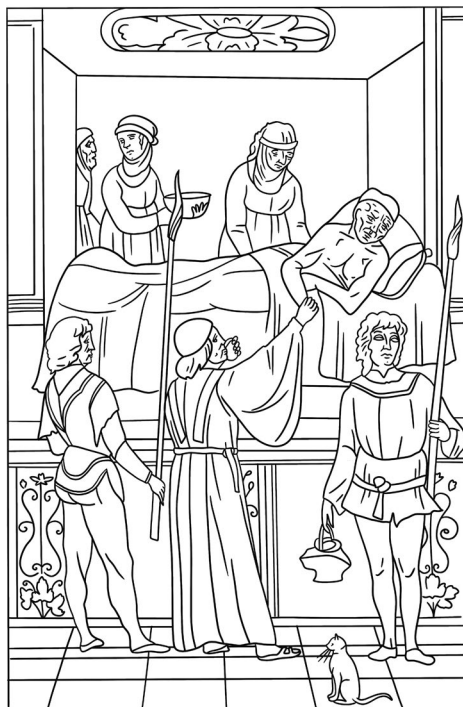


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 93

—
5.2021

CONSILIUM
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian
Science Citation Index – RSCI), Web of Science
Core Collection (Science Citation Index Expanded),
MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef,
DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's
Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публика-
ция основных результатов диссертационных ис-
следований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSILIUM
MEDICUM**

Коммерческий отдел:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
i.agafonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31, строение 4

По вопросам публикаций:
therarchive@hpmpr.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авторов
и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное вос-
произведение материалов, опубликованных в жур-
нале, допускается только с письменного разрешения
издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 23.05.2021
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии: ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 93

5.2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы ревматологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва),
Р.С. КАРПОВ (Томск), В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск), А.И. ПАЛЫЦЕВ (Новосибирск),
Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russia Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum

Publisher’s address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

j.agafonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

For publications:

therarchive@hpmp.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author’s point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 23.05.2021

Format 60×90 1/8. **The total circulation**

is 10 000 copies.

Free price

Printing House: Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 93

5.2021

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of rheumatology

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of RAS

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEY, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, M.D., Ph.D., Professor

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.G. SAVCHENKO, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.I. CHAZOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), V.P. ZAITSEV (Moscow),

R.S. KARPOV (Tomsk), V.N. KOVALENKO (Kiev),

L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),

Yu.P. NIKITIN (Novosibirsk), A.I. PALTSEV (Novosibirsk),

E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

A.I. SINOPALNIKOV (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), A.V. STARODUBOVA (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), J.P. GISBERT (Madrid, Spain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Е.Л. Насонов

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии

EDITORIAL ARTICLE

537 Evgeny L. Nasonov

2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.А. Абрамкин, Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина, О.Б. Ковалевская, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов

Влияние успешной психофармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра на выраженность хронической усталости у больных ревматоидным артритом

ORIGINAL ARTICLES

551 Anton A. Abramkin, Tatiana A. Lisitsyna, Dmitrii Yu. Veltishchev, Olga F. Seravina, Oksana B. Kovalevskaya, Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov

Influence of successful psychopharmacotherapy of anxiety-depressive spectrum disorders on the severity of chronic fatigue in patients with rheumatoid arthritis

Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова, Д.А. Герасимова, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов, А.М. Лиля

Применение шкал сердечно-сосудистого риска для идентификации атеросклероза сонных артерий у больных ревматоидным артритом

561 Elena V. Gerasimova, Tatiana V. Popkova, Daria A. Gerasimova, Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov, Aleksander M. Lila

Application of cardiovascular risk scales to identify carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis

Ю.В. Лаврищева, А.А. Яковенко, А.Ш. Румянцев

Распространенность саркопении у пациентов с ревматологической патологией

568 Iuliia V. Lavrishcheva, Aleksandr A. Jakovenko, Aleksandr Sh. Rumyantsev

The prevalence of sarcopenia in patients with rheumatological pathology

Ю.Л. Корсакова, Т.В. Коротаева, Е.Ю. Логинова, Е.Е. Губарь, Е.А. Василенко, А.А. Василенко, Н.А. Кузнецова, И.М. Патрикеева, Е.Л. Насонов

Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориазическим артритом: данные Общероссийского регистра

573 Yuliia L. Korsakova, Tatiana V. Korotaeva, Elena Iu. Loginova, Elena E. Gubar, Elizaveta A. Vasilenko, Aleksei A. Vasilenko, Natalia A. Kuznetsova, Irina M. Patrikeeva, Evgeny L. Nasonov

The relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in psoriatic arthritis patients: data from the Russian register

Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская, О.А. Никитинская, Е.Ю. Самаркина, М.В. Черкасова, А.Ю. Феклистов

Статус витамина D у женщин с ревматоидным артритом: частота гиповитаминоза, связь с активностью заболевания, композиционным составом тела и коморбидностью

581 Natalia V. Toroptsova, Olga V. Dobrovol'skaya, Oksana A. Nikitinskaya, Elena Yu. Samarkina, Mariia V. Cherkasova, Aleksei Yu. Feklistov

Vitamin D status in women with rheumatoid arthritis: frequency of hypovitaminosis, associations with disease activity, body composition and comorbidity

А.Е. Каратеев, Л.И. Алексеева, Е.Ю. Погосева, В.Н. Амирджанова, Е.С. Филатова, В.А. Нестеренко, А.М. Лиля

Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диациреина при остеоартрите

587 Andrei E. Karateev, Liudmila I. Alekseeva, Elena Yu. Pogozheva, Vera N. Amirdzhanova, Ekaterina S. Filatova, Vadim A. Nesterenko, Aleksander M. Lila

Efficacy of combined use of glycosaminoglycan peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis: evaluation according to an observational multicenter clinical trial

К.Н. Сафарова, К.Д. Дорогойкина, Э.А. Федотов, А.П. Ребров

Растворимые рецепторы трансферрина и ферритиновый индекс в диагностике железодефицита у пациентов со спондилоартритами и анемией

594 Karina N. Safarova, Kseniia D. Dorogoykina, Eduard A. Fedotov, Andrey P. Rebrov

Soluble transferrin receptors and ferritin index in the diagnosis of iron deficiency in patients with spondyloarthritis and anemia

В.В. Цурко, М.А. Громова

Оценка эффективности терапии у больных остеоартритом мелких суставов кистей топическим препаратом Вольтарен® Эмульгель 2% (диклофенак диэтиламин 2%)

599 Vladimir V. Tsurko, Margarita A. Gromova

Evaluation of topical therapy of patients with osteoarthritis of small joints of the hands with Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%)

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Н.Л. Рябкова, И.М. Марусенко, В.А. Рябков
Сложности диагностики и лечения коморбидных инфекций на фоне ревматоидного артрита

Д.Г. Румянцева, М.М. Урумова, Ш.Ф. Эрдес
Новая коронавирусная инфекция COVID-19 как триггер развития симптомов анкилозирующего спондилита

ОБЗОРЫ

М.В. Путилина, Н.В. Теплова, А.М. Лиля, Н.В. Загородний
Локомоторный синдром: от парадигм до клинической реальности

Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, Н.В. Муравьева
Современные подходы к вакцинации больных с ревматическими заболеваниями

М.С. Елисеев, Т.С. Паневин, О.В. Желябина, Е.Л. Насонов
Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена

А.В. Гордеев, Е.А. Галушко, Н.М. Савушкина
Роль семейства ангиотензинов в патогенезе воспалительных заболеваний суставов

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

А.Г. Чучалин
Согласие. Современная трактовка: «Добровольное Информированное Согласие»

CASE REPORTS

605 Nadezhda L. Ryabkova, Irina M. Marusenko, Vadim A. Ryabkov
Difficulties in the diagnosis and treatment of comorbid infections with rheumatoid arthritis

609 Daria G. Rumiantceva, Margarita M. Urumova, Shandor F. Erdes
New coronavirus infection COVID-19 as a trigger for the development of symptoms of ankylosing spondylitis

REVIEWS

613 Marina V. Putilina, Natalia V. Teplova, Aleksander M. Lila, Nikolay V. Zagorodniy
Locomotive syndrome: from paradigms to clinical reality

622 Boris S. Belov, Galina M. Tarasova, Natalia V. Muravyeva
Modern approaches to immunization of patients of rheumatologic profile

628 Maksim S. Eliseev, Taras S. Panevin, Olga V. Zhelyabina, Evgeny L. Nasonov
Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism

635 Andrei V. Gordeev, Elena A. Galushko, Natalia M. Savushkina
The role of the angiotensins in the pathogenesis of inflammatory joint disease

HISTORY OF MEDICINE

640 Alexandr G. Chuchalin
Consent. Modern interpretation: "Voluntary Informed Consent"

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии

Е.А. Насонов✉

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19) явилась серьезным вызовом человечеству и уникальной возможностью составить представление о реальных достижениях современной биологии и медицины. В процессе развития пандемии вскрылось большое число новых фундаментальных и медицинских проблем, касающихся взаимоотношений вирусной инфекции и многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний, среди которых важную позицию занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ). В настоящее время установлено, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для ИВРЗ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека. Наиболее тяжелым последствием дисрегуляции иммунитета при COVID-19 и ИВРЗ является развитие так называемого синдрома цитокинового шторма, который при COVID-19 определяется как COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром, а при ИВРЗ – синдром активации макрофагов. Развитие COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома послужило основанием для репозиционирования (drug repurposing) и применения по незарегистрированным показаниям широкого спектра противовоспалительных препаратов, которые в течение последних 20 лет специально разрабатывались для лечения ИВРЗ. Существование общих иммунопатологических механизмов и подходов к фармакотерапии при COVID-19 и ИВРЗ определяет уникальное место ревматологии среди медицинских специальностей, вносящих вклад в борьбу с пандемией COVID-19. Представлены основные положения рекомендаций международных и Национальной ассоциации ревматологов и Ассоциации ревматологов России (АРР), касающиеся ведения пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания

Для цитирования: Насонов Е.А. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 537–550. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200799

EDITORIAL ARTICLE

2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology

Evgeny L. Nasonov✉

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic become a major challenge for humanity and a unique opportunity to get an idea of the real achievements of modern biology and medicine. In the course of the pandemic, a large number of new fundamental and medical issues have been revealed regarding the relationship between viral infection and many common chronic non-infectious diseases, among which immune-mediated rheumatic diseases (IMRD) occupy an important position. It is now well known that SARS-CoV-2 infection is accompanied by a wide range of extrapulmonary clinical and laboratory disorders, some of which are characteristic of IMRD and other autoimmune and autoinflammatory diseases in humans. The most severe consequence of alterations in regulation of the immunity in COVID-19 and IMRD is the so-called cytokine storm syndrome, which is defined as COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome in COVID-19, and as macrophage activation syndrome in IMRD. The COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome was used as a reason for drug repurposing and off-label use of a wide range of anti-inflammatory drugs, which have been specially developed for the treatment of IMRD over the past 20 years. Common immunopathological mechanisms and approaches to pharmacotherapy in COVID-19 and IMRD determined the unique place of rheumatology among medical specialties contributing to combat the COVID-19 pandemic. The article provides the basic provisions of the International and National Association of Rheumatologists and the Association of Rheumatologists of Russia (ARR) recommendations for management of patients with IMRD during the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, immune-mediated rheumatic diseases

