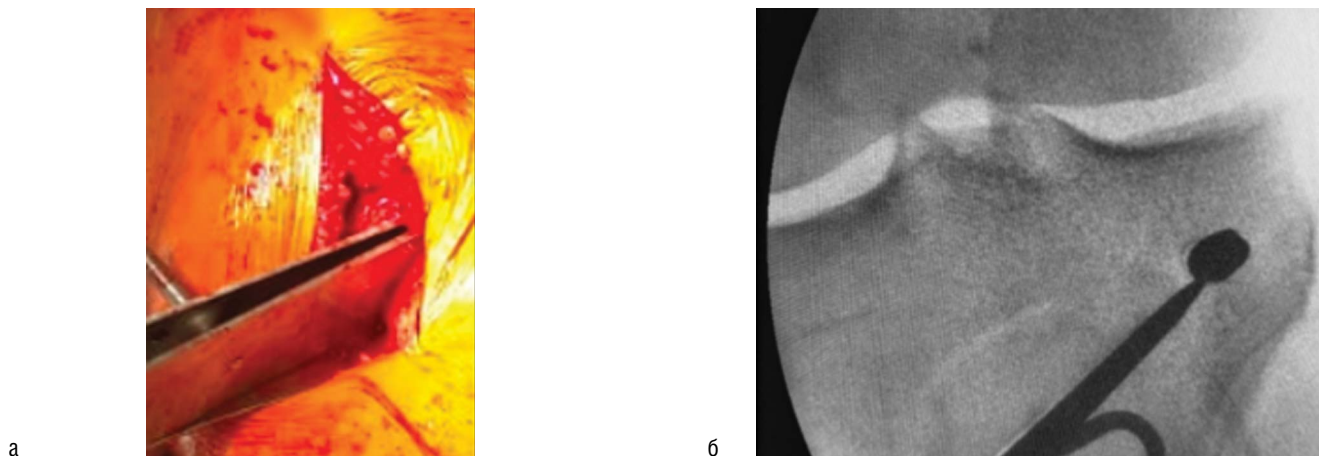


Рис. 3. Этап расклинивания. Вид операционной раны (а) и контроль с помощью электронно-оптического преобразователя (б)



Рис. 4. Оригинальный фиксатор: а – модульный спейсер (а – отверстие для соединительного винта; б – передний край спейсера; с – задний край спейсера; от центральной зоны до заднего края спейсер покрыт пористым титаном); б – соединительный винт; в – блокирующая пластина с угловой стабильностью

поверхностной «гусиной лапки» и дистального места прикрепления поверхностной порции медиальной боковой связки. Пластина имеет по 3 отверстия для блокируемых

винтов в проксимальном и дистальном фрагментах ББК и 1 отверстие для винта, соединяющего ее с модульным спейсером.

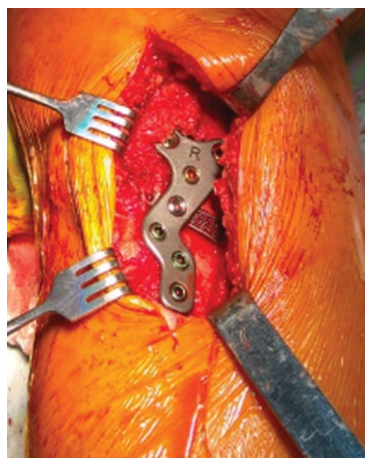
После установки пластины осуществляли поочередно ее блокирование в проксимальном и дистальном фрагментах, докручивали соединительный винт (рис. 6), обильно промывали рану физиологическим раствором хлорида натрия и ушивали ее.

Послеоперационная программа реабилитации в обеих группах включала анальгетическую, антибактериальную и антикоагулянтную терапию, ношение ортеза при ходьбе в положении полного разгибания в КС в течение 8 недель со дня операции. Больные выполняли упражнения, направленные на пассивную разработку движений в КС (на аппарате пассивной роботизированной механотерапии суставов Artromot), мобилизацию надколенника, а также упражнения на укрепление мышц бедра и голени. Для передвижения больные использовали дополнительную опору на костыли в течение 2 месяцев, затем – опору на трость в течение 2 недель, после чего им разрешали ходьбу с полной опорой на оперированную ногу.

Для оценки изменения интенсивности боли использовали визуальную аналоговую шкалу, для оценки состояния КС – шкалу Knee Society Score (KSS), которая включает функциональный (ФС) и объективный счет (ОС), максимальное суммарное значение которых равно



Рис. 5. Модульный спейсер, вид из операционной раны



а



б

Рис. 6. Вид операционной раны перед ушиванием (а) и на контрольной рентгенограмме после операции (б)

200 баллам (100 баллов на каждый счет). Эти показатели регистрировали в предоперационном периоде, по прошествии 3 месяцев и 1 года со дня операции. Через 1 год после операции в контрольной группе результат был оценен в 46 случаях, в основной — в 27 (в 3 случаях к моменту написания статьи прошло несколько месяцев после операции). Результат считали отличным при снижении интенсивности боли до 0–19 мм по ВАШ и значениях по шкале KSS от 86 до 100 баллов; хорошим — при боли по ВАШ от 20 до 39 мм и значениях по шкале KSS 71–85 баллов; удовлетворительным — при боли по ВАШ от 40 до 59 мм и значениях по шкале KSS 51–70 баллов; неудовлетворительным — при боли по ВАШ ≥ 60 мм и значениях по шкале KSS ≤ 50 баллов. При несоответствии счета KSS интенсивности боли решающее значение имела последняя.

Выявленные характерные для ОУВТО осложнения разделили на связанные с этапом расклинивания, фиксации и костной пластикой.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Для описательной части определяли среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиану, 25-й и 75-й перцентили, частоту в процентах. Сравнение результатов и осложнений осуществляли с помощью критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Изменение интенсивности боли по ВАШ в исследуемых группах представлено на рисунке 7.

Интенсивность боли по ВАШ в группах 1 и 2 до операции статистически значимо не различалась и составляла соответственно 70 [60; 80] и 65 [50; 70] мм. Через 3 месяца после ОУВТО в группе 1 она уменьшилась до 22,5 [20; 30] мм, в группе 2 — до 20,0 [10; 30] мм. Через 1 год после ОУВТО интенсивность боли в контрольной группе была статистически значимо больше, чем в основной, и её медиана составляла соответственно 20,0 [0; 20] и 0,0 [0; 20] мм ($p = 0,044$).

Изменения ФС и ОС шкалы KSS происходили синхронно с изменением интенсивности боли по ВАШ (рис. 8).

ФС улучшился в обеих группах. Через 3 месяца в группе 1 его медиана увеличилась с 60,0 [50; 65] до 80 [75; 90] баллов,

в группе 2 — с 67,5 [50; 70] до 87,0 [75; 95] баллов. По прошествии 1 года после ОУВТО ФС увеличился до 90,0 [80; 100] и 90 [80; 100] баллов соответственно. Сравнительный анализ изменения ФС в исследуемых группах не выявил статистически значимых различий.

Улучшение ОС KSS происходило синхронно с изменениями ФС. К 3-му месяцу после ОУВТО в группе 1 медиана ОС KSS увеличилась с 55,0 [41; 66] до 80,5 [72; 85] балла, в группе 2 — с 63,0 [48; 70] до 85,0 [75; 95] баллов. Через 1 год после ОУВТО медиана ОС KSS увеличилась до 84,0 [75; 90] и 90,0 [80; 95] баллов соответственно. Сравнительный анализ изменений ОС KSS демонстрирует наличие статистически значимых различий в исходных данных ($p = 0,048$), которые к 3-му месяцу после ОУВТО исчезают. Однако по прошествии 1 года после операции ОС KSS был значительно лучше в основной группе ($p = 0,03$).

Результаты ОУВТО представлены на рисунке 9.

Неудовлетворительных результатов через 1 год после ОУВТО не было выявлено. В основной группе было получено 59,3% отличных результатов, в контрольной — 43,5%. Хороший результат в контрольной группе выявлен в 41,3% случаев, в основной — в 33,4%. Удовлетворительный результат отмечен у 7,3% пациентов в группе 2 и у 15,2% — в группе 1. Таким образом, ближайшие результаты ОУВТО с применением разработанной методики и оригинального фиксатора были лучше, чем в контрольной группе, однако

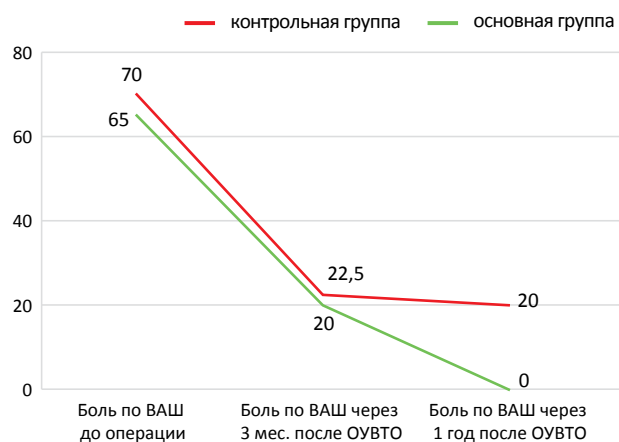


Рис. 7. Изменение интенсивности боли по ВАШ в течение года после ОУВТО (медианы)

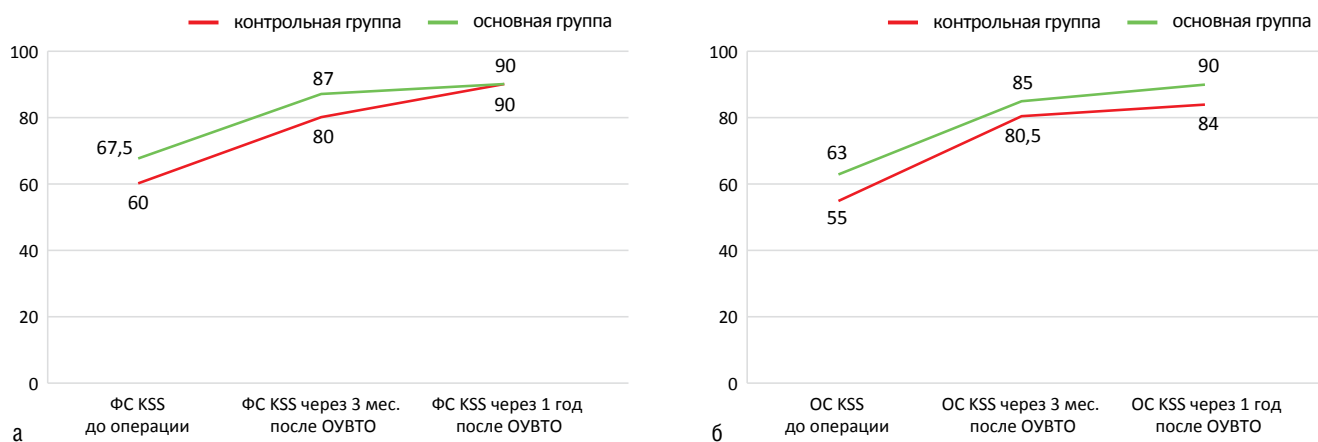


Рис. 8. Изменение ФС и ОС KSS в течение года после ОУВТО (медианы)

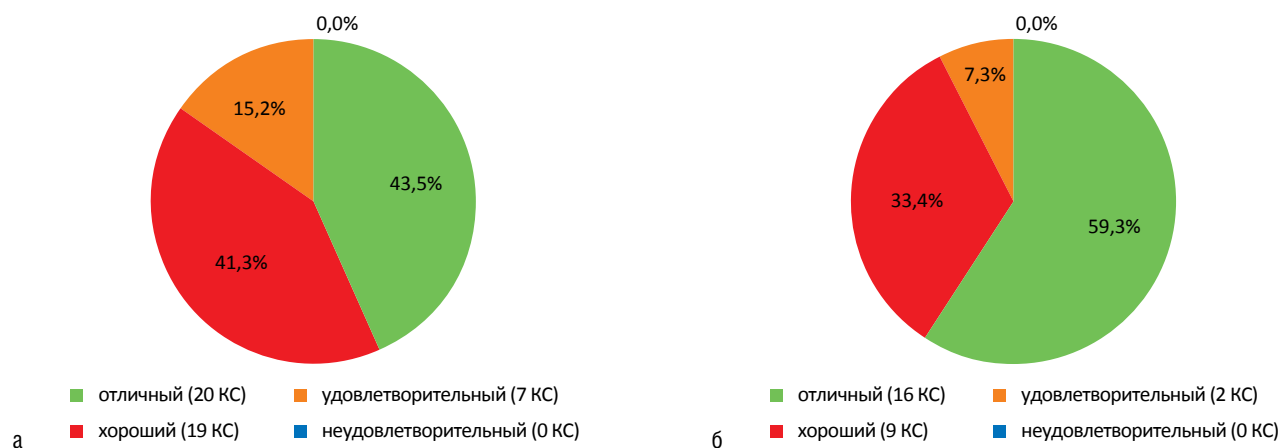


Рис. 9. Результаты ОУВТО в контрольной (а) и основной (б) группах

эти различия не достигали статистической значимости. Доля отличных и хороших результатов составила 92,7% (в группе 2) против 84,8% (в группе 1).

В группе 1 у 15 (32,7%) пациентов было диагностировано 26 осложнений, при этом 5 из 15 пациентов имели более одного осложнения. В группе 2 у 5 (16,6%) пациентов было выявлено 5 осложнений.