For citation: Nasonov EL. 2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 537–550. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200799

В конце 2020 г. инфекция SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2), вызвавшая пандемию коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), поразила более 40 млн человек и привела к более чем 1,2 млн летальных исходов [1]. COVID-19 явился серьезным вызовом человечеству и уникальной возможностью составить представление о реальных достижениях современной биологии и медицины. Быстрая разработка и широкомасштабные программы вакцинации против SARS-CoV-2 позволяют надеяться на успех в борьбе с пандемией COVID-19 [2]. Однако в процессе развития пандемии вскрылось большое число новых фундаментальных и медицинских проблем,

касающихся взаимоотношений вирусной инфекции и многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний, среди которых одну из важных позиций занимают ревматические и мышечно-скелетные заболевания (РМСЗ) [3]. Напомним, что класс РМСЗ включает более 200 нозологических форм, развивающихся у взрослых и детей [4], в спектре которых центральное место занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ): ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты, псориатический артрит (ПсА), подагрический артрит и системные (аутоиммунные) заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Все РМСЗ, и особенно ИВРЗ, характеризуются прогресси-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

✉ Evgeny L. Nasonov. E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

рующей патологией суставов, мышц, костей и внутренних органов, приводят к инвалидности, снижению качества и уменьшению продолжительности жизни. В основе развития ИБРЗ лежат генетически детерминированные (моногенные или полигенные) дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, специфика которых определяется общепатологическими процессами, связанными с механизмами аутоиммунитета и/или аутовоспаления [5]. Следует напомнить, что под аутоиммунитетом подразумевают нарушение иммунологической толерантности, ведущее к развитию патологического (провоспалительного) иммунного ответа против аутоантигенов, ассоциирующегося в первую очередь с активацией приобретенного (Th1-, Th17- и В-клетки) типа иммунного ответа. При этом синтез аутоантител как ведущее проявление аутоиммунной патологии нередко предшествует клинической манифестации ИБРЗ. В свою очередь, аутовоспаление рассматривается как локальный или системный воспалительный процесс, патогенетическую основу которого составляет активация врожденного иммунитета, а «визитной карточкой» являются моногенные аутовоспалительные заболевания и синдромы.

При широко распространенных ИБРЗ в развернутой стадии наблюдается развитие как аутоиммунной, так и аутовоспалительной патологии, ассоциирующейся с полигенными механизмами предрасположенности.

Современная концепция патогенеза COVID-19, в основе которой лежат представления о своеобразной вирус-индуцированной дисрегуляции (асинхронизации) врожденного и приобретенного иммунитета, приводящей к гиперпродукции широко спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов и других медиаторов воспаления, представлена в серии обзоров [6–8]. Наиболее тяжелым последствием дисрегуляции иммунитета при COVID-19 [9, 10] и ИБРЗ является развитие так называемого синдрома цитокинового шторма [11], который при COVID-19 определяется как COVID-19-ассоциированный гипертрофический синдром [12], а при ИБРЗ – синдром активации макрофагов или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [13]. Развитие COVID-19-ассоциированного гипертрофического синдрома послужило основанием для репозиционирования (drug repurposing) [14] и применения по незарегистрированным показаниям [15] широкого спектра противовоспалительных препаратов, которые в течение последних 20 лет специально разрабатывались для лечения ИБРЗ [8, 10, 16–20] (табл. 1). Существование общих иммунопатологических механизмов и подходов к фармакотерапии при COVID-19 и ИБРЗ определяет уникальное место ревматологии среди медицинских специальностей, вносящих вклад в борьбу с пандемией COVID-19 [1].

В контексте «ревматологических» проблем COVID-19 следует обратить внимание на то, что у пациентов с ИБРЗ неконтролируемое воспаление, иммуносупрессивная терапия, коморбидная патология, генетические и другие факторы потенциально могут приводить к увеличению «чувствительности» к вирусным и бактериальным инфекциям, в том числе к SARS-CoV-2 [21]. Однако данные, касающиеся риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и исходов у пациентов с ИБРЗ, заболевшими COVID-19, противоречивы [22–28]. Предполагается, что в рамках ИБРЗ именно пациенты с СЗСТ составляют группу риска в отношении заболеваемости и тяжелого течения COVID-19, в то время как противовоспалительная терапия, применяемая при РА, спондилоартрите и

ПсА (за исключением глюкокортикоидов – ГК – в высоких дозах), не оказывает влияния или может способствовать более «мягкому» течению COVID-19 [29].

В настоящее время установлено, что инфекция SARS-CoV-2, как и другими вирусами, сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для ИБРЗ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека [30–33] (табл. 2). К ним относятся лихорадка, депрессивные и тревожные расстройства, синдром хронической усталости, артралгии, артрит, миалгии, миопатия, аутоиммунные цитопении, поражение периферической нервной системы, кожи, интерстициальное заболевание легких и многие другие. Хорошо известно, что хронический артрит может быть последствием инфекции вирусом гепатита С и несколькими эпидемическими альфавирусами (Chikungunya, Ross River, Barmah Forest, Sindbis, O'nyong-nyong, Mayaro), «самолимитирующийся» артрит – парвовирусом B19 и вирусом гепатита В [34], а артралгии и миалгии наблюдаются у 1/3 пациентов, страдающих гриппозной и коронавирусными (SARS-CoV и MERS-CoV) инфекциями [35, 36]. Предполагается, что у генетически предрасположенных индивидуумов (и в зависимости от гендерных и возрастных факторов) различные вирусные инфекции [37], включая SARS-CoV-2 [38], могут вызывать развитие аутоиммунной патологии за счет нарушения иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам) и «молекулярной мимикрии» белковых пептидных детерминант вируса и организма человека. Примечательно, что носительство мутаций ряда генов, участвующих в регуляции иммунного ответа, ассоциируется с тяжестью как COVID-19, так и ИБРЗ [39]. Обращает на себя внимание сходство спектра иммунных нарушений, характеризующихся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и инфильтрацией органов-мишеней «воспалительными» клетками, – альвеолярная мембрана при COVID-19 и синовиальная оболочка (при РА в качестве модели) [40]. Универсальный механизм мультиорганной патологии, ранее охарактеризованный при ИБРЗ, а в настоящее время и при COVID-19, определяющийся термином «тромбовоспаление» («иммунотромбоз») [41–43], составляет патогенетическую основу COVID-19-ассоциированной коагулопатии [44]. Как при COVID-19, так и при ИБРЗ патогенетические механизмы тромбовоспаления опосредуются комплексным синергическим взаимодействием провоспалительных цитокинов (и других медиаторов воспаления), компонентов системы комплемента (анафилотоксины), формирования NETs (neutrophil extracellular traps), индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит), тромбоцитов (тромбопатия) [8].

В спектре предполагаемых аутоиммунных биомаркеров (а возможно, и медиаторов) COVID-19-ассоциированной коагулопатии особое внимание привлечено к гиперпродукции антифосфолипидных антител (аАФЛ) – биомаркеру антифосфолипидного синдрома (АФЛС), клинически проявляющемуся рецидивирующими артериальными и/или венозными тромбозами и акушерской патологией [45]. При этом катастрофический вариант АФЛС, характеризующийся генерализованным микротромбозом сосудов внутренних органов, клинически напоминает COVID-19-ассоциированную коагулопатию [46]. Доказательства «протромбогенного» потенциала аАФЛ у пациентов с COVID-19 [47] позволяют обсуждать существование «аутоиммунного» АФЛС-подобного субтипа COVID-19-ассоциированной коагулопатии.

Наряду с аАФЛ при COVID-19 наблюдается гиперпродукция антиядерных аутоантител (антинуклеарные

Таблица 1. Противовоспалительные препараты, применяющиеся для лечения ИВРЗ и COVID-19
Table 1. Anti-inflammatory drugs used for the treatment of immune-mediated rheumatic diseases (IMRD) and COVID-19

Препарат	Молекулярные механизмы действия	Иммунные и противовирусные эффекты	Показания при ИВРЗ	Риск инфекции при ИВРЗ	Статус при COVID-19
<i>Химические синтезированные противовоспалительные препараты</i>					
ГК	↓факторы транскрипции NF-κB, AP-1, JAK-STAT; ↑экспрессия GILZ	↓синтез ИЛ-1α/β, 6, 17, ИФН-γ, ФНО-α, ГМ-КСФ; ↓противовирусный иммунный ответ	Все ИВРЗ	Умеренный (прием в дозе >10 мг в день в течение длительного времени)	Регистрация для лечения COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома
ГХ	Изменение внутриклеточного pH, интерференции с активностью лизосом и аутофагией, нарушением стабильности их биомембран, модуляции активности нескольких сигнальных путей и факторов транскрипции в клетках, участвующих в фагоцитозе	↓ДК и АПК, сигнальных путей TLR 7/9 cGAS (cyclic GMP-AMP synthase)-SING (stimulator of interferon genes); ↓синтез ИЛ-1, ФНО-α, ИФН-γ; ↓репликация SARS-CoV-2 и других вирусов	СКВ, РА	Нет	Данные противоречивы
Метотрексат	Ингибирование ДФР, участвующей в синтезе ДНК, РНК; ингибирование образования полиаминов, индуцирует высвобождение аденозина, блокирует JAK-2	Блокирует синтез провоспалительных цитокинов и активацию В-клеток	РА, другие ИВРЗ	Низкий	Клинические испытания не проводятся
Азатиоприн	Пуриновый аналог, ингибирующий синтез нуклеиновых кислот	Неспецифическая иммуносупрессия	СКВ, другие ИВРЗ	Низкий	Клинические испытания не проводятся
Лефлуномид	Ингибирование ДООД, участвующей в синтезе пиримидинов	Неспецифическая иммуносупрессия	РА	Низкий	Клинические испытания не проводятся
Циклоспорин А	Блокирование кальциневрина	↓активация Т-клеток и синтез цитокинов (ИЛ-2, 4); ↓репликация коронавирусов	РА, СКВ	Низкий	Клинические испытания не проводятся
Микофенолата мофетил	Ингибирование инозин-5-монофосфат дегидрогеназы	↓пролиферация Т- и В-клеток; ↓репликация MERS-CoV	СКВ, ССД	Низкий	Клинические испытания не проводятся
Апремиласт	Ингибирование PDE4	↓сигнализация Т-клеток; ↓синтез ИЛ-17A, 22, ФНО-α, ИФН-γ, ИФН-α	Псориаз, ПсА	Очень низкий	Клинические испытания не проводятся
Ингибиторы JAK	Ингибирование сигнализации JAK-зависимых цитокинов	↓эффекты ИЛ-2, 6, 10, ИФН-α, ИФН-γ, ГМ-КСФ и др.; ↓репликация SARS-CoV-2 (барицитиниб)	РА, АС, ПсА, псориаз	Низкий (увеличение риска герпетической инфекции)	Регистрация в комбинации с ремдесивиром
<i>Генно-инженерные биологические препараты</i>					
Ингибиторы ФНО-α	Связывание и нейтрализация ФНО-α	↓ФНО-зависимое воспаление (NF-κB, TRAF2): синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, ММП лейкоцитами, неоваскуляризация, ингибирование T _{reg}	РА, АС, ПсА, псориаз, ЮИА, БК, ЯК, увеит	Умеренный	Клинические испытания; у пациентов с ИВРЗ, получающих ингибиторы ФНО-α, наблюдается более легкое течение COVID-19

Таблица 1. Противовоспалительные препараты, применяющиеся для лечения ИВРЗ и COVID-19 (Окончание)
Table 1. Anti-inflammatory drugs used for the treatment of IMRD and COVID-19

Препарат	Молекулярные механизмы действия	Иммунные и антивирусные эффекты	Показания при ИВРЗ	Риск инфекции при ИВРЗ	Статус при COVID-19
Ингибиторы ИЛ-6	Блокирование ИЛ-6-рецепторов или нейтрализация ИЛ-6	↓ИЛ-6-зависимое воспаление (JAK-1): пролиферация, выживаемость Т-клеток, дифференцировка Th17-клеток, подавление T _{рег} выживаемость и синтез антител В-клетками, синтез острофазовых белков	РА, ГКА, СБЦ	Низкий (увеличение риска герпетической инфекции)	Эффективен по данным открытых исследований и мегатрайлов в комбинации с ГК при тяжелом COVID-19
Ингибиторы ГМ-КСФ	Блокирование рецепторов или нейтрализация ИЛ-6	Противовоспалительные эффекты: дифференцировка, пролиферация и провоспалительный фенотип, активация ДК	РА (клинические испытания III фазы)	Низкий	Эффективны по данным открытых исследований. Неэффективны по данным РКИ
Ингибиторы ИЛ-1	Нейтрализация эффектов ИЛ-1	ИЛ-1-зависимое воспаление (MyD88, IRAKs, TRAFs, NF-κB): активация лейкоцитов, фибробластов, Т-клеток, дифференцировка Th17-клеток, синтез ММП	Аутовоспалительные заболевания, РА, подагрический артрит	Низкий	Эффективны по данным открытых исследований. Неэффективны по данным РКИ
Ингибиторы оси ИЛ17/ИЛ-23	Нейтрализация цитокинов	Подавление Th17-типа иммунного ответа	Псориаз, АС, ПсА	Низкий	Клинические испытания не проводятся; лечение ингибиторами ИЛ17/23 не приводит к риску инфицирования и тяжелого течения COVID-19
Ингибиторы комплемента	Нейтрализация анафилотоксинов (C3A/C5A)	Подавление комплементзависимого воспаления	Атипичный ГУС. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Миастения. Оптический нейромиеелит	Умеренный	Эффективны по данным открытых исследований. Проводятся РКИ

Примечание. ДК – дендритная клетка, АПК – антигенпрезентирующая клетка, ДФР – дегидрофолатредуктаза, ДОД – дигидрооротатдегидрогеназа, ССД – системная склеродермия, PDE4 – phosphodiesterase type 4, АС – анкилозирующий спондилит, ПсА – псориазический артрит, МК – миеоидные клетки, ММП – матриксные металлопротеиназы, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, T_{рег} – Т-регуляторные клетки, ГКА – гигантоклеточный артериит, СБЦ – синдром высвобождения цитокинов, ГУС – гемолитико-уремический синдром.

факторы – АНФ), характерных для ИВРЗ, и чрезвычайно широкого спектра ранее недостаточно охарактеризованных в отношении эпитопной специфичности и функциональной активности органонеспецифических аутоантител, анализ которых составляет основу нового направления исследований аутоиммунной патологии, определяемого как «аутоантигеномика» (autoantigenomics) [48]. С использованием технологий REAP (Rapid Extracellular Antigen Profiling), аутоантительных мультиплексных платформ, масс-спектрометрии и других в сыворотках пациентов с тяжелым COVID-19 выявлен широкий спектр аутоантител к цитокинам, хемокинам, компонентам комплемента и мем-

бранным белкам. Полагают, что эти аутоантитела, подавляя иммунорецепторную сигнализацию и изменяя композицию иммунных клеток, обладают способностью нарушать функцию иммунной системы и контроль вирусной инфекции при COVID-19 [8]. В целом гиперпродукция аутоантител ассоциируется с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 и коррелирует с выраженным увеличением синтеза антител к SARS-CoV-2 (анти-SARS-CoV-2).

Общий механизм иммунопатогенеза COVID-19 и ИВРЗ, в первую очередь системной красной волчанки (СКВ), связан с нарушениями регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа 1. При этом развитие тяжелой COVID-19-пневмонии

Таблица 2. Клинические и лабораторные проявления аутоиммунной патологии при COVID-19 [31–33]
Table 2. Clinical and laboratory manifestations of autoimmune pathology in COVID-19 [31–33]

Клинические проявления, наблюдаемые при ИВРЗ и COVID-19	Иммуновоспалительные заболевания, связанные с инфекцией SARS-CoV-2	Аутоантитела, выявляемые при ИВРЗ и COVID-19	
		Тип	Значение
Лихорадка	Синдром Гийена–Барре	АНФ	СКВ (диагноз); другие СЗСТ
Артралгия	Синдром Миллера–Фишера	Анти-dsДНК	СКВ (диагноз)
Миалгия	АФЛС	Анти-Ro52, анти-Ro60	СКВ, синдром Шегрена (поражение легких)
Усталость	Иммунная тромбоцитопения	Анти-MDA5	Амиопатический дерматомиозит (диагноз)
Поражения кожи:	СКВ	аАФЛ: аКЛ, анти-β2-ГП1 2 вниз, ВА, анти-протромбин, анти-анексин 5, анти-фосфатидилсерин, анти-протромбин, анти-гепарин PF4	АФЛС (диагноз)
• обморожение (Chilblains)	Полимиозит/дерматомиозит	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (пАНЦА, цАНЦИ)	Системные некротизирующие васкулиты
• периорбитальная эритема	Болезнь Kawasaki	Анти-C1q	Волчаночный нефрит
• акральная/макулопупулярная и уртикарная сыпь	Аутоиммунная гемолитическая анемия	Антитела к эритроцитам	Аутоиммунная гемолитическая анемия
• буллезный геморрагический васкулит	Оптический нейромиеелит	Антитела к тромбоцитам	Иммунная тромбоцитопения
• некроз кожи нижних конечностей	NMDA-рецепторный энцефалит	Антитела к цитруллинированным белкам	РА (диагноз)
• уртикарный васкулит	Миастения гравис	Ревматоидный фактор	РА (диагноз). Часто выявляется на фоне инфекций
• пурпура Шамбера	Сахарный диабет 1-го типа	Антитела к GD1	Синдром Гийена–Барре (аксональная форма)
• ретиформная пурпура	Васкулит крупных сосудов	Антитела к ИФН-α	СКВ (связь с инфекцией); COVID-19 (связь с тяжестью заболевания)
• ливедо	Псориаз		
• пальпируемая пурпура	Болезнь Грейвса		
• макулопупулярная экзантема	Саркоидоз		
• акральная ишемия	Воспалительный артрит		
• петехиальная кожная сыпь	РА		
ИЗЛ			

Примечание: Анти-dsДНК – антитела к ds ДНК, анти-Ro52 – антитела к Ro-52 (Robert), анти-Ro60 – антитела к Ro-60, MDA5 – melanoma differentiation-associated gene 5, NMDA – N-метил-D-аспартат, ВА – волчаночный антикоагулянт, анти-β2-ГП1 – β2-гликопротеин 1, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, анти-C1q – антитела к C1q-фактору комплемента, GD1 – ганглиозиды GD1a и GD1b.

у одних пациентов ассоциируется с мутациями генов *TLR3* (Toll-like receptor 3) и *IRF7* (interferon regulatory factor 7) с «потерей функции» (loss-of-function) [49], приводящими к ослаблению синтеза ИФН типа 1, а у других – с аутоиммунными нарушениями, проявляющимися синтезом нейтрализующих антител к ИФН-α [50], или аутоантител, против ИФН-синтезирующих клеток [51]. Другой механизм, сближающий COVID-19 и СКВ, заключается в патологической активации В-клеточного иммунного ответа по экстрафолли-

кулярному пути, следствием которой при СКВ может быть гиперпродукция «патогенных» антиядерных антител [52], а при COVID-19 – органонеспецифических аутоантител и анти-SARS-CoV-2, коррелирующих с неблагоприятным прогнозом [53].

В настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о развитии у ряда пациентов, перенесших COVID-19, широкого спектра длительно сохраняющихся клинических симптомов, инструментальных, лабора-

торных и иммунологических нарушений, для характеристики которых используются различные дефиниции, включая «длительный» (long) или «долговременный» (long haulers) COVID-19, постковидный-19-синдром (post-COVID-19 syndrome) и др. [54, 55]. При этом выделяют 2 формы патологии, одна из которых проявляется персистенцией (4–12 нед) симптомов COVID-19, а другая (собственно «длительный» COVID-19) развивается через 12 нед и более после острой инфекции SARS-CoV-2 в отсутствие SARS-CoV-2 по данным молекулярного тестирования, но с выраженной гиперпродукцией анти-SARS-CoV-2 [56]. При этом у пациентов с «длительным» COVID-19 выявляются аутоантитела, характерные для ИБПЗ [57], что позволяет обсуждать роль аутоиммунных механизмов в патогенезе этого осложнения инфекции SARS-CoV-2. Следует также напомнить, что «позитивность» по АНФ рассматривается в качестве основного лабораторного критерия СКВ как аутоиммунного заболевания [58]. Поэтому развитие клинических симптомов (лихорадка, усталость, депрессия, выпадение волос, головные боли, когнитивные нарушения, миалгии, артралгии и др.), с одной стороны, наблюдаемых при «длительном» COVID-19, а с другой стороны, входящих в критерии СКВ в сочетании с обнаружением АНФ, может привести к гипердиагностике СКВ, а следовательно, неоправданному назначению противовоспалительной терапии.

Как уже отмечалось, развитие COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома послужило основанием для репозиционирования противовоспалительных препаратов, применяющихся для лечения ИБПЗ. Наряду с ГК аминокислотными препаратами и колхицином к ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – моноклональные антитела (мАТ) и рекомбинантные белки, блокирующие эффекты провоспалительных цитокинов, белков системы комплемента, активацию Т- и В-клеток, а также таргетные синтетические препараты, модулирующие внутриклеточную сигнализацию цитокинов – JAK (Janus kinase), BTK (Bruton tyrosine kinase), фосфодиэстеразы 4 и др. [8, 10, 15].

В начале пандемии COVID-19 привлекли внимание 4-аминоинолиновые препараты, хлорохин и гидроксихлорохин (ГХ), которые благодаря противовоспалительным, иммуномодулирующим и противовирусным эффектам в течение многих лет с успехом применяются для лечения широкого круга ИБПЗ [59]. Хотя метаанализы материалов рандомизированных клинических исследований (РКИ) не подтвердили эффективность ГХ у пациентов с тяжелым COVID-19, продолжают обсуждаться перспективы профилактического применения ГХ у пациентов с легким/умеренным COVID-19 для снижения риска госпитализации и даже летальности [60]. Учитывая благоприятные плеiotропные эффекты ГХ (анти тромботический, гипогликемический, гиполипидемический), можно предположить, что его применение может быть целесообразно у пациентов с COVID-19, имеющих клинико-лабораторные проявления коагулопатии в сочетании с аутоиммунными нарушениями (гиперпродукция аАФЛ) и коморбидной патологией (атеросклеротическое поражение сосудов, метаболический синдром и др.), а также при «длительном» COVID-19.