Общих осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии) не было. В 1 случае в контрольной группе было диагностировано местное осложнение — по прошествии 6 недель со

дня операции развилась глубокая инфекция (2,2% от общего числа операций). Структура осложнений, характерных для ОУВТО, представлена в таблице 1.

К осложнениям, связанным с этапом расклинивания, отнесли интраоперационные переломы латерального тибиаляного плато. В группе 1, несмотря на то что были перепилены передний, заднемедиальный и задний кортикальный слои ББК, при расклинивании проксимального и дистального фрагментов ББК произошли 2 перелома латерального тибиаляного плато с распространением линии перелома на суставную поверхность (4,4% от общего

Таблица 1. Сравнение осложнений, характерных для ОУВТО

Осложнения	Контрольная группа (n=46)		Основная группа (n=30)	
	n	%	n	%
I. Связанные с этапом расклинивания (интраоперационные переломы латерального тибиаляного плато)	2	4,4	1	3,3
II. Связанные с фиксацией (все)	21	45,7	4	13,3
Переломы латерального тибиаляного плато в послеоперационном периоде	2	4,4	0	0
Потеря коррекции	5	10,9	0	0
Перелом фиксатора	3	6,5	0	0
Боль в области имплантированной пластины	11	24,0	4	13,3
III. Связанные с костной пластикой	2	4,4	0	0
Нарушение полимеризации β-трикальцийфосфата	1	2,2	0	0
Несращение	1	2,2	0	0

числа операций). У 1 больного перелом консолидировался в течение 2 месяцев без потери коррекции и не повлиял на результат операции. У другого больного помимо перелома латерального тибияльного плато произошло нарушение полимеризации β -трикальцийфосфата, которое в дальнейшем привело к развитию глубокой инфекции, потребовавшей антибактериальной терапии, и потере коррекции. Перелом консолидировался к 3-му месяцу. Через 1 год у данного пациента был достигнут удовлетворительный результат лечения.

В группе 2 интраоперационно был диагностирован 1 перелом латерального тибияльного плато (3,3%), произошедший при расклинивании, вследствие неполного перепиливания заднемедиального кортикального слоя ББК. Перелом у данной больной консолидировался к 3-му месяцу, и через 1 год был получен хороший функциональный результат.

Осложнения, связанные с фиксацией, в группе 1 включали 2 перелома латерального тибияльного плато с распространением линии перелома на суставную поверхность (4,4%), случившиеся в послеоперационном периоде (в промежутке между выпиской пациентов из отделения и 2-месячным рентген-контролем); 5 потерь коррекции (10,9%); 3 перелома фиксатора (6,5%); 11 случаев боли в области имплантированной пластины (24,0%). В группе 2 было выявлено 4 случая боли в области имплантированной пластины (13,3%). Таким образом, осложнения, связанные с фиксацией, в контрольной группе были диагностированы статистически значимо чаще, чем в основной (в 45,7 и 13,3% случаев соответственно; $p=0,003$).

У обоих пациентов с переломом латерального тибияльного плато в послеоперационном периоде произошли усталостный перелом фиксатора и потеря коррекции. У первого больного перелом консолидировался к 6-му месяцу со дня операции, и дополнительное хирургическое вмешательство не понадобилось; был получен удовлетворительный функциональный результат лечения. У второго пациента к 6-му месяцу со дня операции признаков сращения не было, ввиду чего была выполнена операция по удалению пластины и винтов, костная пластика остеотомического клина аутотрансплантатом из крыла подвздошной кости и на костный остеосинтез опорной мышечковой пластиной. После второй операции перелом консолидировался в течение следующих 6 месяцев, был получен удовлетворительный результат лечения.

У 2 больных в группе 1 потеря коррекции произошла при отсутствии перелома латерального тибияльного плато в течение года со дня операции. В одном случае потерю коррекции сопровождал перелом винта в дистальном фрагменте ББК. У данных пациентов через 1 год после ОУВТО были получены хороший и удовлетворительный функциональные результаты лечения.

Боль в области имплантированной пластины в контрольной группе была выявлена у 2 пациентов при высоте остеотомического клина ≤ 10 мм и у 9 — при высоте клина > 10 мм. При этом у 2 пациентов с болью в области имплантированной пластины произошла потеря коррекции (при отсутствии перелома) и у одного из них — перелом фиксатора (винта в дистальном фрагменте ББК). В основной группе боль в области имплантированной пластины была диагностирована только при высоте клина > 10 мм, и ни у одного из пациентов не было потери коррекции. Все случаи боли в области имплантированной

пластины требовали периодического приема анальгетических препаратов.

Осложнения, связанные с костной пластикой остеотомического клина, были выявлены только в контрольной группе и включали 1 случай нарушения полимеризации жидкой формы β -трикальцийфосфата (2,2% от общего числа операций) и 1 несращение после перелома латерального тибияльного плато (2,2% от общего числа операций), возникшего в послеоперационном периоде.

Обсуждение

Снижение интенсивности боли, а также улучшение ФС и ОС KSS в течение первого года после ОУВТО было отмечено в обеих группах. Исходно интенсивность боли была незначительно выше, а ФС и ОС KSS — хуже у пациентов группы 1, что объясняется большим числом пациентов с III стадией ОА КС в данной группе. Разница в исходной интенсивности боли по ВАШ и в ФС KSS не достигала статистической значимости, в то время как стартовые значения ОС KSS статистически значимо различались. Это связано с тем, что в ОС KSS до 50 баллов зависят от интенсивности испытываемой пациентом боли и еще до -20 баллов — от выраженности деформации. Поскольку пациентов с III стадией ОА КС в группе 1 было больше (большая выраженность деформации и, как правило, более интенсивная боль), то исходные значения ОС KSS статистически значимо различались. Через 3 месяца после ОУВТО интенсивность боли по ВАШ, ФС и ОС KSS не имели статистически значимых различий. Через 1 год в основной группе интенсивность боли по ВАШ была ниже, а ОС KSS — выше, чем в контрольной, а суммарная частота отличных и хороших результатов составляла соответственно 92,7 и 84,5%. Эти различия, вероятно, связаны с большей частотой осложнений в контрольной группе. По нашему мнению, развитие большей части осложнений в группе 1 объясняется особенностями хирургической техники и использованных фиксаторов.

Так, развитие переломов латерального тибияльного плато всегда начинается из верхушки остеотомического клина либо непосредственно около нее [27]. При выполнении ОУВТО по стандартному методу создаваемая верхушка остеотомического клина имеет форму острого угла, за счет чего концентрирует в себе большие напряжения [27, 28]. В момент расклинивания происходит увеличение высоты остеотомического клина с ростом напряжения в его верхушке, что может привести к появлению перелома, исходящего из нее [27, 29]. В нашем исследовании в контрольной группе данное осложнение произошло в 2 случаях при высоте остеотомического клина > 10 мм. Аналогичные данные представлены некоторыми иностранными учеными, исследовавшими результаты и осложнения ОУВТО [11, 13, 14, 26, 30, 31].

Применение разработанной нами хирургической техники ОУВТО и специального набора инструментов позволяет создать верхушку остеотомического клина овальной формы. Необходимость создания овальной верхушки клина обоснована теорией сопротивления материалов, постулирующей, что для снижения концентрации напряжений в местах резкого изменения площади поперечного сечения элемента конструкции следует увеличить кривизну радиуса конца трещины или отверстия (закруглить верхушку концентратора напряжений) [29] (рис. 10).

При этом необходимо отметить две детали. Во-первых, **коэффициент концентрации напряжений**

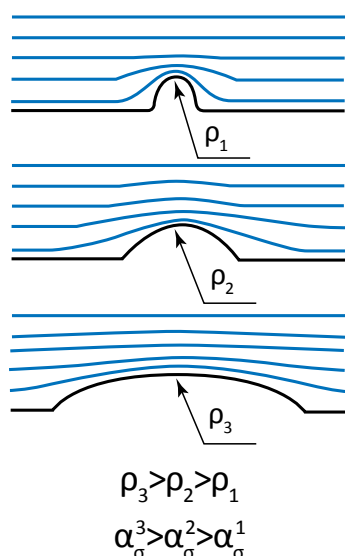


Рис. 10. Локальная концентрация напряжений в зависимости от кривизны радиуса отверстия: ρ – площадь поперечного сечения элемента конструкции; α_σ – локальная концентрация напряжений

определяется геометрией надреза: чем больше глубина и острота последнего, тем он жестче и тем легче получить хрупкое разрушение (перелом). Во-вторых, **чем больше радиус в вершине концентратора напряжений, тем меньшая концентрация напряжений в нем возникает.** Разработанная нами хирургическая техника выполнения ОУВТО позволяет снизить концентрацию напряжений в остеотомическом клине, но не обеспечивает 100%-й защиты от перелома латерального тибialного плато или разрыва латеральной кортикальной петли ввиду возможных ошибок хирургической бригады. Так, в основной группе был выявлен 1 интраоперационный перелом латерального тибialного плато, который стал следствием нарушения разработанной хирургической техники операции.

Для фиксации высоты остеотомического клина большой популярностью во всем мире пользуются моноблочные короткие пластины (Puddu I и II поколения, и др.) с фиксированными спейсерами. Так, по данным метаанализа, в 2148 из 2877 (75 %) операций высота клина была зафиксирована неблокируемыми пластинами, в 681 (24%) случае – блокируемыми, и еще в 48 случаях применена наружная фиксация [23]. Длинные блокируемые пластины имеют объемный дизайн, поэтому их применение часто приводит к развитию болевого синдрома в области имплантации [9]. Неблокируемые короткие пластины со спейсером имеют меньшую длину и толщину, что должно способствовать снижению травматичности операции и частоты болевого синдрома в области имплантированной пластины [8, 10].

По результатам проведенного исследования применение коротких пластин со спейсером в группе 1 было ассоциировано с большим числом осложнений, связанных с фиксатором. Аналогичные данные о результатах применения коротких пластин со спейсером для стабилизации костных фрагментов после ОУВТО, представлены в работах иностранных авторов [11, 13, 14, 16, 18–20].

На наш взгляд, причина развития осложнений, связанных с фиксацией, заключается в сочетании увеличения напряжений в верхушке остеотомического клина при частичной опоре на ногу с недостаточной первичной стабильностью остеосинтеза короткими пластинами со

спейсером. Последняя обусловлена тем, что при типичном расположении короткой пластины со спейсером в переднемедиальном положении в остеотомическом клине начинает действовать рычаг с двумя неравными плечами силы. При этом более длинное и высокое плечо располагается в заднемедиальном отделе, и достаточно приложить относительно небольшую силу, для того чтобы возникла микроподвижность фиксирующей конструкции. Этими факторами обусловлены развитие переломов латерального тибialного плато в послеоперационном периоде, боль в области имплантированной пластины, переломы фиксаторов, замедленные сращения и несращения, потери коррекции, диагностированные в контрольной группе. Применение в основной группе оригинального фиксатора позволило избежать большинства осложнений, связанных с фиксацией, за счет расположения модульного спейсера в заднемедиальном отделе (устранение длинного плеча рычага и эффекта раскачивания в остеотомическом клине) и фиксации высоты остеотомического клина блокируемой пластиной с угловой стабильностью.

Единственным осложнением, связанным с фиксацией и выявленным в обеих группах, была боль в области имплантированной пластины, которая объясняется следующими фактами. В процессе прогрессирования ОА и увеличения варусной деформации КС происходит уменьшение длины мягких тканей, прикрепляющихся к медиальной поверхности ББК. В процессе выполнения ОУВТО происходят расклинивание ББК и имплантация спейсера либо костная пластика остеотомического клина аутоотрансплантатом или другими остеозамещающими материалами; вальгизирование проксимальной трети ББК; имплантация фиксатора. Все три фактора способствуют увеличению расстояния между проксимальным и дистальными местами прикрепления мягких тканей (происходит их натяжение), что приводит к боли в области имплантированной пластины. При использовании коротких пластин со спейсером боль связана также с недостаточной первичной стабильностью остеосинтеза, приводящей к микроподвижности фиксатора.

Два осложнения, связанные с костной пластикой, были диагностированы в контрольной группе. Применение в основной группе модульного спейсера позволило выполнить ОУВТО без этапа костной пластики, что априори исключает данную группу осложнений и является безусловным преимуществом разработанного оригинального фиксатора.

Выводы:

1. Выполнение открывающей ОУВТО по стандартной методике с фиксацией высоты остеотомического клина короткими пластинами со спейсером и костной пластикой в 32,7% случаев сопряжено с развитием осложнений.
2. Применение модульного спейсера позволяет отказаться от костной пластики остеотомического клина, а блокируемая пластина с угловой стабильностью в сочетании с заднемедиальным расположением спейсера обеспечивает надежную первичную стабильность остеосинтеза при ОУВТО.
3. Разработанная хирургическая техника и оригинальный фиксатор позволили увеличить долю отличных и хороших результатов лечения с 84,8 до 92,7% и снизить в 2 раза число осложнений, связанных с ОУВТО.