В настоящее время ГК фактически являются первыми препаратами, официально рекомендованными для лечения тяжелого/критического COVID-19 [61], хотя в начале пандемии Всемирная организация здравоохранения не поддерживала применение ГК из-за противоречивости результатов (увеличение летальности), касающихся их применения при других вирусных инфекциях и сепсисе [62]. Материалы широкомасштабного (mega-trial) исследования RECOVERY

(Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) свидетельствуют о достоверном снижении частоты летальных исходов на фоне лечения дексаметазоном, но только у пациентов с тяжелым COVID-19 [63]. В ревматологии накоплен огромный опыт применения ГК, в том числе и для лечения критических жизнеугрожающих осложнений ИБПЗ [64]. Это определяется их мощными геномными и негеномными клеточно-специфическими механизмами действия, проявляющимися чрезвычайно широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов [65]. ГК, ингибируя факторы транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), AP-1 (activating protein-1), JAK-STAT (Janus kinases-signal transducer and activator of transcription proteins), а также индуцируя экспрессию противовоспалительного белка GILZ (glucocorticoid-induced leucine zipper) и др., подавляют синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов [интерлейкинов (ИЛ)-1 α/β , 6, 17, ИФН- γ , фактора некроза опухоли α (ФНО- α), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ)], которые участвуют в развитии гипервоспаления как при COVID-19, так и при ИБПЗ. Согласно рекомендациям ГК следует применять коротким курсом (не более 10 дней) только у пациентов с тяжелым COVID-19-ассоциированным гипервоспалительным синдромом [66]. В то же время ряд практических аспектов терапии ГК при COVID-19 требует дальнейшего изучения, в первую очередь в отношении риска подавления противовирусного иммунитета и возможности развития нежелательных лекарственных реакций, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями, в первую очередь сахарным диабетом [67, 68]. Например, имеются данные, что длительная терапия ГК (более 10 мг/сут) является независимым фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИБПЗ, заболевших COVID-19 [21, 22, 27]. Более того, даже очень короткий курс ГК может приводить к увеличению риска нежелательных лекарственных реакций, включая желудочные кровотечения, сепсис и сердечную недостаточность [69]. С другой стороны, предполагается, что при наличии факторов риска развития легочного фиброза [70], а также с целью контроля депрессии, стрессорных расстройств и недостаточности надпочечников у пациентов с «длительным» COVID-19 [71, 72] может быть показана более длительная терапия ГК.

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе ИБПЗ и COVID-19, большое значение придается ИЛ-6, ингибция которого с использованием мАТ к рецепторам ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, отечественный препарат нетакимаб – «Биокад») или ИЛ-6 (олокизумаб – «Р-Фарм») рассматривается как одно из перспективных направлений фармакотерапии COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома [73, 74], хотя результаты РКИ (в отличие от открытых исследований) не выявили достоверного влияния терапии тоцилизумабом на частоту летальных исходов у пациентов с COVID-19 [75]. В то же время предварительный анализ материалов исследования REMAR-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonias) [76] и II фазы исследования RECOVERY [77] свидетельствует об эффективности тоцилизумаба (в снижении летальности) у пациентов с тяжелым COVID-19, получающих терапию ГК с недостаточным эффектом. Это соответствует данным экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что блокада не ИЛ-6, а ГК-зависимых цитокинов (ФНО- α и ИФН- γ) эффективно контролирует прогрессирование воспаления, индуцированного SARS-CoV-2 [78].

К другим терапевтическим мишеням противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии COVID-19 относится ИЛ-1 – один из основных медиаторов аутовоспаления при ИБРЗ [79, 80], для подавления активности которого применяются МАТ к ИЛ-1 β (канакинумаб) или рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ-1 (анакинра), блокирующий активность ИЛ-1 α/β . Однако, как в случае ингибиции ИЛ-6, несмотря на внушающие оптимизм результаты многочисленных открытых исследований, результаты РКИ CORIMUNO-ANA-1 [81] и CAN-COVID [82] не подтвердили эффективность анакинры и канакинумаба у пациентов с умеренной/тяжелой COVID-19-пневмонией. Совсем недавно было показано, что лечение анакинрой особенно эффективно (по сравнению с тоцилизумабом) у пациентов с COVID-19, имеющих клинико-лабораторные биомаркеры синдрома активации макрофагов [83]. Это соответствует полученным ранее данным о более высокой эффективности анакинры (по сравнению как с тоцилизумабом, так и канакинумабом) у пациентов с синдромом активации макрофагов, развивающимся на фоне системного ювенильного идиопатического артрита [13].

Несомненный интерес представляют материалы РКИ COLCORONE [84], посвященного изучению эффективности колхицина, механизм действия которого связан с подавлением синтеза ИЛ-1 и других воспалительных медиаторов за счет блокирования активации инфламмасом [85]. Установлено, что у пациентов с COVID-19 лечение колхицином приводит к снижению риска госпитализаций (на 25%), потребности в искусственной вентиляции легких (на 50%) и летальности (на 44%). Данные об эффективности колхицина при COVID-19 подтверждены в метаанализах открытых исследований и РКИ [86].

Интересное направление иммунофармакотерапии COVID-19 связано с применением ингибиторов JAK, в первую очередь барицитиниба, – таргетного противовоспалительного препарата, который продемонстрировал высокую эффективность при РА [87]. Напомним, что механизм действия барицитиниба связан с подавлением сигнализации JAK1/2-зависимых цитокинов (ИЛ-2, 6, 10, ИФН- α , ИФН- γ , ГМ-КСФ и др.), участвующих в развитии гипервоспаления при COVID-19. Кроме того, барицитиниб обладает способностью предотвращать инфицирование и репликацию SARS-CoV-2 в клетках альвеол [88]. Данные исследования АСТТ-1 свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированной терапии барицитинибом и ремдесивиром (нуклеотидный аналог с противовирусной активностью) по сравнению с монотерапией ремдесивиром в отношении сокращения времени выздоровления и летальных исходов [89]. Эти результаты послужили основанием для ускоренной регистрации барицитиниба в комбинации с ремдесивиром для лечения пациентов с COVID-19, нуждающихся в неинвазивной кислородной поддержке.

В настоящее время международные и Национальная ассоциации ревматологов [90–97], включая Ассоциацию ревматологов России (АРР) [98], разработали рекомендации по ведению пациентов с ИБРЗ в период пандемии COVID-19, которые включают следующие основные положения.

- Пациенты с ИБРЗ, в первую очередь с СЗСТ, составляют группу риска в отношении инфицирования SARS-CoV-2, развития COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома и летальности. Это может быть связано как с активностью иммуновоспалительного процесса, тяжестью необратимого повреждения внутренних

органов, так и с возрастом пациентов и характером коморбидной патологии.

- Инфицирование SARS-CoV-2 (как и другими вирусами) может вызывать обострение патологического процесса при ИБРЗ.

- Наличие кардиометаболической и легочной коморбидности при ИБРЗ в случае развития COVID-19 может способствовать более тяжелому течению COVID-19 и снижению эффективности терапии как основного заболевания, так и COVID-19.

- Противовоспалительная терапия, включающая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ГК, стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), ГИБП и таргетные БПВП, может оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19 (табл. 3).

- У пациентов с ИБРЗ при отсутствии достоверных признаков инфекции SARS-CoV-2 прерывание противовоспалительной терапии не рекомендуется.

- У пациентов с ИБРЗ, заболевших COVID-19, возможно применение НПВП, парацетамола в жаропонижающих дозах, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II; НПВП и парацетамол могут маскировать симптомы инфекции SARS-CoV-2 и других инфекционных осложнений, что затрудняет своевременную диагностику COVID-19.

- У пациентов, заболевших COVID-19, не рекомендуется прерывание лечения ГК, но следует по возможности максимально снизить дозу препарата; рекомендуется продолжить прием ГХ или назначить его при отсутствии противопоказаний.

- При обнаружении инфекции SARS-CoV-2 или при подозрении на наличие инфицирования следует временно прервать противовоспалительную терапию (за исключением ГК, ГХ и сульфасалазина) и обратиться за консультацией к ревматологу.

- У пациентов с ИБРЗ, заболевших COVID-19, не следует инициировать терапию БПВП, ГИБП и таргетными БПВП при отсутствии абсолютных показаний, связанных с риском развития urgentных осложнений или необратимого поражения внутренних органов.

- В разгар пандемии COVID-19 следует избегать обоснованных госпитализаций, хирургического лечения, внутрисуставных манипуляций и амбулаторных консультаций; госпитализация в стационар возможна только по urgentным показаниям, при этом пациенты должны обязательно представить лабораторные данные об отсутствии инфицирования SARS-CoV-2; следует максимально широко использовать виртуальные методы коммуникации с пациентами.

- В период пандемии COVID-19 пациентам с ИБРЗ целесообразно рекомендовать проведение вакцинации против гриппа и пневмонии; пациенты, которым планируется вакцинация, должны находиться в стадии ремиссии или низкой активности.

Что касается вакцинации против SARS-CoV-2, то в настоящее время в России зарегистрированы 3 вакцины: двухкомпонентная векторная «Спутник V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи») [100, 101], пептидная «ЭпиВакКорона» (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор») и целновиральная (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова»). Для оценки эффективности и безопасности вакцинации этими и другими вакцинами (в частности, на основе информативной РНК) больных ИБРЗ необходимы специальные исследования [102, 103]. Большое значение могут иметь материалы недавно созданного международного регистра EULAR COVAX database (https://www.eular.org/eular_covid19_database.cfm), целью которого является сбор данных об эффективности и переносимости вакцинации у пациентов с ИБРЗ. Учитывая предполагаемую роль «моле-

Таблица 3. Предварительные рекомендации по терапии и вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID-19 [87–93, 99]
Table 3. Preliminary recommendations for therapy and vaccination in patients with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic [87–93, 99]

Характеристика COVID-19					
Терапия	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие COVID-19	Выздоровление от COVID-19
Вакцинация					
Парацетамол	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить
НПВП	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить
ГК	Продолжить	Продолжить (попытаться снизить дозу)	Продолжить (попытаться снизить дозу ≤10 мг в день)	Продолжить	Продолжить
Стандартные БЛВП					
ГХ	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить
Метотрексат	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления
Сульфасалазин	Продолжить	Продолжить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления
Лефлуномид	Продолжить	В зависимости от клинической ситуации	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления
Препараты с предполагаемой иммуносупрессивной активностью					
Азатиоприн	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления
Циклоспорин	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления
Микофенолат мофетил	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления

Такролимус	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
<i>Цитотоксические препараты</i>							
Циклофосфамид, хлорамбуцил	Продолжить терапию при наличии абсолютных показаний	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)	*Проводить
<i>Таргетные БПВП</i>							
Ингибиторы JAK: то- фациитиниб, барицити- ниб, упадациitinиб	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Прервать лечение на 1 нед после проведения вакцинации
<i>ГИВП</i>							
Ингибиторы ИЛ-6	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
Ингибиторы ФНО-α	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
Ингибиторы ИЛ-12/23 или ИЛ-23	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
Ингибиторы ИЛ-1	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
Ингибиторы ИЛ-17	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Проводить
Абатацепт	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	*Прервать лечение на 1 нед до и 1 нед после вакцинации
Анти-В-клеточная терапия	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)	*Проводить не ранее чем через 4 нед после инфузии препарата; после вакцинации; проводить следующую инфузию не ранее чем через 4 нед после 2-й дозы вакцины

Таблица 3. Предварительные рекомендации по терапии и вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID-19 [87–93, 99] (Окончание)
Table 3. Preliminary recommendations for therapy and vaccination in patients with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic [87–93, 99]

Характеристика COVID-19						
Терапия	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2			Выздоровление от COVID-19		Вакцинация
	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Подозрительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие COVID-19	Выздоровление от COVID-19	
Белimumаб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Отменить	Продолжить	*Проводить
Другие препараты с различными механизмами действия						
Колхицин	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
Апремиласт	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
Аллопуринол	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
Антиостеопоротические препараты						
Деносумаб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Отменить	Продолжить	Проводить
Бисфосфонаты	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Витамин D	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Антифиброзные препараты						
Нинтеданиб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Нет данных	Продолжить	Проводить
Антиартрозные препараты (хондропротекторы)						
Дицерин, глюкозамин	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Сульфат, хондроитина сульфат, Пиаскледин, Алфлутоп	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить

* Низкий/умеренный уровень доказательности в отношении вакцинации против вируса SARS-CoV-2.