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

- Schuster P. Ten-year results of medial open-wedge high tibial osteotomy and chondral resurfacing in severe medial osteoarthritis and varus malalignment. *Am J Sports Med.* 2018;46(6):1362-1370. doi: 10.1177/0363546518758016
- Darees M. Opening-wedge high tibial osteotomy performed with locking plate fixation (TomoFix) and early weight-bearing but without filling the defect. A concise follow-up note of 48 cases at 10 years' follow-up. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018;104(4):477-480. doi: 10.1016/j.otsr.2017.12.021
- Asik M, Sen C, Kilic B, Goksan SB, Ciftci F, Taser OF. High tibial osteotomy with Puddu plate for the treatment of varus gonarthrosis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006;14(10):948-954. doi: 10.1007/s00167-006-0074-1
- Dexel J, Fritzsche H, Beyer F, Harman MK, Lützner J. Open-wedge high tibial osteotomy: incidence of lateral cortex fractures and influence of fixation device on osteotomy healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(3):832-837. doi: 10.1007/s00167-015-3730-5
- Schröter S, Gonser CE, Konstantinidis L, Helwig P, Albrecht D. High complication rate after biplanar open wedge high tibial osteotomy stabilized with a new spacer plate (Position HTO plate) without bone substitute. *Arthroscopy.* 2011;27(5):644-652. doi: 10.1016/j.arthro.2011.01.008
- van Raaij TM, Brouwer RW, de Vlieger R, Reijman M, Verhaar JA. Opposite cortical fracture in high tibial osteotomy: Lateral closing compared to the medial opening-wedge technique. *Acta Orthop.* 2008;79(4):508-514. doi: 10.1080/17453670710015508
- Ogawa H, Matsumoto K, Akiyama H. The prevention of a lateral hinge fracture as a complication of a medial opening wedge high tibial osteotomy: A case control study. *Knee.* 2017;99-B(7). doi: 10.1302/0301-620X.99B7.BJJ-2016-0927.R1
- Cotic M, Vogt S, Hinterwimmer S, Feucht MJ, Slotta-Huspenina J, Schuster T, et al. A matched-pair comparison of two different locking plates for valgus-producing medial open-wedge high tibial osteotomy: Peek-carbon composite plate versus titanium plate. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(7):2032-2040. doi: 10.1007/s00167-014-2914-8
- Cotic M, Vogt S, Feucht MJ, Saier T, Minzlaff P, Hinterwimmer S, et al. Prospective evaluation of a new plate fixator for valgus-producing medial open-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(12):3707-3716. doi: 10.1007/s00167-014-3287-8
- Song EK, Seon JK, Park SJ, Jeong MS. The complications of high tibial osteotomy closing- versus opening-wedge methods. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92-B(9):1245-1252. doi: 10.1302/0301-620X.92B9.23660
- Miller BS, Downie B, McDonough B, Wojtys EM. Complications after medial opening wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy.* 2009;25(6):639-646. doi: 10.1016/j.arthro.2008.12.020
- Takeuchi R, Ishikawa H, Kumagai K, Yamaguchi Y, Chiba N, Akamatsu Y, et al. Fractures around the lateral cortical hinge after a medial opening-wedge high tibial osteotomy: a new classification of lateral hinge fracture. *Arthroscopy.* 2012;28(1):85-94. doi: 10.1016/j.arthro.2011.06.034
- Spahn G. Complications in high tibial (medial opening wedge) osteotomy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003;124:649-653. doi: 10.1007/s00402-003-0588-7
- Nelissen EM, van Langelaan EJ, Nelissen RGHH. Stability of medial opening wedge high tibial osteotomy: A failure analysis. *Int Orthop.* 2010;34:217-223. doi: 10.1007/s00264-009-0723-3.
- Niemeyer P, Schmal H, Hauschild O, von Heyden J, Südkamp NP, Köstler W. Open-wedge osteotomy using an internal plate fixator in patients with medial-compartment gonarthrosis and varus malalignment: 3-year results with regard to preoperative arthroscopic and radiographic findings. *Arthroscopy.* 2010;26(12):1607-1616. doi: 10.1016/j.arthro.2010.05.006
- Brouwer RW, Bierma-Zeinstra SM, van Raaij TM, Verhaar JA. Osteotomy for medial compartment arthritis of the knee using a closing wedge or an opening wedge controlled by a Puddu plate. A one-year randomised, controlled study. *J Bone Joint Surg (Br).* 2006;88(11):1454-1459. doi: 10.1302/0301-620X.88B11.17743
- Jung WH, Chun CW, Lee JH, Ha JH, Kim JH, Jeong JH. Comparative study of medial opening-wedge high tibial osteotomy using 2 different implants. *Arthroscopy.* 2013;29(6):1063-1071. doi: 10.1016/j.arthro.2013.02.020
- Bonasia DE, Dettoni F, Sito G, Blonna D, Marmotti A, Bruzzone M, et al. Medial opening wedge high tibial osteotomy for medial compartment overload/arthritis in the varus knee: Prognostic factors. *Am J Sports Med.* 2014;42(3):690-698. doi: 10.1177/0363546513516577
- Meidinger G, Imhoff AB, Paul J, Kirchhoff C, Sauerschnig M, Hinterwimmer S. May smokers and overweight patients be treated with a medial open-wedge HTO? Risk factors for non-union. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19(3):333-339. doi: 10.1007/s00167-010-1335-6
- Yacobucci GN, Cocking MR. Union of medial opening-wedge high tibial osteotomy using a corticocancellous proximal tibial wedge allograft. *Am J Sports Med.* 2008;36(4):713-719. doi: 10.1177/0363546507312646
- Roberson TA, Momaya AM, Adams K, Long CD, Tokish JM, Wyland DJ. High tibial osteotomy performed with all-PEEK implants demonstrates similar outcomes but less hardware removal at minimum 2-year follow-up compared with metal plates. *Orthop J Sports Med.* 2018;6(3):2325967117749584. doi: 10.1177/2325967117749584
- Woodacre T, Ricketts M, Evans JT, Pavlou G, Schranz P, Hockings M, et al. Complications associated with opening wedge high tibial osteotomy – A review of the literature and of 15 years of experience. *Knee.* 2016;23(2):276-282. doi: 10.1016/j.knee.2015.09.018
- Lash NJ, Feller JA, Batty LM, Wasiak J, Richmond AK. Bone grafts and bone substitutes for opening-wedge osteotomies of the knee: A systematic review. *Arthroscopy.* 2015;31(4):720-730. doi: 10.1016/j.arthro.2014.09.011
- Lobenhoffer P, Agneskirchner JD. Improvements in surgical technique of valgus high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2003;11:132-138. doi: 10.1007/s00167-002-0334-7
- Valkering KP, van den Bekerom MPJ, Kappelhoff FM, Albers GHR. Complications after TomoFix medial opening wedge high tibial osteotomy. *J Knee Surg.* 2009;22(3):218-225.
- Seo SS, Kim OG, Seo JH, Kim DH, Kim YG, Lee IS. Complications and short-term outcomes of medial opening wedge high tibial osteotomy using a locking plate for medial osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Relat Res.* 2016;28(4):289-296. doi: 10.5792/ksrr.16.028
- Бялик ВЕ, Макаров СА, Бялик ЕИ, Нестеренко ВА, Нурмухаметов МР. Осложнения открывающей угол высокой тибальной остеотомии. Анализ причин и пути их устранения. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):215-224. [Bialik VE, Makarov SA, Bialik EI, Nesterenko VA, Nurmukhametov MR. Complications of open wedge high tibial

- osteotomy. Analysis of the causes of complications and ways to eliminate them. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):215-224 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2021-215-224
28. Барашков ВН, Смолина ИЮ, Путеева ЛЕ, Песцов ДН. *Основы теории упругости: учебное пособие*. Томск:Изд-во Том. гос. архит.-строит. ун-та;2012: 184. [Barashkov VN, Smolina IYu, Puteeva LE, Pestsov DN. *Fundamentals of the theory of elasticity: Tutorial*. Tomsk;2012:184 (In Russ.)].
 29. Феодосьев ВИ. Соппротивление материалов: учебник для вузов; 16-е изд., испр. М.:Издательство МГТУ им. Н.Э. Баумана;2016: 543. [Feodosiev VI. Resistance of materials: textbook for universities; 16th ed. Moscow; 2016:543 (In Russ.)].
 30. Kim KI, Kim GB, Kim HJ, Lee SH, Yoon WK. Extra-articular lateral hinge fracture does not affect the outcomes in medial open-wedge high tibial osteotomy using a locked plate system. *Arthroscopy*. 2018;34(12):3246-3255. doi: 10.1016/j.arthro.2018.07.022
 31. Goshima K, Sawaguchi T, Shigemoto K, Iwai S, Nakanishi A, Inoue D, et al. Large opening gaps, unstable hinge fractures, and osteotomy line below the safe zone cause delayed bone healing after open-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019;27(4):1291-1298. doi: 10.1007/s00167-018-5334-3

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

Макаров С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

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

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

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

Нурмухаметов М.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6847-6396>

Сочетание ревматоидного артрита и саркоидоза, дебютировавшего на фоне терапии ритуксимабом: клинический случай и обзор литературы

О.А. Головина, Н.В. Демидова, А.В. Алексеева

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: Головина Оксана Андреевна,
ksan7ch@mail.ru

Contacts:
Oksana Golovina,
ksan7ch@mail.ru

Поступила 03.03.2021
Принята 31.08.2021

Саркоидоз — редкое мультисистемное заболевание, которое может сопутствовать другим аутоиммунным болезням в 17,6% случаев. Несмотря на то, что в патогенезе и ревматоидного артрита, и саркоидоза ключевую роль играет дефект Т-клеточного звена иммунитета, их сочетание встречается крайне редко. Выбор терапии у пациентов с коморбидной патологией всегда представляет определенные сложности. В данной статье рассмотрен сложный случай подбора терапии для пациентки с сочетанием ревматоидного артрита и саркоидоза, который дебютировал на фоне терапии ритуксимабом. Помимо сочетания двух аутоиммунных заболеваний, выбор терапии для данной пациентки был затруднен в связи с наличием вторичного иммунодефицита и непереносимостью основных базисных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: саркоидоз, ревматоидный артрит, вторичный иммунодефицит, ФНО-α

Для цитирования: Головина ОА, Демидова НВ, Алексеева АВ. Сочетание ревматоидного артрита и саркоидоза, дебютировавшего на фоне терапии ритуксимабом: клинический случай и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):625–630.

COMBINATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND SARCOIDOSIS, WHICH HAD OCCURRED DURING RITUXIMAB THERAPY, COMPLICATED SECONDARY IMMUNODEFICIENCY AND INTOLERANCE TO THE MAIN BASIC DRUGS: CASE REPOST AND LITERATURE REVIEW

Oksana A. Golovina, Natalia V. Demidova, Anna V. Alekseeva

Sarcoidosis is a rare multisystem disease which may accompany various autoimmune diseases in 17,6% cases. Despite of the fact that T-cell immunity impairments play a key role in these two conditions, their combination is extremely rare. It is difficult to choose therapy for patients with coexisted diseases, and it is even harder in case of comorbid pathology. In this article we considered a complicated case of treatment patient with a coexistence of rheumatoid arthritis and sarcoidosis, which had occurred during rituximab therapy. In addition to the combination of two autoimmune diseases, the selection of therapy for this patient was complicated by secondary immunodeficiency and intolerance to the main basic drugs.

Key words: sarcoidosis, rheumatoid arthritis, secondary immunodeficiency, TNF-α

For citation: Golovina OA, Demidova NV, Alekseeva AV. Combination of rheumatoid arthritis and sarcoidosis, which had occurred during rituximab therapy, complicated secondary immunodeficiency and intolerance to the main basic drugs: Case repost and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):625–630 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-625-630

Саркоидоз — мультисистемное гранулематозное заболевание, которое встречается с частотой 22–47 случаев на 100 000 населения и относительно редко сочетается с другими аутоиммунными болезнями [1–4]. В исследовании С.Н. Wu и соавт., в которое вошли 11 237 пациентов с саркоидозом, в 17,6% случаев он сочетался с другой аутоиммунной патологией, включая аутоиммунный тиреоидит (11,6%), синдром Шёгрена (1,54%), анкилозирующий спондилит (3,64%) [2]. Сочетание саркоидоза и ревматоидного артрита (РА) встречается крайне редко [5, 6]. В то же время у пациентов с РА, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО-α), саркоидоз развивается чаще [7, 8]. Однако нам не удалось найти сообщений о его возникновении на фоне терапии ритуксимабом.

Учитывая, что и РА, и саркоидоз относятся к аутоиммунным заболеваниям, в патогенезе которых ключевую роль играет

дефект Т-клеточного звена иммунитета, предпринимались попытки найти общие механизмы патогенеза. В ряде исследований было обнаружено, что вдыхание силикатной пыли является фактором риска развития как РА, так и саркоидоза. Однако силикаты повышают риск и других заболеваний, включая системный склероз и системную красную волчанку [9–11]. При РА и саркоидозе не выявлено и особой общей генетической предрасположенности, в частности наличие HLA-DR4 является фактором риска развития многих других аутоиммунных заболеваний [9, 10, 12, 13]. В патогенезе саркоидоза, помимо Т-клеточного звена иммунитета, также принимают участие и В-клеточные механизмы [14–17]. Патогенетическая роль В-клеток при активном саркоидозе подтверждается низким количеством циркулирующих клеток памяти, увеличением содержания переходных В-клеток и интерлейкина (ИЛ) 10 [18],

что нашло подтверждение и в работах отечественных исследователей [19].

Несмотря на схожесть патогенетических процессов при саркоидозе и РА, клинические проявления, в частности, суставного синдрома у них различаются. При саркоидозе чаще вовлекаются суставы нижних конечностей — голеностопные, коленные [20, 21] — в виде хронического олигоартрита с теносиновитами [20, 22]. Поражение мелких суставов чаще развивается по типу артропатии Жаку [23]. В отличие от РА, для саркоидоза характерно формирование внутрикостных кистовидных образований, а не эрозий [22, 24].