кулярной мимикрии» вирусных белков, в первую очередь S (spike) и клеточных белков организма человека, а также глобальное влияние инфекции SARS-CoV-2 на иммунную систему (например, активация Toll-like receptor 7 играет фундаментальную роль в развитии как иммунного ответа против SARS-CoV-2, так и в иммунопатогенезе СКВ) [104], нельзя исключить риск развития аутоиммунных нарушений, особенно при наличии генетической предрасположенности [105]. Кроме того, остается неясным, как долго сохраняются протективные уровни анти-SARS-CoV-2 после вакцинации или перенесенной инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ИБПЗ, получающих терапию ГИБП, в первую очередь мАТ к CD20 В-клеток (ритуксимаб), вызывающих деpleцию В-клеток и тем самым подавляющих гуморальный иммунный ответ.

Однако, как и при вакцинации против других инфекций, эффективность которой продемонстрирована в контролируемых исследованиях [106, 107], есть веские основания предполагать, что польза от иммунизации

против SARS-CoV-2 значительно превосходит риски, связанные с нежелательными последствиями вакцинации, поскольку вакцинация снижает риск тяжелого течения COVID-19.

Заключение

Изучение иммунопатологии COVID-19 привлекло более пристальное внимание, чем ранее, к проблемам вирус-индуцированного аутоиммунитета и аутовоспаления. Кооперация исследователей, разрабатывающих различные фундаментальные и прикладные направления биологии и медицины, несомненно, будет способствовать прогрессу в расшифровке механизмов патогенеза и совершенствования персонализированной терапии не только COVID-19, но и ИБПЗ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Список сокращений

аАФЛ – антифосфолипидные антитела
АНФ – антинуклеарный фактор
АФЛС – антифосфолипидный синдром
БПВП – базисные противовоспалительные препараты
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГК – глюкокортикоиды
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГХ – гидроксихлорохин
ИБПЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
ИЛ – интерлейкин

ИФН – интерферон
мАТ – моноклональные антитела
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ПсА – псориатический артрит
РА – ревматоидный артрит
РКИ – рандомизированные клинические исследования
РМСЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания
СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани
СКВ – системная красная волчанка
ФНО-α – фактор некроза опухоли α

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed: 02.11.2020.
- Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(2):73-82. DOI:10.1038/s41577-020-00480-0
- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-32 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-32 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-123-132
- Van der Heijde D, Daikh DI, Betteridge N, et al. Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):829-32. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212565
- McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med*. 2006;3:e297. DOI:10.1371/journal.pmed.0030297
- Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med*. 2021;27:28-33. DOI:10.1038/s41591-020-01202-8
- Zhou T, Su TT, Mudianto T, Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *J Exp Med*. 2020;217(10):e20200674. DOI:10.1084/jem.20200674
- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-5-30
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- McGonagle D, Raman AV, Bridgewood C. Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:145-57. DOI:10.1038/s41584-020-00571-1
- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-73. DOI:10.1056/NEJMr2026131
- Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6194-7. DOI:10.1172/JCI145301
- Carter SJ, Tattersall RS, Raman AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):5-17. DOI:10.1093/rheumatology/key006
- Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32-52. DOI:10.1038/s41584-019-0337-0
- Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102567. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102567
- 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):175-87. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые 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. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-8-16
19. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e428-36. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30120-X
 20. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;111:102468. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102468
 21. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):71-2. DOI:10.1038/s41584-020-00562-2
 22. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-66. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217871
 23. Liu M, Gao Y, Zhang Y, et al. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(3):e93-5. DOI:10.1016/j.jinf.2020.05.065
 24. Jethwa H, Sullivan A, Abraham S. COVID-19 and Immunomodulatory Therapy – Can We Use Data from Previous Viral Pandemics? *J Rheumatol*. 2020;47(12):1734-7. DOI:10.3899/jrheum.200527
 25. Peach E, Rutter M, Lanyon P, et al. Risk of death among people with rare autoimmune diseases compared to the general population in England during the 2020 COVID-19 pandemic. *Rheumatology*. 2021;60(4):1902-9. DOI:10.1093/rheumatology/keaa855
 26. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance; COVID-19 Global Rheumatology Alliance Consortium. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-219498
 27. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:384-91. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-218946
 28. Grainger R, Machado PM, Robinson PC. Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) in people with rheumatic disease: Epidemiology and outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(1):101657. DOI:10.1016/j.berh.2020.101657
 29. Isaacs JD, Burmester GR. Smart battles: immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):991-3. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-218019
 30. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):155-62. DOI:10.1097/BOR.0000000000000776
 31. Novelli L, Motta F, De Santis M, et al. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. *J Autoimmunity*. 2021;117:102592.
 32. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2020;4:65. DOI:10.1186/s41927-020-00165-0
 33. Ramani SL, Samet J, Franz CK, et al. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging. *Skeletal Radiol*. 2021. DOI:10.1007/s00256-021-03734-7
 34. Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med*. 2016;16:129-34. DOI:10.7861/clinmedicine.16-2-129
 35. Li S, Wang R, Zhang Y, et al. Symptom combinations associated with outcome and therapeutic effects in a cohort of cases with SARS. *Am J Chin Med*. 2006;34(6):937-47. DOI:10.1142/S0192415X06000417
 36. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2020;395(10229):1063-77. DOI:10.1016/S0140-6736(19)33221-0
 37. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8):762. DOI:10.3390/v11080762
 38. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev*. 2020;19(12):102695. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102695
 39. Karaderi T, Bareke H, Kunter I, et al. Host Genetics at the Intersection of Autoimmunity and COVID-19: A Potential Key for Heterogeneous COVID-19 Severity. *Front Immunol*. 2020;11:586111. DOI:10.3389/fimmu.2020.586111
 40. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):465-70. DOI:10.1038/s41584-020-0451-z
 41. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4-14 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):4-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000697
 42. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-67 [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-67 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-353-367
 43. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):581-9. DOI:10.1038/s41584-020-0474-5
 44. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020;25(5):471-8. DOI:10.1177/1358863X20932640
 45. Насонов Е.Л. (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004 [Nasonov EL (ed.). Antifosfolipidnyi sindrom. Moscow: Litterra, 2004 (in Russian)].
 46. El Hasbani G, Taher AT, Jawad A, Uthman I. COVID-19, Antiphospholipid Antibodies, and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Possible Association? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020. DOI:10.1177/1179544120978667
 47. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020;12(570):eabd3876. DOI:10.1126/scitranslmed.abd3876
 48. Moritz CP, Paul S, Stoevesandt O, et al. Autoantigenomics: Holistic characterization of autoantigen repertoires for a better understanding of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102450. DOI:10.1016/j.autrev.2019.102450
 49. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570. DOI:10.1126/science.abd4570
 50. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585. DOI:10.1126/science.abd4585
 51. Combes AJ, Courau T, Kuhn NF, et al. Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. *Nature*. 2021. DOI:10.1038/s41586-021-03234-7
 52. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, et al. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev*. 2019;288(1):136-48. DOI:10.1111/imr.12741
 53. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(12):1506-16. DOI:10.1038/s41590-020-00814-z
 54. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993-8. DOI:10.15585/mmwr.mm6930e1
 55. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.01.27.21250617
 56. NICE. Covid-19 rapid guideline: managing the long-term effects of covid-19. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/4-Planning-care>. Assessed:

57. Bhadelia N, Belkina AC, Olson A, et al. Distinct Autoimmune Antibody Signatures Between Hospitalized Acute COVID-19 Patients, SARS-CoV-2 Convalescent Individuals, and Unexposed Pre-Pandemic Controls. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.01.21.21249176
58. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-214819
59. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-66. DOI:10.1038/s41584-020-0372-x
60. Ladapo JA, McKinnon JE, McCullough PA, Risch H. Randomized controlled trials of early ambulatory hydroxychloroquine in the prevention of COVID-19 infection, hospitalization, and death: meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.09.30.20204693
61. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>. Accessed: 14.10.2020.
62. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30317-2
63. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. DOI:10.1056/NEJMoa2021436
64. Buttgeit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):239-46. DOI:10.1038/s41584-020-0370-z
65. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-47. DOI:10.1038/nri.2017.1
66. WHO updates guidance on corticosteroids in Covid-19 patients. 3 September 2020 (Last Updated September 3rd, 2020)
67. Matthay MA, Wick KD. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6218-21. DOI:10.1172/JCI1143331
68. Robinson PC, Morand E. Divergent effects of acute versus chronic glucocorticoids in COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(3):e168-70. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00005-9
69. Yao T-C, Huang Y-W, Chang S-M, et al. Association between oral corticosteroid bursts and severe adverse events: a nationwide population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):325-30. DOI:10.7326/M20-0432
70. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(4):e0111. DOI:10.1097/CCE.0000000000000111
71. Lamontagne SJ, Pizzagalli DA, Olmstead MC. Does inflammation link stress to poor COVID-19 outcome? *Stress Health*. 2020. DOI:10.1002/smi.3017
72. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1141-7. DOI:10.1007/s40618-020-01266-w
73. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110698
74. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102537
75. Khan F, Stewart I, Fabbri L, et al. A systematic review of Anakinra, Sarilumab, Siltuximab with meta-analysis of Tocilizumab for COVID-19. *MedRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.04.23.20076612
76. The REMAP-CAP Investigators; Gordon CA, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.01.07.21249390
77. RECOVERY Collaborative Group; Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.02.11.21249258
78. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*. 2021;184(1):149-68.e17. DOI:10.1016/j.cell.2020.11.025
79. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):19-27 [Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 4):19-27 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-19-27
80. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(10):612-32. DOI:10.1038/s41584-019-0277-8
81. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30556-7
82. Clinicaltrials.gov. Study of Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment for CRS in Participants With COVID-19-induced Pneumonia (CAN-COVID). *NCT04362813*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362813>. Accessed: 11.11.2020.
83. Karakike E, Dalekos GN, Koutsodimitropoulos I, et al. ESCAPE: An Open-Label Trial of Personalized Immunotherapy in Critically Ill COVID-19 Patients. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.01.20.21250182
84. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.01.26.21250494
85. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):183-90 [Alekbberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):183-90 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-183-190
86. Chiu L, Chow R, Chiu N, et al. Colchicine use in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2021. DOI:10.1101/2021.02.02.21250960
87. Насонов Е.Л., Лила А.М. Барicitиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):304-16 [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-304-316
88. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020;40(8):843-56. DOI:10.1002/phar.2438
89. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2031994
90. Landewé RB, Machado PM, Kroon F, et al. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):851-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217877
91. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2020;73(2):e1-e12. DOI:10.1002/art.41596
92. Schulze-Koops H, Krüger K, Hoyer BF, et al; Commission for Pharmacotherapy and the Board of Directors of the German Society for Rheumatology. Updated recommendations of the German Society for Rheumatology for the care of patients with inflammatory rheumatic diseases in times of SARS-CoV-2 – methodology, key messages and justifying information. *Rheumatology (Oxford)*. 2021. DOI:10.1093/rheumatology/keab072
93. Alunno A, Najm A, Mariette X, et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *Ann Rheum Dis*. 2021. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-219725
94. Price E, MacPhie E, Kay L, et al. Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shielding during the COVID-19 pandemic. *Clin Med (Lond)*. 2020. DOI:10.7861/clinmed.2020-0160