При неэффективности или непереносимости синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) как при серонегативном РА, так и при саркоидозе, согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и прежде всего ингибиторов ФНО- α .

Препаратами с наиболее широкой доказательной базой при саркоидозе являются инфликсимаб [25–31] и адалимумаб [32–37]. Голимумаб не оказал значимого влияния на течение хронического легочного саркоидоза по данным рандомизированного испытания, что авторы этого исследования объясняют недостаточной дозой препарата и необходимостью перерасчета дозы в зависимости от индекса массы тела [38]. Этанерцепт существенно не повлиял ни на легочные проявления саркоидоза [39], ни на увеит, связанный с этим заболеванием [40].

Более подробные сведения об особенностях выборки пациентов и результатах, по которым оценивали эффективность ингибиторов ФНО- α при саркоидозе, представлены в таблице 1.

На фоне терапии саркоидоза ингибиторами ФНО- α описаны случаи возникновения люпус эритематоза [37] и инфекционных осложнений, причем частота их развития при саркоидозе была выше, чем при других аутоиммунных заболеваниях [27, 41, 42]. Случаев ухудшения течения саркоидоза на фоне терапии не отмечено. Назначая ингибиторы ФНО- α , необходимо учитывать, что их использование в качестве монотерапии чаще приводит к вторичной неэффективности [43].

Имеются единичные сообщения о положительном эффекте анти-В-клеточной терапии моноклональными антителами к CD20 (ритуксимаб) у пациентов с саркоидозом при неэффективности ингибиторов ФНО- α [44–51], но в открытом клиническом испытании ритуксимаб не оказал существенного влияния на результат 6-минут-

ного теста ходьбы, и только у 50% пациентов увеличилась форсированная жизненная емкость легких, в связи с чем исследователи сделали вывод о его неэффективности при саркоидозе [46].

В настоящее время продолжается изучение эффективности применяемых у больных ревматоидным артритом ГИБП в лечении саркоидоза, при котором назначение этих препаратов патогенетически обосновано. Завершено исследование DRKS00011660 ABASARC, в котором изучалась целесообразность использования абатацепта при рефрактерном легочном саркоидозе, однако его результаты пока не опубликованы. Продолжаются проспективные исследования эффективности тофацитиниба при саркоидозе NCT03910543 и NCT03793439.

В настоящей работе мы представляем случай редко встречающегося сочетания РА и саркоидоза, который развивался на фоне терапии ритуксимабом, а также описываем особенности и сложности выбора патогенетической терапии.

Пациентка Я., 51 год, поступила в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в августе 2020 г. с жалобами на боль воспалительного ритма и симметричную припухлость мелких суставов кистей и стоп, коленных, лучезапястных, плечевых, голеностопных суставов, утреннюю скованность в течение 40 мин, повышение температуры тела до 37,5 °C по вечерам.

Больна с 13 лет, когда впервые стали беспокоить боли в суставах, утренняя скованность. Тогда же, со слов пациентки (медицинская документация не представлена), по месту жительства был установлен диагноз серонегативного РА и начата терапия. За время лечения принимала преднизолон до 30 мг/сут. в сочетании с далагилем в течение 7 лет (отменен в связи с недостаточным эффектом), метотрексат в подкожной форме в течение 1 года (точную дозу не помнит, был отменен в связи с развитием крапивницы, повышением температуры тела, отеками ног), лефлуномид в течение 4 месяцев (отменен в связи с повышением уровня трансаминаз, развитием дерматита, диареи), сульфасалазин в дозе 2 г/сут. в комбинации с плаквенилом в дозе 200 мг/сут. в течение 5 лет — с недостаточным эффектом.

В 2011 г. назначен ритуксимаб в дозе 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в 6 мес. На фоне терапии достигнута низкая активность заболевания, близкая к ремиссии (оценка по шкале DAS28 (Disease Activity Score 28) <2,6), в связи с чем сульфасалазин, плаквенил, глюкокортикоиды были отменены. К сентябрю 2017 г. получила суммарную дозу ритуксимаба 15 г.

В феврале 2017 г. отметила появление одышки при незначительной физической нагрузке, малопродуктивный

Таблица 1. Эффективность ингибиторов ФНО- α при саркоидозе

Препарат	Ссылка и вид исследования	Особенности выборки	Конечные точки	Результаты
Инфликсимаб	Saleh S. и соавт. [25] Клиническое исследование	Гистологически подтвержденный хронический мультисистемный саркоидоз	Клиническая оценка применения инфликсимаба в дозе 3 мг/кг	Влияние на кожные и легочные клинические проявления, нейросаркоидоз, лимфатические узлы
	Baughman R.P. и соавт. [26] Клиническое исследование	Пациенты с сохраняющимися симптомами саркоидоза	Клиническая оценка применения инфликсимаба в дозе 5 мг/кг в течение 12 нед.	Отмечалось уменьшение <i>lupus pernio</i> , улучшение жизненной емкости легких на 26% от исходной
Инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ретролизумаб-пэгол	Jamilloux Y. и соавт. [27] Ретроспективное мультицентровое исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз. Производилась замена одного препарата на другой в процессе исследования; доза ГК во время лечения также не была стабильной.	Оценка клинического эффекта по ePOST после 12 мес. лечения ингибиторами ФНО- α	Клинический эффект отмечали у 64% пациентов. Значимый эффект, согласно ePOST, отмечался со стороны нервной системы, верхних дыхательных путей, сердца, кожи. Эффект на легкие был клинически не значимым. У большинства пациентов удалось снизить дозу ГК

Препарат	Ссылка и вид исследования	Особенности выборки	Конечные точки	Результаты
Инфликсимаб	Judson M.A. и соавт. [28] Двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование	Гистологически подтвержденный хронический саркоидоз, рентген II или III стадия	Эффективность инфликсимаба в дозах 3 мг/кг и 5 мг/кг контролировалась в течение 24 нед. по ePOST	У 67,6% пациентов в группе инфликсимаба отмечалось улучшение
	Vorselaars A.D. и соавт. [29] Проспективное исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз легких с признаками высокой активности (среднее SUVmax – 6,6)	Легочная функция и активность заболевания оценивались по ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, ФЖЕЛ, ОФВ ₁ , DLCO после 6 мес. применения инфликсимаба в дозе 5 мг/кг	SUV легочной паренхимы уменьшился в среднем на 3,93. Полный ответ (увеличение ФЖЕЛ и ОФВ ₁ >5%) наблюдали у 79% пациентов, частичный – у 17%. ФЖЕЛ увеличилась в среднем на 6,64%, ОФВ ₁ – на 5,8%, DLCO на 4,12%
	Vaughman R.P. и соавт. [30] Рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование	Гистологически подтвержденный хронический саркоидоз легких. 50% < ФЖЕЛ < 85%	Легочная функция контролировалась в течение 24 нед. с помощью теста 6-минутной ходьбы, SGRQ, шкалы Борга CR10 (Borg's CR10 Dyspnea Score)	Был отмечен прирост ФЖЕЛ на 2,5% по сравнению с плацебо. В группе плацебо ФЖЕЛ не изменялась за время наблюдения (24 нед.). По тесту 6-минутной ходьбы в группе плацебо к 24-й нед. отмечалось уменьшение на 19,9 м, в группе инфликсимаба не было статистически значимого прироста. Разница между подгруппами по тесту 6-минутной ходьбы на 24-й нед. была 27,5 м. Улучшение SGRQ наблюдалось во всех подгруппах и статистически значимо не различалось между ними. Результат оценки по шкале Борга за время лечения статистически значимо не менялся. Наблюдалось улучшение по данным КТ ОГК для инфликсимаба по сравнению с группой плацебо
	Rossmann M.D. и соавт. [31] Рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование	Активный легочный саркоидоз II, III, IV стадии	Легочная функция контролировалась в течение 6 нед. по жизненной емкости легких	Отмечалось увеличение жизненной емкости легких в группе инфликсимаба на 15%
Адалимумаб	Pariser R.J. и соавт. [32] Рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз легких	Поражение кожи контролировалось в течение 12 нед. Для его характеристики использовалась общая оценка врача	В группе плацебо отмечалось увеличение объема пораженной кожи на 21% по сравнению с группой адалимумаба, где происходило уменьшение объема кожного поражения у 59% пациентов
	Erckens R.J. и соавт. [33] Проспективное исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз, задний увеит. Ни у одного пациента на момент начала исследования не было снижения ФЖЕЛ < 80%, но было 8 пациентов с DLCO < 80%	Легочная функция контролировалась в течение 12 мес. по ФЖЕЛ и DLCO; проводился осмотр офтальмолога	У 85% больных наступало улучшение, у 15% – стабилизация офтальмологических проявлений саркоидоза. У 88% пациентов с низкой DLCO на момент начала исследования она улучшилась в среднем на 10% через 6 мес. У всех пациентов удалось снизить дозу ГК
	Sweiss N.J. и соавт. [34] Наблюдательное исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз легких II или III стадии с 40% < ФЖЕЛ < 80%	Легочная функция оценивалась в течение 52 нед. по ФЖЕЛ, тесту 6-минутной ходьбы	К 52-й нед. 60% пациентов имели увеличение ФЖЕЛ > 5%, 60% пациентов – увеличение теста 6-минутной ходьбы более 50 м. Конечный результат – у 88% пациентов наблюдалось улучшение как минимум по одному параметру
	Milman N. и соавт. [35] Проспективное исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз, системный процесс по данным ПЭТ-КТ	Легочная функция контролировалась в течение 24 нед. по ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, ОФВ ₁ , DLCO	Не наблюдалось клинически и статистически значимого улучшения легочных тестов. Отмечалось значительное уменьшение SUV у 90% пациентов – в среднем на 53%. В 50% случаев отмечалось статистически значимое уменьшение лимфатических узлов
	Minnis P.A. и соавт. [36] Наблюдательное исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз	Легочная функция оценивалась по DLCO	Стабилизацию или улучшение по DLCO отмечали у всех пациентов
	Crommelin H.A. и соавт. [37] Ретроспективное наблюдательное исследование	Гистологически подтвержденный саркоидоз у пациентов с неэффективностью инфликсимаба	Эффект контролировали в течение 6 мес. клинически и по ФЖЕЛ	У 39% больных отмечалось улучшение органной функции, у 33% – стабилизация, 28% не ответили на терапию. У пациентов с IV стадией по данным РГ ОГК в 50% случаев отмечалось статистически значимое улучшение легочной функции по ФЖЕЛ, у 33,3% она оставалась стабильной

Примечание: ГК – глюкокортикоиды; ePOST – extrapulmonary Physician Organ Severity Tool; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; SUVmax – максимальный стандартизированный уровень накопления (*maximum Standardised Uptake Value*); ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография; ^{18}F -ФДГ – фтордезоксиглюкоза с добавлением атома ^{18}F ; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DLCO – диффузионная способность легких по окиси углерода (*diffusing capacity for carbon monoxide*); ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; SGRQ – опросник для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия (*Saint George's Respiratory Questionnaire*); КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; РГ – рентгенография

кашель. Терапевтом по месту жительства был диагностирован перикардит (критерии постановки диагноза в предоставленной медицинской документации не были отражены), симптомы которого уменьшились на фоне лечения ивабрадином (при эхокардиографии (ЭХО-КГ) через 2 мес. признаков перикардита не выявлено). В октябре 2017 г. при плановой ежегодной рентгенографии грудной клетки обнаружено диссеминированное поражение легких. В декабре 2017 г. был исключен туберкулез (неоднократно выполнялись посевы мокроты, диаскин-тест отрицательный). На основании результатов компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) и трансбронхиальной биопсии установлен диагноз саркоидоза легких (обращает внимание, что у матери пациентки саркоидоз, подтвержденный биопсией). По месту жительства развитие саркоидоза расценено как реакция на ритуксимаб, вследствие чего препарат отменен, рекомендован пентоксифиллин, витамины E, A, которые не дали желаемого эффекта.

В апреле 2018 г. в связи с отрицательной динамикой проявлений саркоидоза по данным КТ ОГК, обострением артрита, появлением узловой эритемы на коже голеней проведена пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном (ЦФ), было рекомендовано продолжение терапии до общей дозы ЦФ 6 г, назначен метипред по 8 мг/сут. В мае 2018 г. пациентка возобновила прием сульфасалазина по 2 г/сут. с недостаточным эффектом. На КТ ОГК за 2018 г. динамика по сравнению с 2017 г. отсутствует. В октябре 2018 г. к терапии добавлен плаквенил, рекомендовано продолжить лечение ЦФ по 800 мг/мес., однако суставной синдром сохранялся. На фоне терапии метипредом по 8 мг/сут., плаквенилом в дозе 200 мг/сут., ЦФ (суммарная доза — 6,8 г) отмечалось снижение уровня иммуноглобулинов (Ig) (точные цифры не известны), в связи с чем ЦФ был отменен, рекомендовано внутривенное введение иммуноглобулина (неоднократно вводился с января 2019 г., точная доза не известна).

В мае 2019 г. была попытка возобновить терапию ритуксимабом в дозе 500 мг, которая не привела к положительному эффекту. На КТ ОГК в декабре 2019 г. выявлен саркоидоз 2-й стадии (без динамики по сравнению с результатами

предыдущих исследований). В июле 2020 г. на рентгенографии кистей и стоп в прямой проекции рентгенологическая картина хронического эрозивного артрита с преимущественным поражением костей запястья и пястно-фаланговых суставов (рис. 1). В связи с сохранением воспалительных изменений суставов по месту жительства выполнялись внутривенные инъекции дексаметазона, доза сульфасалазина была увеличена до 3 г/сут. — с недостаточным эффектом.

В августе 2020 г. пациентка поступила в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. На момент поступления принимала плаквенил в дозе 200 мг/сут., сульфасалазин в дозе 3 г/сут., метипред в дозе 6 мг/сут., за 1 месяц до поступления получила 3 внутримышечных инъекции дексаметазона по 4 мг. Клинический осмотр выявил симметричный артрит мелких суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов, ульнарную девиацию кистей. В лабораторных анализах отмечено снижение содержания общего белка до 63 г/л, γ -глобулинов — до 4,9%, IgG — до 2,9 г/л, IgM — до 0,27 г/л, IgA — до 0,52 г/л, что свидетельствовало о снижении иммунитета. Скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и антинуклеарный фактор — в пределах референсных значений. На КТ ОГК выявлена картина саркоидоза 2-й стадии с минимальным поражением легких, без динамики по сравнению с предыдущим исследованием. Пациентке была инициирована терапия адалимумабом с хорошим эффектом в виде уменьшения числа болезненных и припухших суставов с 8 до 3. Через полгода на фоне терапии адалимумабом больная отметила улучшение своего общего самочувствия, отсутствие артрита. Со слов пациентки, инфекционных заболеваний у нее не было.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует сложность курации пациентов с сочетанием аутоиммунных заболеваний и необходимость междисциплинарного подхода к ведению таких больных. У больной отмечались неэффективность и непереносимость основных БПВП, назначавшихся по поводу РА, при котором в таких случаях рекомендуется использовать ГИБП. Однако соответствующий препарат был назначен лишь после того, как пациентка 7 лет подряд получала высокие дозы глюкокортикоидов. В медицинской документации не упоминается причина позднего назначения такой терапии, и не указано, почему в качестве первого ГИБП был выбран именно ритуксимаб, несмотря на то, что при серонегативном РА он менее эффективен, чем при серопозитивном [52]. У нас возникли сомнения относительно наличия перикардита, диагноз которого был установлен врачами по месту жительства, поскольку достоверно известно только, что у пациентки была одышка, а через 2 месяца при ЭХО-КГ признаки перикардита не выявлены. В то же время через 6 месяцев на рентгенограмме грудной клетки, выполненной в рамках ежегодной диспансеризации, выявлен саркоидоз. Не исключено, что кашель и одышка были обусловлены дебютом данного заболевания.

В базах данных MEDLINE и eLIBRARY нам не удалось найти сообщений о развитии саркоидоза на фоне терапии ритуксимабом. Мы не связываем развитие саркоидоза у данной пациентки с использованием ритуксимаба, поскольку даже при отмене терапии у нее продолжалось прогрессирование заболевания. Также нельзя



Рис. 1. Рентгенограмма кистей пациентки Я.

не учитывать ее наследственный анамнез (мать страдает саркоидозом).

При поступлении больной, учитывая серонегативный вариант артрита и наследственный анамнез, диагноз РА вызывал сомнения. Однако учитывая поражение не только крупных, но и мелких суставов, наличие на рентгенограмме эрозий и кист лучезапястных и пястно-фаланговых суставов, поражение которых не характерно для саркоидоза, диагноз РА был подтвержден (рис. 1)

Учитывая плохую переносимость основных БПВП (лефлуномида, метотрексата) и недостаточную эффективность комбинированной терапии (плаквенилом, сульфасалазином и глюкокортикоидами), в соответствии с клиническими рекомендациями ей был назначен ГИБП. Учитывая серонегативный характер РА, отсутствие внесуставных проявлений и наличие саркоидоза, выбор был сделан в пользу ингибиторов ФНО-α. Поскольку их назначение в сочетании с основными БПВП не представлялось возможным, была инициирована терапия адалимумабом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Sisó-Almirall A, Bosch X, Hernández F, Vilanova S, et al. The burden of comorbidity and complexity in sarcoidosis: Impact of associated chronic diseases. *Lung*. 2018;196:239-248. doi: 10.1007/s00408-017-0076-4
- Wu CH, Chung PI, Wu CY, Chen YT, Chiu YW, Chang YT, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with sarcoidosis: A nationwide case-control study in Taiwan. *J Dermatol*. 2017;44(4):423-430. doi: 10.1111/1346-8138.13654
- Gumpel J, Johns C, Shulman L. The joint disease of sarcoidosis. *Ann Rheum Dis*. 1967;26:194-205. doi: 10.1136/ard.26.3.194
- Pettersson T. Rheumatic features of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10:73-78. doi: 10.1097/00002281-199801000-00011
- Toussiot E, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF-α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: An analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 2016;2(2):e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239
- Verschueren K, Van Essche E, Verschueren P, Taelman V, Westhovens R. Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1969-1971. doi: 10.1007/s10067-007-0594-1
- Menard O, Petit N, Gillet P, Gaucher A, Martinet Y. Association of histologically proven rheumatoid arthritis with pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1995;8(3):472-473. doi: 10.1183/09031936.95.08030472
- Kobak S, Karaarslan AA, Yilmaz H, Sever F. Co-occurrence of rheumatoid arthritis and sarcoidosis. *BMJ*. 2015;bcr2014208803. doi: 10.1136/bcr-2014-208803
- Vihlborg P, Bryngelsson I-L, Andersson L, Graff P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: A retrospective cohort study. *BMJ*. 2017;7:e016839. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016839
- Calvert GM, Rice FL, Boiano JM, Sheehy JW, Sanderson WT. Occupational silica exposure and risk of various diseases: An analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occup Environ Med*. 2003;60(2):122-129. doi: 10.1136/oem.60.2.122
- Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: Clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA*. 2011;305:391-399. doi: 10.1378/chest.95.3.604
- Feitsma AL, van der Voort EI, Franken KL, el Bannoudi H, Elferink BG, Drijfhout JW, et al. Identification of citrullinated vimentin peptides as T cell epitopes in HLA-DR4-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):117-125. doi: 10.1002/art.25059
- Kucera MRF. A possible association of rheumatoid arthritis and sarcoidosis. *Chest*. 1989;95:604-606.
- Chen ES, Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clinics Chest Med*. 2008;29:365-377. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.011
- Wahlström J, Dengjel J, Persson B, Duyar H, Rammensee HG, Stevanović S, et al. Identification of HLA-DR-bound peptides presented by human bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis. *J Clin Invest*. 2007;117(11):3576-3582. doi: 10.1172/JCI32401
- Grunewald J, Kaiser Y, Ostadkarampour M, Rivera N, Vezzi F, Lötstedt B, et al. T-cell receptor-HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2016;47(3):898-909. doi: 10.1183/13993003.01209-2015
- Eberhardt C, Thillai M, Parker R, Siddiqui N, Potiphar L, Goldin R, et al. Proteomic analysis of Kveim reagent identifies targets of cellular immunity in sarcoidosis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170285. doi: 10.1371/journal.pone.0170285
- Saussine A, Tazi A, Feuillet S, Rybojad M, Juillard C, Bergeron A, et al. Active chronic sarcoidosis is characterized by increased transitional blood B cells, increased IL-10-producing regulatory B cells and high BAFF levels. *PLoS One*. 2012;7(8):e43588. doi: 10.1371/journal.pone.0043588
- Лазарева НМ, Кудрявцев ИВ, Баранова ОП, Серебрякова МК, Бажанов АА, Сесь ТП, и др. Анализ субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови больных саркоидозом при разной степени активности заболевания. *Медицинская иммунология*. 2019;21(6):1081-1098. [Lazareva NM, Kudryavtsev IV, Baranova OP, Serebriakova MK, Bazhanov AA, Ses' TP, et al. Peripheral blood B cell subsets from patients with various activity of chronic sarcoidosis. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(6):1081-1098 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1081-1098
- Spilberg I, Siltzbach L, McEwen C. The arthritis of sarcoidosis. *Arthritis Rheum*. 1969;12:126-137. doi: 10.1002/art.1780120209
- Kobak S, Sever F, Sivriköz ON, Orman M. Sarcoidosis: Is it only a mimicker of primary rheumatic disease? A single center experience. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(1):3-7. doi: 10.1177/1759720X13511197
- Visser H, Vos K, Zanelli E, Verduyn W, Schreuder GM, Speyer I, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):499-504. doi: 10.1136/ard.61.6.499
- Awada H, Abi-Karam G, Fayad F. Musculoskeletal and other extrapulmonary disorders in sarcoidosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17:97-87. doi: 10.1016/j.berh.2003.09.005
- Pitt P, Hamilton EB, Innes EH, Morley KD, Monk BE, Hughes GR. Sarcoid dactylitis. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(6):634-639. doi: 10.1136/ard.42.6.634
- Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with

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.

- sarcoidosis. *Respir Med.* 2006;100(11):2053-2059. doi: 10.1016/j.rmed.2006.02.017
26. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2001;18(3):310.
 27. Jamilloux Y, Cohen-Aubart F, Chapelon-Abrie C, Maucourt-Boulch D, Marquet A, Pérard L, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study of 132 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):288-294. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.005
 28. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, et al.; Centocor T48 Sarcoidosis Investigators. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1189-1196. doi: 10.1183/09031936.00051907
 29. Vorselaars AD, Crommelin HA, Deneer VH, Meek B, Claessen AM, Keijsers RG, et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2015;46(1):175-185. doi: 10.1183/09031936.00227014
 30. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al.; Sarcoidosis Investigators. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):795-802. doi: 10.1164/rccm.200603-402OC
 31. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, Teirstein A, Weinberger SE, Miller WJ, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23(3):201-208.
 32. Pariser RJ, Paul J, Hirano S, Torosky C, Smith M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):765-773. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.056
 33. Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;50(5):713-720. doi: 10.1007/s00417-011-1844-0
 34. Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, Zhang W, Naureckas ET, Hogarth DK, et al. Efficacy results of a 52-week trial of adalimumab in the treatment of refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014;31(1):46-54.
 35. Milman N, Graudal N, Loft A, Mortensen J, Larsen J, Baslund B. Effect of the TNF- α inhibitor adalimumab in patients with recalcitrant sarcoidosis: A prospective observational study using FDG-PET. *Clin Respir J.* 2012;6(4):238-247. doi: 10.1111/j.1752-699X.2011.00276.x
 36. Minnis PA, Poland M, Keane MP, Donnelly SC. Adalimumab for refractory pulmonary sarcoidosis. *Ir J Med Sci.* 2016;185(4):969-971. doi: 10.1007/s11845-015-1363-9
 37. Crommelin HA, van der Burg LM, Vorselaars AD, Drent M, van Moersel CH, Rijkers GT, et al. Efficacy of adalimumab in sarcoidosis patients who developed intolerance to infliximab. *Respir Med.* 2016;115:72-77. doi: 10.1016/j.rmed.2016.04.011
 38. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Drent M, Gibson KF, Raghu G, et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2014;44(5):1296-1307. doi: 10.1183/09031936.00000914
 39. Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2003;124(1):177-185. doi: 10.1378/chest.124.1.177
 40. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: Results of a double-blind randomized trial. *Chest.* 2005;128(2):1062-1047. doi: 10.1378/chest.128.2.1062
 41. Barba T, Marquet A, Bouvry D, Cohen-Aubart F, Ruivard M, Debarbieux S, et al. Efficacy and safety of infliximab therapy in refractory upper respiratory tract sarcoidosis: Experience from the STAT registry. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2017;34(4):343-351. doi: 10.36141/svdl.v34i4.5817
 42. Marquet A, Chapelon-Abrie C, Maucourt-Boulch D, Cohen-Aubart F, Pérard L, Bouillet L, et al.; Groupe Sarcoïdose Francophone. Efficacy and safety of TNF antagonists in ocular sarcoidosis: Data from the French registry STAT. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2017;34(1):74-80. doi: 10.36141/svdl.v34i1.5368
 43. Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF- α inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014;31(2):91-107.
 44. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, Dudek S, Garcia JG, Perkins D, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1525-1528. doi: 10.1183/09031936.00224513
 45. Beccastrini E, Vannozzi L, Bacherini D, Squatrito D, Emmi L. Successful treatment of ocular sarcoidosis with rituximab. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21(3):244-246. doi: 10.3109/09273948.2012.762982
 46. Cinetto F, Compagno N, Scarpa R, Malipiero G, Agostini C. Rituximab in refractory sarcoidosis: A single centre experience. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):19. doi: 10.1186/s12948-015-0025-9
 47. Gottenberg JE, Guillemin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al.; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):913-920. doi: 10.1136/ard.2004.029694
 48. Zella S, Kneiphof J, Haghikia A, Gold R, Weitalla D, Thöne J. Successful therapy with rituximab in three patients with probable neurosarcoidosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418805732. doi: 10.1177/1756286418805732
 49. Bomprezzi R, Pati S, Chansakul C, Vollmer T. A case of neurosarcoidosis successfully treated with rituximab. *Neurology.* 2010;75(6):568-570. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ec7ff9
 50. Sawaya R, Radwan W. Sarcoidosis associated with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci.* 2013;20(8):1156-1158. doi: 10.1016/j.jocn.2012.09.030
 51. Lower EE, Baughman RP, Kaufman AH. Rituximab for refractory granulomatous eye disease. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1613-1618. doi: 10.2147/OPHTH.S35521
 52. Насонов ЕЛ (ред.). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.:ИМА-ПРЕСС;2013:552. [Nasonov EL (ed.). Biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow:IMA-PRESS;2013:552 (In Russ.).]