95. Beecker J, Papp KA, Dutz J, et al. Position statement for a pragmatic approach to immunotherapeutics in patients with inflammatory skin diseases during the coronavirus disease 2019 pandemic and beyond. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. DOI:10.1111/jdv.17075
96. Barlow-Pay F, Htut TW, Khezrian M, Myint PK. Systematic review of immunosuppressant guidelines in the COVID-19 pandemic. *Ther Adv Drug Saf*. 2021;12. DOI:10.1177/2042098620985687
97. Tam LS, Tanaka Y, Handa R, et al. Care for patients with rheumatic diseases during COVID-19 pandemic: A position statement from APLAR. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(6):717-22. DOI:10.1111/1756-185X.13863
98. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М., Мазуров В.И., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Режим доступа: <https://rheumatology.ru>. Ссылка активна на 08.07.2020 [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Koronavirusnaya bolezn' 2019 (COVID-19) i immunovospalitel'nye (autoimmunnye) revmaticheskie zabolevaniia. Proekt rekomendatsii Obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii "Assotsiatsiia revmatologov Rossii". Available at: <https://rheumatology.ru>. Accessed: 08.07.2020 (in Russian)].
99. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DA, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases – Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2021. DOI:10.1002/art.41734
100. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887-97. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31866-3
101. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671-81. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00234-8
102. Schulze-Koops H, Specker C, Skapenko A. Vaccination of patients with inflammatory rheumatic diseases against SARS-CoV-2: considerations before widespread availability of the vaccines. *RMD Open*. 2021;7(1):e001553. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001553
103. Calabrese L, Winthrop KL. Rheumatology and COVID-19 at 1 year: facing the unknowns. *Ann Rheum Dis*. 2021. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-219957
104. Dotan A, Muller S, Kanduc D, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021. DOI:10.1016/j.auyorev.2021.102792
105. Van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*. 2020;8. DOI:10.1001/jama.2020.13719
106. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:39-52. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215882
107. Белов Б.С. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):401-4 [Belov BS. Vaccination in rheumatic diseases: an ally or an enemy? *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):401-4 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-401-404

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.03.2021



OMNIDOCOR.RU

Влияние успешной психофармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра на выраженность хронической усталости у больных ревматоидным артритом

А.А. Абрамкин^{✉1}, Т.А. Лисицына¹, Д.Ю. Вельтишев^{2,3}, О.Ф. Серавина², О.Б. Ковалевская², С.И. Глухова¹, Е.Л. Насонов^{1,4}

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

²Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Уточнить влияние успешной психофармакотерапии (ПФТ) расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТАДС) на выраженность хронической усталости у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. Обследованы 128 пациентов с достоверным диагнозом РА. Для оценки выраженности усталости использовали шкалу FSS (Fatigue Severity Scale), клинически выраженной усталостью считалась при FSS≥4 баллов. РТАДС диагностированы психиатром в ходе полуструктурированного интервью по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра у 123 (96,1%) пациентов. Выраженность депрессии определяли по шкале депрессии Монтгомери–Асберг (MADRS), тревоги – по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A). ПФТ предложена всем пациентам с РТАДС, согласились на лечение – 52, отказался – 71. В зависимости от проводимой терапии выделены следующие терапевтические группы: 1-я – базисные противовоспалительные препараты – БПВП ($n=39$), 2-я – БПВП+ПФТ ($n=43$), 3-я – БПВП + генно-инженерные биологические препараты – ГИБП ($n=32$), 4-я: БПВП+ГИБП+ПФТ ($n=9$). Длительность терапии ГИБП варьировала от 1 года до 5 лет, длительность ПФТ – от 6 до 96 нед. Динамику РТАДС и исходы РА через 5 лет оценивали у 83 (67,5%) больных. Предикторы хронической усталости через 5 лет наблюдения определяли с помощью многофакторной логистической регрессии. **Результаты.** По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа с клинически значимой усталостью через 5 лет после включения в исследование независимо положительно ассоциировалась только исходная клинически значимая усталость (отношение шансов 13,57; 95% доверительный интервал 3,044–60,486; $p=0,01$) и отрицательно – успешное лечение РТАДС (отношение шансов 0,162; 95% доверительный интервал 0,032–0,809; $p=0,027$), $R^2=0,385$, $p<0,0001$.

Заключение. Учитывая существенное влияние факторов, связанных с психическим здоровьем, на выраженность усталости, а также значимое положительное влияние ПФТ РТАДС, всем больным РА с клинически значимой усталостью показана диагностика РТАДС и в случае их выявления – назначение ПФТ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, расстройства тревожно-депрессивного спектра, хроническая усталость, предикторы, антидепрессанты

Для цитирования: Абрамкин А.А., Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Влияние успешной психофармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра на выраженность хронической усталости у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 551–560. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200786

ORIGINAL ARTICLE

Influence of successful psychopharmacotherapy of anxiety-depressive spectrum disorders on the severity of chronic fatigue in patients with rheumatoid arthritis

Anton A. Abramkin^{✉1}, Tatiana A. Lisitsyna¹, Dmitrii Yu. Veltishchev^{2,3}, Olga F. Seravina², Oksana B. Kovalevskaya², Svetlana I. Glukhova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,4}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the influence of psychopharmacotherapy (PPT) of anxiety and depressive disorders on fatigue severity in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. 128 RA-patients were included. Severity of fatigue was measured with fatigue severity scale (FSS), clinically important fatigue was diagnosed in patients with FSS≥4. Anxiety and depressive disorders (ADD) were diagnosed by a licensed psychiatrist in 123 (96.1%) of RA-patients in accordance with ICD-10 in semi-structured interview. Severity of depression and anxiety was evaluated with Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). RA-patients with ADD were divided into the following treatment groups: 1 – cDMARDs ($n=39$), 2 – cDMARDs+PPT (sertraline or mianserine), $n=43$, 3 – cDMARDs+bDMARDs ($n=32$), 4 – cDMARDs+bDMARDs+PPT (sertraline or mianserine), $n=9$. Biologics treatment duration varied from 1 to 5 years, antidepressants – from

Информация об авторах / Information about the authors

✉Абрамкин Антон Анатольевич – врач-ревматолог ФГБНУ «НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(909)623-78-32; e-mail: 79096237832@ya.ru; ORCID: 0000-0002-1504-5645

✉Anton A. Abramkin. E-mail: 79096237832@ya.ru; ORCID: 0000-0002-1504-5645

Лисицына Татьяна Андреевна – вед. науч. сотр. лаб. сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-9437-406X

Tatiana A. Lisitsyna. ORCID: 0000-0001-9437-406X

6 to 96 weeks. 83 (67.5%) RA patients were assessed at five-years follow-up. Multinomial logistic regression analysis was conducted to determine factors associated with clinically important fatigue.

Results. Multinomial logistic regression analysis showed clinically important fatigue at baseline to be positively associated (OR 13.57; 95% CI 3.044–60.486; $p=0.01$) and remission of ADD – negatively associated (OR 0.162; 95% CI 0.032–0.809; $p=0.027$), with clinically important fatigue at 5 years follow-up ($R^2=0.385$, $p<0.0001$).

Conclusion. Due to significant relationship between mental health status, antidepressants treatment and clinically important fatigue in RA-patients, all patients reporting clinically important fatigue should be recommended mental health counselling by a licensed psychiatrist.

Keywords: rheumatoid arthritis, anxiety-depressive spectrum disorders, chronic fatigue, predictors, antidepressants

For citation: Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Glukhova SI, Nasonov EL. Influence of successful psychopharmacotherapy of anxiety-depressive spectrum disorders on the severity of chronic fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (5): 551–560. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200786

Введение

Усталость – одна из наиболее частых жалоб у пациентов с ревматическими заболеваниями и в частности – ревматоидным артритом (РА) [1]. По современным представлениям распространенность этого состояния в популяции больных РА достигает 80%, из которых до 60% приходится на выраженную усталость [2–6].

Между тем, усталость как симптом представляется понятием расплывчатым и эфемерным; она имеет множество определений, и ни одно из них не может считаться точным [7, 8]. Относительно конкретный вариант определения усталости представлен E. Ream и A. Richardson [8] и в переводе может звучать как «стойкое отрицательно окрашенное субъективное переживание, которое может быть представлено широким спектром ощущений, от ощущения потери сил до утомления и изнеможения, и которое существенным образом ограничивает способность реализации функциональных возможностей индивида».

Усталость усиливается после небольших физических или психических нагрузок, однако не проходит после отдыха или ночного сна. Это неспецифический и субъективный симптом, который трудно описать и еще труднее оценить и измерить количественно [7, 9]. Она оказывает существенное влияние на жизнь человека и рассматривается как один из значимых исходов РА и других ревматических заболеваний: оценка выраженности усталости с помощью различных опросников включена во множество клинических исследований и регистров РА [10].

Хотя перечень факторов, связанных с усталостью при РА, варьирует от исследования к исследованию, наиболее

значимая роль все же отводится влиянию психологических факторов, боли и депрессии [11–16]. Согласно результатам проспективного исследования С. Feldthusen и соавт. [17], с выраженностью усталости наиболее тесно ассоциированы выраженность боли (измеренная с помощью опросников и с помощью альгометра) и депрессии (измеренной по госпитальной шкале тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale for Depression – HADS-D); при этом значимым предиктором усталости у больных РА оказалась только выраженность депрессии по HADS-D. Доминирующее влияние на усталость факторов, связанных с психическим здоровьем, выявлено и в исследованиях D. Żołnierczyk-Zreda и соавт. [18], и С. Silva и соавт. [19]. В недавнем обзоре К. Druce и соавт. [20] и работе D. van Hoogmoed и соавт. [21] приводятся доказательства того, что усталость при РА связана не столько с выраженностью воспаления, сколько с наличием функциональных ограничений, выраженностью боли и наличием симптомов депрессии и тревоги. Эти выводы отчасти согласуются с результатами 8-летнего проспективного исследования, где показано, что усталость сохраняется у больных РА даже после достижения низкой активности заболевания и ремиссии, а наиболее значимым предиктором усталости становится выраженность боли [22]. В серии работ К. Druce и соавт. [5, 23, 24] симптомы усталости также сохранялись у пациентов, достигших ремиссии и низкой активности РА на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α , и связаны не с воспалительной активностью заболевания, а с худшими показателями функциональной недостаточ-

Вельтишев Дмитрий Юрьевич – рук. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», проф. каф. психиатрии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5210-2605

Серавина Ольга Феликсовна – науч. сотр. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». ORCID: 0000-0001-5839-4637

Ковалевская Оксана Борисовна – науч. сотр. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». ORCID: 0000-0001-6573-4337

Глухова Светлана Ивановна – ст. науч. сотр. лаб. медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4285-0869

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

Dmitrii Yu. Veltishchev. ORCID: 0000-0001-5210-2605

Olga F. Seravina. ORCID: 0000-0001-6573-4337

Oksana B. Kovalevskaya. ORCID: 0000-0001-5839-4637

Svetlana I. Glukhova. ORCID: 0000-0002-4285-0869

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

ности и качества жизни (включая худшее психическое здоровье по опроснику качества жизни The Short Form-36 – SF-36), более выраженной болью и депрессией в анамнезе. Нелишним будет упомянуть и тот факт, что «утрата энергии, ведущая к утомляемости и снижению активности», согласно классификации Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), является одним из основных критериев депрессивного эпизода и дистимии [25].