Головина О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7247-545X>
 Демидова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3065-4235>
 Алексеева А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9292-6649>

Развитие универсальной алопеции на фоне терапии ингибиторами ФНО- α у больных анкилозирующим спондилитом: описание трех случаев

М.В. Киреева, Е.М. Агафонова, А.Е. Димитрева, К.В. Сахарова, С.О. Красненко, Ш.Ф. Эрдес

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: Агафонова Екатерина Михайловна, busy89@mail.ru

Contacts: Ekaterina Agafonova, busy89@mail.ru

Поступила 01.03.2021
Принята 31.08.2021

Очаговая, или гнездная, алопеция (ГА) — аутоиммунное многофакторное заболевание, характеризующееся усиленным выпадением волос в результате морфофункциональных изменений волосных фолликулов. Выделяют четыре основных формы ГА, и наиболее тяжелой из них считается универсальная форма (Уф-ГА), при которой возможна полная потеря волосного покрова по всему телу. Алопеция в практике врача-ревматолога может встречаться при некоторых системных заболеваниях соединительной ткани и назначении некоторых лекарственных препаратов, например, химиопрепаратов, ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α). В статье представлены три случая развития Уф-ГА на фоне терапии иФНО- α . Обсуждаются возможные механизмы, а также роль провоспалительных цитокинов в развитии данного состояния.

Ключевые слова: очаговая алопеция, универсальная алопеция, анкилозирующий спондилит, ингибиторы ФНО- α

Для цитирования: Киреева МВ, Агафонова Е., Димитрева АЕ, Сахарова КВ, Красненко СО, Эрдес ШФ. Развитие универсальной алопеции на фоне терапии ингибиторами ФНО- α у больных анкилозирующим спондилитом: описание трех случаев. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):631–637.

THE DEVELOPMENT OF UNIVERSAL ALOPECIA DURING THERAPY WITH TNF- α INHIBITORS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: DESCRIPTION OF THREE CASES

Maria V. Kireeva, Ekaterina M. Agafonova, Anastasia E. Dimitreva, Ksenia V. Sakharova, Svetlana O. Krasnenko, Shandor F. Erdes

Alopecia areata (AA) is an autoimmune multifactorial disease characterized by increased hair loss as a result of morphological and functional changes in hair follicles. AA is divided into four main forms, among which the most severe is the universal form (UA), in which complete hair loss is possible throughout the body. Alopecia in the practice of a rheumatologist can occur with some systemic diseases of the connective tissue, with the use of high doses of chemotherapy drugs and, more recently, with the use of inhibitors of tumor necrosis factors alpha (TNF- α). The article presents 3 clinical cases of the development of UA during therapy with TNF- α . Possible mechanisms are discussed, as well as the role of pro-inflammatory cytokines in the development of this condition.

Key words: alopecia areata, universal alopecia, ankylosing spondylitis, TNF- α inhibitors

For citation: Kireeva MV, Agafonova EM, Dimitreva AE, Sakharova KV, Krasnenko SO, Erdes ShF. The development of universal alopecia during therapy with TNF- α inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: description of three cases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):631–637 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-631-637

Алопеция (облысение, *alopecia*) — кожное заболевание, характеризующееся усиленным выпадением волос в результате морфофункциональных изменений волосных фолликулов (ВФ). В России дерматологи выделяют две основные группы алопеций — рубцовую, которая в практике врача-ревматолога может быть у пациентов со склеродермией, системной красной волчанкой, дерматомиозитом, и нерубцовую, включающую очаговый, диффузный и андрогенный типы [1]. При диффузном типе алопеции наблюдается равномерное выпадение волос по всей поверхности головы. Его причинами могут быть как экзогенные (окрашивание волос, инсоляция и т. д.), так и эндогенные факторы (использование различных лекарственных препаратов, хронические заболевания и т. д.) [2]. Гнездную алопецию (ГА) дерматологи делят на четыре основных формы. При локальной форме на волосистой части головы появляются

округлые очаги алопеции, при субтотальной теряется более 40% волос, при тотальной — терминальные волосы. При универсальной форме возможна полная потеря волос по всему телу, включая брови, бороду, ресницы, лобковые волосы и волосистой покров конечностей [1, 3, 4].

Распространенность ГА на территории России составляет 0,7–3,8% от обращающихся за помощью к дерматологу больных, а риск возникновения заболевания в течение жизни — примерно 1,7% [1]. ГА встречается у мужчин и у женщин с одинаковой частотой. Она имеет большую социальную значимость, ухудшая качество жизни пациентов и вызывая психологический дискомфорт [3]. Прогноз заболевания отягощается еще и такими факторами, как ранний возраст развития и продолжительность заболевания, площадь поражения, семейная предрасположенность, наличие других сопутствующих аутоиммунных болезней [3].

На сегодняшний день большинство ученых считают, что ГА относится к аутоиммунным заболеваниям [5, 6] и часто ассоциирована с другими иммуноопосредованными болезнями кожи, такими как атопический дерматит, витилиго, псориаз, и некоторыми эндокринными болезнями (хронический аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона) [1, 3, 5, 7]. Все эти заболевания имеют общие патофизиологические механизмы и связаны с потерей иммунологической толерантности. Возможным объяснением их сочетания является наличие общих генетических перестроек схожих популяций иммунных клеток, обнаруженных при генетических исследованиях. Имеются данные об ассоциации генов, ответственных за развитие ГА и ревматоидного артрита (РА), целиакии, сахарного диабета 1-го типа [8]. В доступной литературе нам не удалось обнаружить данных о развитии ГА у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями, такими как РА, псориатический артрит (ПсА) или анкилозирующий спондилит (АС). Однако, по нашим данным, у части пациентов с ГА через некоторое время от начала заболевания отмечалось развитие РА [9]. Подобно передней камере глаза, семенникам, мозгу, коре надпочечников и плацентарной части плода, ВФ является участком относительной иммунной привилегии (ИП). Данный термин первоначально использовался для описания среды, которая может переносить аллотрансплантаты без отторжения иммунной системой хозяина. ИП ВФ характеризуется рядом особенностей, включая подавление экспрессии главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) классов I и II, повышенную продукцию местных иммунодепрессантов, таких как трансформирующий фактор роста $\beta 2$, гормон α -меланоцитов, инсулиноподобный фактор роста 1, индоламинпиррол-2,3-диоксигеназа и кортизол, поврежденные антигенпрезентирующие клетки и барьер внеклеточного матрикса, который препятствует инфильтрации ВФ иммунными клетками [10, 11]. Хотя изначально считалось, что ИП ВФ ограничивается луковицей анагена, исследования показали, что она также распространяется на выпуклость, чтобы защитить резервуар ВФ, необходимый для регенерации.

При развитии ГА данная ИП теряется, однако точный механизм этого до сих пор не ясен. Предполагаемыми триггерами могут выступать микротравмы кожного покрова, бактериальные суперантигены, стресс, дегрануляция тучных клеток, перифолликулярное или внутрифолликулярное повышение секреции эктопического интерферона (ИФ) γ [12]. Важную роль в развитии болезни могут играть длительно существующие очаги хронической инфекции, а также генетическая конституция больного [1, 3]. Большое значение придается стрессу и патологии нервной системы, приводящим к изменениям в спинальных ганглиях, обеспечивающих трофическую функцию кожи [13].

Лечение ГА является трудной задачей. Дерматологи в своей практике использовали ингибиторы (и) фактора некроза опухоли (ФНО) α , которые в определенных случаях приводили к еще большему поражению кожи, но в то же время имелись и случаи полного излечения на фоне их применения [14]. Однако в последнее время гастроэнтерологами и ревматологами все чаще описываются случаи развития ГА, в том числе ее наиболее тяжелой формы — универсальной — на фоне лечения иФНО- α . Так Р. Ostojic и соавт. [15] описали случай дебюта Уф-ГА, возникшей

у больной РА 56 лет на фоне терапии адалимумабом (АДА), а R. Kandpal наблюдал дебют Уф-ГА после 6 месяцев терапии этанерцептом у пациентки с РА 23 лет [16]. Мы представляем три клинических случая развития Уф-ГА у пациентов с АС на фоне терапии иФНО- α .

Клинический пример № 1

Пациентка В., 38 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: АС, развернутая клиническая стадия, HLA-B27-позитивный, высокая активность (оценка по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 5,1), с внеаксиальными проявлениями (артрит, энтезит, коксит), функциональный класс 2. Дебют заболевания — в 2008 г., с артрита коленных суставов, периодически возникала боль воспалительного ритма в позвоночнике. При обследовании выявлен HLA-B27, на рентгенограмме таза — признаки двустороннего сакроилиита II стадии. Выявлена высокая лабораторная активность: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 44 мм/ч (норма — до 20,0 мм/ч), С-реактивный белок (СРБ) — 30 мг/л (норма — до 5,0 мг/л). Проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и сульфасалазином (ССЗ) в дозе 2 г/сут. — без значительного эффекта; неоднократно вводились глюкокортикоиды (ГК) в коленные суставы. В период с 2010 по 2017 г. пациентка постоянно принимала метилпреднизолон (МП) по 4 мг/сут. и метотрексат (МТ) в дозе 25 мг/нед. — без значимого клинического эффекта (сохранялся артрит коленных, лучезапястных и локтевых суставов). В конце 2017 г. переведена на лефлуномид (ЛФ) в дозе 20 мг/сут., эффекта от которого также не отмечала. В феврале 2018 г. инициирована терапия АДА по 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели. После трех инъекций препарата отметила появление зудящих папул на коже, склонных к слиянию. Данные высыпания расценены как аллергический васкулит, введение препарата было прекращено. С ноября 2018 г. начата терапия цертолизумаба пэголом (ЦЗП) в дозе 400 мг с хорошим клинико-лабораторным эффектом. В 2019 г. пациентка эмигрировала из страны, но продолжала регулярную терапию иФНО- α . В марте того же года отметила выраженное выпадение волос, в связи с чем обратилась к ревматологу. По данным семейного анамнеза, ранее алопеция у родственников не регистрировалась. Пациентке было рекомендовано отменить препарат, однако после отмены выпадение волос продолжилось, что к июлю 2019 г. привело к полной их потере по всему телу, а также отмечалось обострение суставного синдрома. В связи с невозможностью назначения другого препарата было принято решение о возобновлении терапии ЦЗП. Больная получает его по настоящее время, восстановления роста волос не отмечает. К тому же с мая 2020 г. у нее появился вульгарный псориаз волосистой части головы и ушных раковин. Планируется дообследование пациентки для определения тактики дальнейшей терапии основного заболевания.

Клинический пример № 2

Пациент К., 33 года, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: АС, HLA-B27-позитивный, развернутая стадия, очень высокая активность (оценка по шкале ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) — 3,9), с внеаксиальными

проявлениями (артрит, энтезит, коксит), функциональный класс 2. Осложнения основного заболевания: Остеонекроз головки левой бедренной кости; вторичный системный амилоидоз с поражением почек и кишечника (подтвержденный гистологическим исследованием). Дебют основного заболевания — в августе 2006 г., с высокой клинической и лабораторной активности (артрит коленных, голеностопных суставов, множественные энтезиты, СОЭ — 54 мм/ч), после перенесенной урогенитальной инфекции. Ранее проводилось антибактериальное лечение урологами с хорошим эффектом, инфекция купирована. По поводу суставного синдрома проводилась терапия ГК внутрисуставно и внутривенно, затем внутрь; был назначен ССЗ в дозе 2 г/сут. — без значимого эффекта. В 2009 г. присоединилась боль воспалительного ритма в шейном, а затем и в поясничном отделе позвоночника с постепенным нарастанием ограничения подвижности этих отделов, утренняя скованность более часа. Учитывая клиническую картину и наличие достоверных рентгенологических признаков двустороннего сакроилиита III стадии, был установлен диагноз АС. Проводилась пульс-терапия ГК, затем назначены МП в дозе 8 мг/сут., МТ в дозе 10 мг/нед., НПВП. На фоне лечения отмечалось уменьшение выраженности боли и экссудативных явлений в суставах, болей в позвоночнике, лабораторной активности (СОЭ — 23 мм/ч). В июне 2010 г. вновь рецидивировал артрит голеностопных и коленных суставов. Проведена пульс-терапия ГК, на фоне которой суставной синдром купирован. Весной 2011 г. выявлен деструктивный двусторонний коксит, возобновились боль в позвоночнике, артрит пястно-фаланговых суставов кистей, в связи с чем в декабре 2011 г. инициирована терапия иФНО- α — инфликсимабом (ИНФ) в дозе 5 мг/кг веса по стандартной схеме в сочетании с МТ в дозе 12,5 мг/нед. Отмечалось уменьшение боли и скованности в позвоночнике и экссудативных явлений в суставах, снижение лабораторной активности. С сентября 2012 г. МТ отменен в связи с частыми простудными заболеваниями. В мае 2013 г. вновь наступил рецидив артрита правого коленного сустава, усилились боль и скованность в грудном и поясничном отделах позвоночника. С декабря 2012 г. пациент обратил внимание на появление участков ГА (подбородок, шея, волосистая часть головы), а к июню 2013 г. отметил полную потерю волос по всему телу. Также в ноябре 2013 г. пациент отметил изменение ногтей кистей и стоп (утолщение, расслоение) и снижение потоотделения. Учитывая развитие нежелательных реакций на фоне терапии и-ФНО α , в августе 2013 г. ИНФ был отменен. В январе 2014 г. — вновь обострение суставного синдрома (рецидивировал периферический артрит, усилились боль и скованность в позвоночнике). Учитывая ранее описанные случаи развития волчаноподобного синдрома на фоне лечения ИНФ [17], проводилось лабораторное обследование: СОЭ — 45 мм/ч (норма — до 20 мм/ч); СРБ — 71,5 мг/л (норма — до 5 мг/л); антинуклеарный фактор (Нер-2) — 1/320 sp+h (норма — до 1/160); антитела к ДНК — 76,1 Ед/мл (норма — до 20 Ед/мл); антитела к Sc1-70 — 35,1 Ед/мл (норма — до 25 Ед/мл). Обращало на себя внимание повышение ряда иммунологических маркеров, а также поражение кожи и придатков (волосы, ногти, потовые железы). В стационаре ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проводилась дифференциальная диагностика с системной красной волчанкой, однако этот диагноз не подтвержден. Выполнена биопсия кожи,

в биоптате обнаружены участки ГА. Было рекомендовано продолжить приём НПВП, на фоне которого в феврале 2015 г. снова появились периферический артрит, боль в тазобедренных суставах, позвоночнике, усилилась утренняя скованность. Назначен МП дозе 8 мг/сут. Несмотря на лечение, сохранялись боль и скованность в позвоночнике, артрит, однако отмечено возобновление роста волос и постепенное восстановление волосяного покрова. В апреле 2015 г. был госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Учитывая обострение заболевания (СОЭ — 50 мм/ч, СРБ — 57,7 мг/л), наличие фактора неблагоприятного прогноза (деструктивный коксит), назначен этанерцепт (ЭТН) по 50 мг 1 раз в 7 дней с хорошей переносимостью и эффективностью. Пациент продолжал лечение НПВП и ЭТН, постепенно снижая дозу МП (вплоть до отмены в октябре 2015 г.). На фоне снижения дозы МП отмечалось возобновление потери волос. Осенью 2015 г. из-за нерегулярного введения ЭТН отмечал обострение периферического артрита. На фоне приема высоких доз ГК у пациента после падения с высоты собственного роста произошел перелом локтевого отростка со смещением. В течение 2016–2017 гг. пациенту проводилось хирургическое лечение перелома, ЭТН вводился нерегулярно. От продолжения терапии ГК было решено воздержаться. В октябре 2018 г. выявлено незначительное повышение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, протеинурия — до 2,31 г/л, по поводу чего консультирован нефрологом: состояние было расценено как транзиторная протеинурия. В декабре 2018 г. госпитализирован в связи с ухудшением самочувствия (боль в поясничном отделе позвоночника с нарастанием ограничения движений в нем, рецидив артрита лучезапястных, коленных, голеностопных суставов). При обследовании выявлена высокая активность заболевания (СОЭ — 109 мм/ч, СРБ — 79 мг/л), а также снижение скорости клубочковой фильтрации до 40 мл/мин (норма — 90–120 мл/мин), содержания общего белка — до 56 г/л (норма — 66–87 г/л) и альбумина, повышение уровня креатинина до 162 мкмоль/л (норма — 44–106 мкмоль/л), мочевины — до 8,51 ммоль/л (норма — 1,8–8,3 мкмоль/л). В общем анализе мочи выявлен белок (1,1 г/л), в суточной моче — протеинурия до 1,7 г/л (норма $\leq 0,3$ г/л). Учитывая стойкую протеинурию, снижение скорости клубочковой фильтрации, уровня альбумина, длительно сохраняющуюся активность заболевания, пациенту проведено дополнительное обследование. Выполнена биопсия двенадцатиперстной кишки для исключения развития вторичного амилоидоза на фоне основного заболевания. Диагноз амилоидоза был подтвержден. На основании результатов обследования консилиумом врачей принято решение о назначении тоцилизумаба (ТЦЗ) в дозе 560 мг внутривенно капельно по 8 мг/кг. На сегодняшний день пациент продолжает регулярную терапию ТЦЗ. В январе 2019 г. возобновлен прием МП по 8 мг/сут. На фоне проводимой терапии был купирован суставной синдром, отмечалось постепенное восстановление роста волос (рис. 1, 2). Планируются дальнейшее наблюдение за пациентом и оценка эффективности проводимой терапии.

Клинический пример № 3

Пациент К., 22 года, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: АС с ювенильным



Рис. 1. Пациент К. Возобновление роста волос в области волосистой части головы на фоне терапии метипредом и тоцилизумабом

началом, развернутая клиническая стадия, высокая активность (оценка по индексу BASDAI – 4,2, по шкале ASDAS-CPБ – 2,3), с внеаксиальными проявлениями (артрит коленных суставов, коксит), функциональный класс 2. Дебют заболевания – в мае 2010 г., с боли в коленных суставах. Госпитализирован в кардиологическое отделение по месту жительства, где был установлен диагноз РА и назначен ССЗ по 3 г/сут. В октябре 2010 г. в связи с отсутствием эффекта ССЗ заменен на МТ по 15 мг/нед. На фоне данной терапии отмечалась небольшая положительная динамика (уменьшение припухания коленных суставов). В феврале 2011 г. установлен диагноз: АС с ювенильным началом. Учитывая наличие периферического артрита и коксита, был назначен ЭТН в дозе 50 мг, который пациент получал в течение 4 лет, – с недостаточным эффектом. Смена терапии была невозможна по административным причинам. В декабре 2014 г. ЭТН заменен на АДА по 40 мг подкожно 1 раз в 14 дней в комбинации с ССЗ по 1,5 г/сут. В течение года отмечалась положительная динамика по суставному синдрому, далее пациент стал отмечать постепенное ускользание эффекта. В 2016 г. на фоне терапии АДА развивается Уф-ГА (рис. 3), однако лечение иФНО-α было продолжено. С целью восстановления волосяного покрова пациенту безуспешно назначались мази с ГК, выполнялись инъекции ГК. В 2019 г. решением консилиума ревматологов и дерматологов, учитывая недостаточный эффект от терапии АДА в комбинации с базисным противовоспалительным препаратом и нарастание клинико-лабораторной активности, был назначен тофацитиниб (ТОФА) по 10 мг/сут. в комбинации с МТ в дозе 20 мг/нед. – с положительным эффектом со стороны суставного синдрома. На фоне данной терапии у пациента отмечалось возобновление роста волос на лице и туловище (рис. 4). Пациент получал ТОФА до ноября 2020 г., однако, учитывая недостаточный клинический эффект (сохраняющийся периферический артрит, коксит, поражение височно-нижнечелюстных суставов), было принято решение о коррекции терапии. Принимая во внимание возможность рецидива алопеции при использовании иФНО-α, назначен ингибитор интерлейкина (ИЛ) 17А (секукинумаб).



Рис. 2. Пациент К. Возобновление роста бороды за период лечения метипредом и тоцилизумабом



Рис. 3. Пациент К. Универсальная форма алопеции, развившаяся на фоне терапии адалимумабом



Рис. 4. Пациент К. Возобновление роста волос на фоне терапии тофацитинибом

Обсуждение

На сегодняшний день ГА рассматривается как ауто-иммунное многофакторное заболевание, ключевую роль в патогенезе которого играют $CD4^+$ - и $CD8^+$ -Т-лимфоциты, первыми проникающие в ВФ и продуцирующие множество цитокинов, включая ФНО- α , ИФ- γ , Th1-хемокины, такие как CXCL9 и CXCL10 [18]. Считается, что инициируя про-воспалительный каскад, цитокины подавляют ИП-среду вокруг волосяной луковицы, приводят к развитию хронического воспаления, что в свою очередь ведет к разрушению ВФ и выпадению волос [16]. Несмотря на то, что при потере ИП ФНО- α напрямую участвует в развитии иммунного ответа против ВФ и подавляет рост новых волос, его роль в патогенезе ГА, как и в развитии иммуновоспалительных заболеваний, не так однозначна, как кажется на первый взгляд [14]. Например, перенос Т-клеток (но не В-клеток) может вызывать ГА у мышей линии СЗН/НеJ, при этом деpleция $CD4^+$ - и $CD8^+$ -Т-лимфоцитов при помощи моноклональных антител приводит к восстановлению роста волос [19]. У мышей с локализованными или генерализованными проявлениями ГА обнаруживается повышенный уровень ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , ИФ- γ . Подобные изменения обнаруживаются и у пациентов с ГА. Данные наблюдения позволяют говорить о целесообразности разработки новых таргетных препаратов, мишенью которых могут служить специфические цитокины или клеточные популяции.

ФНО- α — провоспалительный цитокин, участвующий не только в инициации иммунного ответа, но и в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток. Уровень ФНО- α у пациентов с Уф-ГА значительно выше, чем у здоровых людей [20]. Данный факт позволяет предположить, что ингибирование ФНО- α способно улучшить течение алопеции и приостановить прогрессирующее выпадение волос. L. Gogsey и соавт. описали клинический случай успешного лечения 30-летней женщины, страдающей Уф-ГА [14]. Однако результаты исследования, проводившегося в Нью-Йорке и основанного на данных 17 пациентов, получавших ЭТН в течение 8–24 нед., показали абсолютную неэффективность проводимой терапии, а в ряде случаев и ухудшение течения алопеции [21]. В материалах нескольких зарубежных статей, а также в описаниях трех пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, прослеживается парадоксальная закономерность: несмотря на то что ФНО- α напрямую участвует в формировании иммунного ответа против ВФ и подавляет рост новых волос, у части пациентов, получающих иФНО- α , развивается дебют самой тяжелой формы очаговой алопеции — универсальной. Причем эта реакция, по данным ряда авторов, отмечается спустя 1–89 месяцев с момента начала терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [22, 23, 24]. Учитывая роль ФНО- α в развитии ГА, связь применения иФНО- α с развитием алопеции кажется сомнительной. Есть мнение, что патологическая потеря волос может и не зависеть от данного цитокина. Не исключено также, что в развитии заболевания задействованы одновременно несколько различных медиаторов воспаления [22]. Рассматривается возможное влияние генетической предрасположенности, при которой ГИБП способны менять экспрессию цитокинов [16]. В некоторых исследованиях [25], например, было показано, что иФНО- α дают положительный эффект при ГА, однако также имеются описания развития Уф-ГА на фоне лечения АДА, ИНФ и ЦЗП [26]. Нередко описываются случаи ГА, возникшей

у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне данной терапии [25], что некоторыми учеными [27] расценивается как перекрестная иммунная реакция. Однако патогенез ГА, возникающей при использовании иФНО- α , до сих пор неясен. Считается, что он включает ФНО- α , плазматические дендритные клетки и ИФ- α . Из-за ингибирования ФНО- α плазматическая дендритная клетка продуцирует повышенное количество ИФ- α , ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-15. Сигнал, передаваемый ИФ- α и ИЛ-15, может способствовать созреванию миелоидных дендритных клеток, продлевая срок их жизни, что в свою очередь может повышать экспрессию Th1-клеток. Кроме того, иФНО- α могут влиять на распределение Th1-лимфоцитов, приводя к их системной активации и секвестрации, что может способствовать возникновению ГА. Активированные плазматические клетки в коже, вероятно, могут быть ответственными за развитие перифолликулярного лимфоцитарного инфильтрата и выпадения волос у пациентов с ГА [28, 29, 30]. Вероятно, увеличение выработки ИФ- α приводит к экспрессии хемокинов, таких как CXCR3, на Т-клетках, способствуя перемещению Т-клеток в кожу. ИФ- α также стимулирует выработку Т-клетками ФНО- α и ИЛ-17. В зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности этот путь может обуславливать возникновение клинической симптоматики, например, появление псориазоформных парадоксальных высыпаний, эритематозной алопеции или ГА.

Необходимо отметить, что даже без лечения у многих пациентов (до 50%), страдающих ГА, развивается спонтанная ремиссия в течение года. При этом у 85% больных возникает более одного эпизода заболевания. При тотальной и универсальной формах алопеции вероятность полного выздоровления составляет менее 10% [3]. На сегодняшний день не существует единого мнения о тактике лечения ГА. Главной целью терапии является возобновление роста волос, но доказать ее эффективность в долгосрочной перспективе не представляется возможным. Клиническими рекомендациями одобрено назначение пациентам системной терапии ГК, однако всегда стоит сопоставлять возможную неэффективность лечения с риском нежелательных лекарственных реакций [3]. Разработка новых таргетных препаратов внесла неоспоримый вклад в лечение алопеции и вселила большие надежды на возможность эффективного контроля многих иммуноопосредованных заболеваний, в том числе тотальной и универсальной форм алопеции. Часто используемой группой, в ряде случаев дающей превосходные результаты лечения, явились селективные ингибиторы Янус-киназы (JAK) — ТОФА [3]. При исследовании гистологических препаратов, полученных у пациентов с ГА, наблюдается гиперэкспрессия JAK3, реже — JAK1 и JAK2. Сигнальные пути ИФ- γ опосредованы JAK1/2, а ИЛ-15 — JAK1/3. Влияние на сигнальные пути ИФ- γ и ИЛ-15 могут оказывать ингибиторы JAK — ТОФА, руксолитиниб, барицитиниб. Помимо этого, блокирование CXCR3 приводит к нарушению дальнейшей передачи сигнала от ИФ- γ , что было обнаружено у мышей линии СЗН/НеJ с ГА при подавлении активации аутореактивных Т-клеток. Таким образом, CXCR3 может быть потенциальной мишенью для лекарственных препаратов при ГА в дальнейшем. Предполагается, что существует взаимосвязь между гиперэкспрессией ИФ- γ и потерей ИП ВФ за счет повышения количества молекул МНС I и II классов на поверхности клеток.