Таким образом, факторы, связанные с активностью РА, влияют на усталость в не очень большой степени, и в настоящий момент наиболее правдоподобными представляются выводы, приведенные в упомянутых работах. Эти данные согласуются и частично дополняются результатами двух крупных метаанализов S. Nikolaus и соавт., F. Matcham и соавт., посвященных изучению факторов, влияющих на выраженность усталости при РА, и выводами Р. Katz в недавнем и наиболее полном к настоящему времени обзоре литературы [1, 11, 12].

Если выраженность усталости значимо усугубляется сопутствующими депрессивными расстройствами, назначение антидепрессантов могло бы существенно повлиять на ее выраженность. Однако нам не удалось обнаружить работ, в которых оценивалось бы влияние антидепрессантов на выраженность усталости у больных РА.

Цель исследования – оценить динамику выраженности усталости у больных РА с коморбидными психическими расстройствами (ПР) на фоне стандартной терапии РА и психофармакотерапии (ПФТ) в рамках 5-летнего ретроспективно-проспективного исследования и определить факторы, ассоциирующиеся с выраженностью усталости через 5 лет.

Материалы и методы

В исследование включены 128 пациентов с достоверным, согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [26], диагнозом РА, последовательно обратившихся в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», из них 111 (86,7%) женщин и 17 (13,3%) мужчин, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями», регистрационный номер НИОКТР АААА-А19-119021190151-3, и одобрена этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Средний возраст больных на момент включения в исследование составил $47,4 \pm 11,3$ года, медиана длительности заболевания – 96 [48; 228] мес. Активность РА оценивали по индексу DAS28 [27]. При включении в исследование у большинства пациентов активность РА являлась умеренной ($n=56$, 43,7%) или высокой ($n=48$, 37,5%), среднее по группе значение DAS28 составило $5,27 \pm 1,78$ балла. Средняя выраженность максимальной боли по 10-балльной шкале Brief Pain Inventory (BPI) – умеренная ($5,4 \pm 2,4$ балла). Для оценки выраженности усталости использовали шкалу Fatigue Severity Scale (FSS), клинически выраженной усталостью считалась при $FSS \geq 4$ баллов [7]. Выраженность хронической усталости по шкале FSS при включении в исследование умеренная – 5,4 [4,0; 6,0]. Индекс функциональной недостаточности (HAQ) в среднем составил $1,42 \pm 0,78$ [28]. Качество жизни по шкале EQ-5D низкое, медиана значений EQ-5D составила 0,52 [0,08; 0,66] балла. Серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ) 96 (75%) больных, 68 (53,1%) – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Медиана скорости оседания эритроцитов (СОЭ)

Таблица 1. Общая характеристика больных РА при включении в исследование ($n = 128$)

Table 1. General characteristics of patients with rheumatoid arthritis (RA) at the enrolment in the study ($n = 128$)

Показатели	Значение
Возраст, лет ($M \pm SD$)	$47,4 \pm 11,3$
Пол (мужчины/женщины), n (%)	17 (13,3)/111 (86,8)
Длительность РА (Me [25; 75-й перцентиль]), мес	96 [48; 228]
ЧПС ($M \pm SD$)	$8,4 \pm 6,3$
ЧБС ($M \pm SD$)	$12,4 \pm 7,0$
Максимальная выраженность боли по BPI (BPI max), балл ($M \pm SD$)	$5,4 \pm 2,39$
Индекс DAS28 ($M \pm SD$)	$5,27 \pm 1,78$
Степень активности РА по индексу DAS28, n (%):	
• низкая	24 (18,75)
• умеренная	56 (43,75)
• высокая	48 (37,5)
Рентгенологическая стадия РА, n (%):	
I	4 (3,1)
II	45 (35,2)
III	42 (32,8)
IV	37 (28,9)
Функциональный класс РА, n (%)	
I	38 (29,7)
II	62 (48,4)
III	27 (21,1)
IV	1 (0,8)
Число больных с внесуставными проявлениями РА, n (%)	57 (44,5)
Число больных с внесуставными проявлениями РА в анамнезе, n (%)	66 (51,6)
Индекс HAQ ($M \pm SD$)	$1,42 \pm 0,78$
Индекс EQ-5D (Me [25; 75-й перцентиль]), балл	0,52 [0,08; 0,66]
ВАШ ООСЗ пациент, ($M \pm SD$) мм	$52,9 \pm 22,0$
Выраженность усталости по FSS (Me [25; 75-й перцентиль]), балл	5,4 [4,0; 6,0]
АЦЦП позитивный, n (%)	68 (53,1)
РФ позитивный, n (%)	96 (75,0)
РФ (Me [25; 75-й перцентиль]), МЕ/мл	58,2 [9,5; 232,0]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч (Me [25; 75-й перцентиль])	25 [12; 36,5]
вЧСРБ (Me [25; 75-й перцентиль]), мг/л	14,5 [5,7; 30,1]

Примечание. Значения представлены как $M \pm SD$ или Me [25; 75% квантили].

Таблица 2. Частота и структура ПР при включении в исследование**Table 2. Frequency and structure of mental disorders at the enrolment in the study**

Психиатрический диагноз по МКБ-10, n (%)		
	Нет	5 (3,9)
	Дистимия	40 (31,25)
	Рекуррентная депрессия	40 (31,25)
	Расстройство адаптации	20 (15,6)
	Единичный депрессивный эпизод	12 (9,4)
	ГТР	10 (7,8)
	Шизотипическое расстройство	13 (10,2)
	БАР	1 (0,8)
	КН	88 (68,7)
Психиатрический диагноз по DSM-5, n (%)	Малая депрессия	52 (42,3)
	Большая депрессия	41 (33,3)
	Тревожное расстройство	30 (24,4)

по Вестергрену: 25,0 [12; 36,5] мм/ч, уровня С-реактивного белка – СРБ (высокочувствительного СРБ – вЧСРБ), измеренного высокочувствительным иммунофелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN-100 фирмы Dade Behring (Германия): 14,4 [5,7; 30,1] мг/л (табл. 1).

На момент включения в исследование 108 (84,4%) больных получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП), преимущественно метотрексат (67 – 52,3%) и лефлуномид (29 – 22,7%), а также сульфасалазин (9 – 7,0%), метотрексат + лефлуномид (3 – 2,3%); длительность приема БПВП до включения в исследование не превышала 3 мес. Пациенты принимали БПВП не менее 60% от всего

периода наблюдения. Глюкокортикоиды (ГК) внутрь принимали 89 (69,4%) больных, медиана дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 5 [0; 10] мг/сут, длительности приема – 8,5 [0; 60] мес, суммарной дозы – 1,75 [0; 12,8] г. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) назначены/продолжены 41 (32%) пациенту, длительность терапии ГИБП варьировала от 1 года до 5 лет и до включения в исследование не превышала 3 мес. Длительность промежутка между курсами лечения ГИБП не превышала 6 мес.

Оценка эффективности терапии осуществлялась на основании анализа динамики клинической симптоматики РА по критериям EULAR [29], достижение ремиссии – по значениям DAS28 в финале исследования [30].

Все пациенты обследованы психологом и психиатром на момент включения в исследование, а затем повторно через 5 лет. В случае выявления ПР и назначения ПФТ пациенты осматривались еженедельно в первый месяц терапии, а при необходимости более длительного приема препаратов – ежемесячно. Длительность ПФТ – индивидуальная, зависела от варианта и тяжести ПР и колебалась от 6 до 96 нед.

Диагностика и оценка динамики ПР на фоне лечения проводилась при помощи скрининговых и диагностических шкал – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [31], шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A) [32], шкалы депрессии Монгмери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – MADRS) [33] и проективных тестов (проективная патопсихологическая методика «Пиктограммы») [34, 35] в соответствии с классификационными критериями МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью [25]. Для диагностики и определения выраженности когнитивных нарушений (КН) использовали стандартные клинико-психологические методики, направленные на оценку механической и ассоциативной памяти, концентрации внимания и логического мышления [36–38].

На момент включения в исследование РТДС выявлены у 123 (96,1%) пациентов, умеренные и выраженные КН – у 88 (68,8%), шизотипическое расстройство – у 13 (10,2%). Структура РТДС в соответствии с МКБ-10 выглядела следующим образом: у 40 (31,25%) диагностирована дистимия, у 40 (31,25%) – рекуррентное депрессивное расстройство, у 20 (15,6%) – расстройство адаптации с тревожными

Таблица 3. Выраженность усталости и доля больных с клинически значимой усталостью по шкале FSS у больных РА исходно и через 5 лет наблюдения в зависимости от терапии**Table 3. The severity of fatigue and the proportion of patients with clinically significant fatigue according to the FSS scale in patients with RA at baseline and after 5 years of follow-up depending on therapy**

Группы терапии	Выраженность усталости по шкале FSS, балл		FSS≥4, n (%)		p при сравнении с исходным значением	
	исходно (n=128)	через 5 лет (n=52)	исходно (n=128)	через 5 лет (n=52)	FSS, балл	FSS≥4
Все группы	5,16±1,43	4,24±1,47	102 (79,7)	29 (55,8)	<0,001	0,001
1-я группа (БПВП; n=39)	4,90±1,36	4,42±1,3	31 (79,5)	10 (62,5)	н/д	н/д
2-я группа (БПВП с ПФТ; n=43)	5,28±1,35	3,43±1,55	38 (88,4)	4 (36,4)	0,018	<0,001
3-я группа (БПВП с ГИБП; n=32)	5,18±1,58	4,29±1,44	24 (75,0)	10 (55,6)	0,046	н/д
4-я группа (БПВП, ГИБП с ПФТ; n=9)	6,57±0,73	4,95±1,52	9 (100)	5 (71,4)	0,04	0,029
p при сравнении между группами	p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ =0,008; p ₃₋₄ =0,015	н/д	н/д	н/д	–	–

Примечание. Значения представлены как $M \pm SD$ или количество (доля в процентах); $p_{1-4} < 0,001$ и т.п. – достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом χ^2 ; н/д – различия недостоверны.

Таблица 4. Разность средних значений по шкале FSS в зависимости от терапии за 5 лет наблюдения
Table 4. The difference of mean values by FSS scale depending on the therapy over 5 years of follow-up

Все группы	1-я группа (БПВП; n=39)	2-я группа (БПВП с ПФТ; n=43)	3-я группа (БПВП с ГИБП; n=32)	4-я группа (БПВП, ГИБП с ПФТ; n=9)	p при сравнении между группами (U-критерий Манна-Уитни)
Разность средних значений по шкале FSS	-0,0 [-0,7; 0,5]	-1,35 [-1,9; 0,0]	-1,0 [-2,0; -0,4]	-1,45 [-4; -0,7]	$p_{1-2}=0,016$ $p_{1-3}=0,026$ $p_{1-4}=0,011$

Примечание. Значения представлены как *Me* [25; 75% квартили]; $p_{1-2}=0,004$ и т.п. – достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом χ^2 .