Блокирование ИФ-γ при помощи нейтрализующих антител предотвращает возникновение очаговой алопеции у мышей, в то же время уменьшаются количество молекул МНС I и II класса и инфильтрация CD8⁺NKG2D⁺ цитотоксическими клетками [31].

В работе L.Y. Liu и соавт. описываются случаи успешного лечения алопеции ТОФА. В данном исследовании принимали участие 90 пациентов с тяжелыми формами алопеции, и 77% из них достигли клинического улучшения на фоне терапии ингибиторами JAK [32]. Представленный нами клинический пример № 3 также демонстрирует высокую эффективность ТОФА при ГА, в том числе и при ее крайне тяжелой форме – универсальной.

Вывод

Большое количество пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями, получают ГИБП, включая иФНО-α. Важным аспектом их применения является не только эффективность, но и безопасность терапии. Знание возможных нежелательных лекарственных реакций позволяет предотвратить серьезные осложнения проводимого лечения, и именно поэтому мы посчитали необходимым сообщить об описанных выше случаях. Развитие Уф-ГА у пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР

им. В.А. Насоновой, а также ряд клинических наблюдений зарубежных специалистов остро ставят вопрос о дальнейшем изучении патогенеза ГА и роли провоспалительных цитокинов, в особенности ФНО-α, в ее развитии.

На публикацию снимков авторами получены письменные согласия больных.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Работа выполнена в рамках научной темы, регистрационный № НИОКР АААА-А19-119021190147-6. «Патогенетические особенности и персонафицированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Самцова АВ, Барбинова ВВ (ред.). Дерматовенерология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2016:432. [Samtsov AV, Barbinov VV (eds). Dermatovenereology. Moscow:GEOTAR-Media;2016:432 (In Russ.)].
- Корсунская ИМ, Пирузян АЛ, Панюкова СВ, Сорокина ИЛ. Опыт применения препаратов Иннеов и Кериум в терапии диффузного поредения волос и очаговой алопеции. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010;6:20-22. [Korsunskaya IM, Piruzyan AL, Panyukova SV, Sorokina IL. Experience of drugs Inneov and Kerium using in the treatment of diffuse hair thinning and alopecia areata. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii*. 2010;6:20-22 (In Russ.)].
- Гнездная алопеция/ Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. 2020. [Alopecia areata. Clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. 2020 (In Russ.)]. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_rec/s/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP%20Гнездная%20алоpecia%202020%20август.docx (Accessed: 20th August 2020).
- Чеботарёв ВВ, Асхаков МС (ред.). Дерматовенерология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2016: 680. [Chebotarev VV, Askhakov MS (eds). Dermatovenereology. Moscow:GEOTAR-Media;2016:680 (In Russ.)].
- Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: A review of disease pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1033-1048. doi: 10.1111/bjd.16808
- McElwee KJ, Tobin DJ, Bystry JC, King LE Jr, Sundberg JP. Alopecia areata: An autoimmune disease? *Exp Dermatol*. 1999;8(5):371-379. doi: 10.1111/j.1600-0625.1999.tb00385.x
- Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: Associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(9):1055-1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01676.x
- Shellow WV, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata: A questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol*. 1992;31(3):186-189. doi: 10.1111/j.1365-4362.1992.tb03932.x
- Abe DT, Tashima LM, Basilio FM, Mulinari-Brenner F. Clinical experience with oral tofacitinib in a patient with alopecia areata universalis and rheumatoid arthritis. *Int J Trichol*. 2020;12:188-190.
- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):177-190. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.032
- Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):1-12. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1141
- Anzai A, Wang EHC, Lee EY, Aoki V, Christiano AM. Pathomechanisms of immune-mediated alopecia. *Int Immunol*. 2019;31(7):439-447. doi: 10.1093/intimm/dx039
- Горланов ИА (ред.). Детская дерматовенерология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017:512. [Gorlanov IA (ed.). Pediatric dermatovenereology. Moscow:GEOTAR-Media;2017:512 (In Russ.)].
- Gorcey L, Gordon Spratt EA, Leger MC. Alopecia universalis successfully treated with adalimumab. *JAMA Dermatol*. 2014;150(12):1341-1344. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1544
- Ostojic P, Pavlov-Dolijanovic S. Alopecia universalis unter Adalimumabtherapie bei einer Patientin mit rheumatoider Arthritis [Alopecia universalis in a patient with rheumatoid arthritis developed during treatment with adalimumab]. *Z Rheumatol*. 2018;77(5):412-415. doi: 10.1007/s00393-018-0464-z
- Kandpal R. Alopecia universalis in a case of rheumatoid arthritis after treatment with etanercept. *Int J Trichology*. 2019;11(4):173-176. doi: 10.4103/ijt.ijt_22_19
- Wetter DA, Davis MD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(11):979-984. doi: 10.4065/84.11.979
- Zhang JG, Oliver RF. Immunohistological study of the development of the cellular infiltrate in the pelage follicles of the DEBR model for alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1994;130(4):405-414. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb03371.x
- McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, Kissling S, Hummel S, Vitacolonna M, et al. Transfer of CD8(+) cells induces localized hair loss whereas CD4(+)/CD25(-) cells promote sys-

- temic alopecia areata and CD4(+)/CD25(+) cells blockade disease onset in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol*. 2005;124(5):947-957. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23692.x
20. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A, Cavaljuga S. Tumor necrosis factor- α in patients with alopecia areata. *Indian J Dermatol*. 2011;56(5):494-496. doi: 10.4103/0019-5154.87124
 21. Strober BE, Siu K, Alexis AF, Kim G, Washenik K, Sinha A, et al. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: An open-label study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(6):1082-1084. doi: 10.1016/j.jaad.2005.03.039
 22. Youssef R, Saad S, Hendrick S. Alopecia universalis and onychodystrophy during treatment with adalimumab. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020;33(4):596-597. doi: 10.1080/08998280.2020.1771140
 23. Tauber M, Buche S, Reygagne P, Berthelot JM, Aubin F, Ghislain PD, et al.; Groupe de Recherche sur Psoriasis de Société Française de Dermatologie; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI); Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID). Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: A national multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1146-1149. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.005
 24. Ettetfagh L, Nedorost S, Mirmirani P. Alopecia areata in a patient using infliximab: New insights into the role of tumor necrosis factor on human hair follicles. *Arch Dermatol*. 2004;140(8):1012. doi: 10.1001/archderm.140.8.1012-a
 25. Ferran M, Calvet J, Almirall M, Pujol RM, Maymó J. Alopecia areata as another immune-mediated disease developed in patients treated with tumour necrosis factor- α blocker agents: Report of five cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(4):479-484. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03770.x
 26. Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):324-336. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.015
 27. Ganzetti G, Campanati A, Offidani A. Alopecia areata: A possible extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012;6(9):962-963. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.023
 28. Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. Cross-regulation of TNF and IFN- α in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(9):3372-3377. doi: 10.1073/pnas.0408506102
 29. Brunasso AM, Laimer M, Massone C. Paradoxical reactions to targeted biological treatments: A way to treat and trigger? *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):183-185. doi: 10.2340/00015555-0777
 30. Urošević M, Dummer R, Conrad C, Beyeler M, Laine E, Burg G, et al. Disease-independent skin recruitment and activation of plasmacytoid dendritic cells following imiquimod treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(15):1143-1153. doi: 10.1093/jnci/dji207
 31. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014;20(9):1043-1049. doi: 10.1038/nm.3645
 32. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):22-28. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.007

Агафонова Е.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>

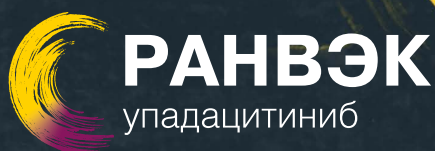
Киреева М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4626-0938>

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

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

Красненко С.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4505-0162>

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



ПЕРВЫЙ В МИРЕ

ингибитор JAK, одобренный
для лечения анкилозирующего спондилита,
псориатического артрита и ревматоидного артрита¹

В ДОЗЕ 15 МГ ОДИН РАЗ В СУТКИ¹

Включен в перечень ЖНВЛП с 1 января 2021 года²



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК

Регистрационный номер: ЛП-005946. **МНН:** Упадацитиниб. **Лекарственная форма:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологические свойства:** Упадацитиниб – селективный обратимый ингибитор JAK1. **Показания для применения:** Лечение **ревматоидного артрита** умеренной и высокой активности у взрослых пациентов. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными синтетическими БПВП. Лечение активного **псориатического артрита** у взрослых пациентов. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с небиологическими БПВП. Лечение активного **анкилозирующего спондилита** у взрослых пациентов. Лечение **псориатического дерматита** у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к компонентам препарата. • Беременность и период грудного вскармливания. • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены), за исключением пациентов с атопическим дерматитом в возрасте от 12 лет и старше. **С осторожностью:** • Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата РАНВЭК в дозе 15 мг один раз в сутки у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами CYP3A4. Для пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами CYP3A4, не рекомендуется применять препарат РАНВЭК в дозе 30 мг один раз в сутки. • Не рекомендуется совместное применение препарата РАНВЭК с другими сильными иммунодепрессантами системного действия, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус и ГИВП, или другими ингибиторами JAK. • Следует избегать применения препарата РАНВЭК у пациентов с активной тяжелой инфекцией, включая локализованные инфекции. **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Принимать препарат можно независимо от приема пищи. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая. **Ревматоидный артрит.** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. **Псориатический артрит.** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. **Анкилозирующий спондилит.** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. **Атопический дерматит.** *Взрослые пациенты* Рекомендованная доза препарата РАНВЭК для взрослых – 15 мг или 30 мг один раз в сутки. При выборе дозы рекомендуется учитывать индивидуальные особенности течения заболевания у каждого конкретного пациента. *Подростки (от 12 до 17 лет)* Рекомендованная доза препарата РАНВЭК для подростков с массой тела не менее 40 кг составляет 15 мг один раз в сутки. Исследования применения препарата РАНВЭК у подростков с массой тела менее 40 кг не проводились. Применение в комбинации с топической терапией. Препарат РАНВЭК можно применять в сочетании с топическими глюкокортикоидными препаратами или в монотерапии. На зоны чувствительной кожи (лицо, шея, кожа гениталий и интертригинозные зоны) можно наносить ингибиторы кальциневрина местного действия. Не рекомендуется начинать терапию препаратом РАНВЭК у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее 500 клеток/мм³, абсолютным числом нейтрофилов менее 1000 клеток/мм³ или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл. Терапию необходимо прекратить в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции. Информация о необходимости прекращения терапии в связи с отклонениями лабораторных показателей, а также информация о применении препарата у особых групп пациентов представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** *Очень часто (все показания):* инфекции верхних отделов дыхательных путей. *Очень часто (при лечении атопического дерматита):* акне. *Часто (все показания):* нейтропения, тошнота, кашель, пирексия, повышенная концентрация креатинфосфокиназы в крови, увеличение массы тела. *Часто (все показания, кроме атопического дерматита):* гиперхолестеринемия, повышенный уровень АЛТ, повышенный уровень АСТ. *Часто (при лечении атопического дерматита):* простой герпес, опоясывающий герпес, фолликулит, грипп, анемия, боль в животе, утомляемость, крапивница, головная боль. Подробная информация с описанием отдельных нежелательных реакций (инфекции, туберкулез, оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта, тромбоз, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение уровня липидов, повышение уровня креатинфосфокиназы, нейтропения, лимфопения, анемия) представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Особые указания:** Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения препарата у пациентов: • с хронической или рецидивирующей инфекцией; • находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом; • с указаниями на тяжелую или оппортунистическую инфекцию в анамнезе; • которые проживали или путешествовали в районах с повышенным риском инфицирования туберкулезом или эндемическим микозом; • с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития инфекции. В случае развития у пациента тяжелой или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. Перед началом терапии препаратом следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии. **Венозная тромбоз/эмболия.** У пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая препарат РАНВЭК, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и тромбозов/эмболии легочной артерии. При возникновении данных клинических признаков необходимо незамедлительно обследовать пациента и назначить соответствующее лечение. Более подробную информацию о применении препарата при вакцинации, злокачественных новообразованиях, венозной тромбоз/эмболии, отклонении лабораторных показателей, совместном применении с иммунодепрессантами см. в полной инструкции по применению. Форма выпуска Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг. По 7 таблеток в блистере. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. **Условия хранения:** При температуре не выше 25 °С. **Информация только для медицинских и фармацевтических работников.** Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата РАНВЭК. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> Доступ выполнен 19.08.2021.

2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 ноября 2020 г. № 3073-р

Только для специалистов здравоохранения. Август 2021. RU-RNQR-210149

ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

abbvie



ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ЭФФЕКТИВЕН В ОТНОШЕНИИ ВСЕХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

АРТРИТ

82%

пациентов достигли
ответа по ACR20*

ПСОРИАЗ

83%

пациентов достигли
ответа по PASI75*

ЭНТЕЗИТ

63%

пациентов достигли
разрешения энтезита*

ДАКТИЛИТ

77%

пациентов достигли
разрешения дактилитов*

ВЫРАЖЕНО СНИЗИЛАСЬ ИНТЕНСИВНОСТЬ АКСИАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ*

на 24 неделе терапии

*Biocad Data on File, 2019

BCD-085-8 PATERA. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата BCD-085 у пациентов с псориатическим артритом.

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.

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

ACR20 — индекс оценки изменений симптомов артрита (20% улучшение).

PASI75 — % пациентов, достигших 75% улучшения в отношении проявлений псориаза.

RU.EFLP.00149.23.07.2020

BIOSCAD
Biotechnology Company