симптомами, у 12 (9,4%) – единичный депрессивный эпизод, у 10 (7,8%) – генерализованное тревожное расстройство (ГТР), у 1 (0,8%) – биполярное аффективное расстройство (БАР). По классификации ПР DSM-5 [39] у 41 больного (33,3%) ПР относились к группе больных депрессивных расстройств (депрессивный эпизод умеренный и выраженный), у 52 (42,3%) – к малым депрессивным расстройствам (легкий депрессивный эпизод, дистимия), у 30 (24,4%) – к тревожным (ГТР, расстройство адаптации с тревожными симптомами). Психической патологии не выявлено лишь у 5 (3,9%) больных (табл. 2).

В зависимости от варианта и структуры ПР пациентам предложена ПФТ преимущественно антидепрессантами (сертралин, агомелатин, миансерин, amitриптилин). В ряде случаев применялись нейролептики (сульпирид, флуентиксол, кветиапин) и эпизодически – анксиолитики (гидроксизин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин). Из 123 пациентов 52 согласились на ПФТ, 71 не получил психотропные препараты в связи с отказом больных от этого лечения или отсутствием возможности динамического наблюдения у психиатра. С учетом различных схем терапии пациенты с ПР распределены на 4 группы. Первая группа: БПВП (n=39), 2-я: БПВП+ПФТ (n=43), 3-я: БПВП+ГИБП (n=32), 4-я: БПВП+ГИБП+ПФТ (n=9).

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 12.5 и SPSS 23. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, и SD – стандартное отклонение среднего по группе, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (*Me* [25; 75-й процентиль]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу указанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи аналогичных непараметрических методов с использованием критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи кри-

терия χ^2 (для таблиц сопряженности – в точном решении Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием параметрического коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Прогноз значений переменной «интереса» проводили при помощи метода многофакторной логистической регрессии. Клиническую информативность факторов риска определяли по уровню отношения шансов (ОШ) [40].

Результаты

Исходно клинически значимую усталость (FSS ≥ 4 балла) испытывали большинство (79,7%) больных во всех группах, но выраженность хронической усталости статистически значимо больше в 4-й группе при сравнении с остальными (табл. 3). Через 5 лет выраженность усталости оценена у 52 больных – у 16 из 1-й группы, 11 – из 2-й, 18 – из 3-й и 7 – из 4-й. В целом отмечено статистически значимое снижение выраженности усталости и доли больных (55,8%) с клинически значимой усталостью на фоне терапии, группы в динамике значимо не различались между собой ни по средней выраженности усталости, ни по числу больных с клинически значимой усталостью. Между тем, во всех группах, кроме 1-й, наблюдалось значимое снижение выраженности усталости по сравнению с исходными значениями, и во 2 и 4-й группах также отмечено значимое снижение доли больных с клинически значимой усталостью.

Для уточнения и сравнения динамики выраженности усталости между группами мы рассчитали и сравнили разность баллов по шкале FSS для каждой терапевтической группы (табл. 4). Согласно полученным данным, во 2–4-й группах выраженность усталости за 5 лет значимо снизилась по сравнению с 1-й группой, в которой динамики выраженности усталости не отмечалось.

Для того чтобы уточнить степень связи усталости с основными клинико-лабораторными проявлениями воспалительной активности РА, а также с РТДС, пациенты исходно разделены на 2 группы – с клинически значимой усталостью (≥ 4 балла по шкале FSS) и без клинически значимой усталости (< 4 баллов по шкале FSS); табл. 5.

Больные с клинически значимой усталостью (FSS ≥ 4) имели большее число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС), выраженность максимальной боли, более высокую активность РА по индексам DAS28 и SDAI, более высокие значения по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) общей оценки состояния здоровья (ООСЗ).

Связи между сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и клинически значимой усталостью не выявлено. Для больных с клинически значимой усталостью более характерны большое депрессивное расстройство (37,3% против 11,5%, ОШ 1,26, 95% доверительный интервал – ДИ 0,35–4,47, $p=0,008$), в том числе рекуррентное депрессивное расстройство (36,3% против 11,5%, ОШ 1,25, 95% ДИ 0,35–4,45, $p=0,01$), в то время как тревожные расстройства, преимущественно расстройства адаптации, в 4 раза чаще встречались у больных с минимальной усталостью (53,9% против 15,7%, ОШ 3,81, 95% ДИ 1,49–9,73, $p < 0,001$). Встречаемость КН и шизотипического расстройства не ассоциировалась с клинически значимой усталостью (табл. 6).

Для определения факторов, ассоциирующихся с клинически значимой усталостью к 5-му году наблюдения, проведен логистический регрессионный анализ (табл. 7). Согласно результатам однофакторного логистического анализа с клинически значимой усталостью ассоциировались женский пол, возраст, длительность РА, серопозитивность

Таблица 5. Исходная сравнительная характеристика больных РА в зависимости от наличия клинически значимой усталости**Table 5. Baseline comparative characteristics of patients with RA depending on the presence of clinically significant fatigue**

Показатель	Клинически значимая усталость есть (FSS≥4 балла; n=102)	Клинически значимой усталости нет (FSS<4 баллов; n=26)	Значение <i>p</i>
Возраст, лет	47,4±11,9	43,9±10,8	н/д
Пол (м/ж), <i>n</i> (%)	12 (11,8)/90 (88,2)	5 (19,2)/21 (80,8)	н/д
Длительность РА, мес	108 [56; 240]	48 [24; 216]	н/д
ЧПС	8,76±6,8	4,58±4,7	0,013
ЧБС	13±6,95	7,3±5,75	0,001
ВРІ max, балл	5,6±2,44	4,5±2,61	0,045
ВАШ ООСЗ пациент, мм	55,3±22,8	43,7±20,1	0,044
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	24 [11,5; 37]	26 [14; 33]	н/д
вчСРБ, мг/л	14,4 [5,8; 37,4]	14,5 [3,3; 34,2]	н/д
Индекс DAS28, балл	5,33±1,81	4,51±1,8	0,041
Индекс SDAI, балл	35±16,4	22,5±12,6	0,002
Индекс HAQ, балл	1,44±0,84	1,19±0,81	н/д
Индекс EQ-5D	0,52 [0,02; 0,66]	0,63 [0,3; 0,69]	н/д
Число больных с внесуставными проявлениями РА в анамнезе, <i>n</i> (%)	52 (51)	14 (53,8)	н/д
Число больных с внесуставными проявлениями РА при включении в исследование, <i>n</i> (%)	44 (43,1)	13 (50)	н/д
АЦЦП положителен, <i>n</i> (%)	53 (70,7)	15 (79)	н/д
РФ положителен, <i>n</i> (%)	79 (77,5)	17 (65,4)	н/д
РФ, МЕ/мл	87,8 [19,5; 321]	27,7 [9,5; 108,5]	н/д
ИБС, <i>n</i> (%)	24 (23,5)	5 (19,2)	н/д
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	6 (5,9)	2 (7,7)	н/д
ИМТ	24,2 [21,8; 27,2]	24,9 [20,5; 27,8]	н/д
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	5 (4,9)	1 (3,8)	н/д
Когда-либо применялись ГК, <i>n</i> (%)	74 (72,5)	15 (57,7)	н/д

Примечание. Значения представлены как $M \pm SD$, или количество (%), или *Me* [25; 75% квантили]; $p=0,013$ и т.п. – достоверность различий между группами.

по РФ и АЦЦП, исходные уровни DAS28 и всех его компонентов, HAQ, внесуставные проявления РА исходно, предыдущий опыт приема ГК, исходная клинически значимая усталость, исходное наличие малой депрессии, КН, шизотипического расстройства и ишемической болезни сердца (ИБС) и отрицательно ассоциировалось успешное лечение (достижение ремиссии) РТДС (см. табл. 7).

Факторы, значение «*p*» для которых при проведении однофакторного анализа не превышало 0,2, включены в пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ с добавлением переменных: с клинически значимой усталостью через 5 лет после включения в исследование независимо ассоциировалась исходная клинически значимая

усталость (ОШ 13,57; 95% ДИ 3,044–60,486; $p=0,01$) и отрицательно ассоциировалось только успешное лечение РТДС (ОШ 0,162; 95% ДИ 0,032–0,809; $p=0,027$), $R^2=0,385$, $p<0,0001$.

Обсуждение

Несмотря на значительные достижения в области фармакотерапии ревматических заболеваний, усталость остается неизменным спутником практически каждого больного РА. И хотя исследования, посвященные влиянию ГИБП на выраженность усталости, внушают некоторый оптимизм, эта проблема остается по-прежнему актуальной и требует поиска новых подходов к ее решению.

Таблица 6. Исходная частота встречаемости ПР в зависимости от выраженности усталости
Table 6. Baseline incidence of mental disorders depending on the severity of fatigue

Психиатрический диагноз, <i>n</i> (%)		Клинически значимая усталость есть (FSS≥4 балла; <i>n</i> =102)	Клинически значимой усталости нет (FSS<4 баллов; <i>n</i> =26)	Значение <i>p</i>
По МКБ-10	Норма	4 (3,9)	1 (3,8)	н/д
	Расстройство адаптации	10 (9,8)	10 (38,5)	0,001
	ГТР	6 (5,9)	4 (15,4)	н/д
	Дистимия	34 (33,3)	6 (23,1)	н/д
	Рекуррентная депрессия	37 (36,3)	3 (11,5)	0,01
	Единичный депрессивный эпизод	10 (9,8)	2 (7,7)	н/д
	БАР	1 (1,0)	0 (0)	н/д
По DSM-5	Тревожное расстройство	16 (15,7)	14 (53,9)	<0,001
	Малая депрессия	44 (43,1)	8 (30,8)	н/д
	Большая депрессия	38 (37,3)	3 (11,5)	0,008
Шизотипическое расстройство		8 (10,0)	5 (11,9)	н/д
КН		71 (69,6)	17 (65,4)	н/д

Примечание. Значения представлены как количество (%); $p=0,001$ и т.п. – достоверность различия между группами.

В нашей работе мы попытались выяснить, влияет ли ПФТ РТДС на выраженность усталости у больных РА. Исходно клинически значимая усталость обнаруживалась у 80% пациентов с РА, что существенно не отличается от результатов других работ [2–6]. Через 5 лет наблюдения средняя выраженность усталости значимо снизилась, однако в 1-й группе (БПВП), в отличие от остальных, выраженность усталости значимо не изменилась. Схожая динамика описана в недавнем обзоре Е. Chou [41], показавшем, что выраженность усталости снижается на фоне терапии ГИБП и ингибиторами JAK-киназ, а также в метаанализе К. Chauffier и соавт. [42], согласно которому через 6 мес на фоне терапии ГИБП усталость уменьшается в среднем на 10–20%, в то время как на фоне БПВП – на 1–10%, значимо уступая ГИБП. Также и в работе К. Druce и соавт. отмечено [5]: у получавших БПВП по сравнению с получавшими БПВП+ГИБП снижение выраженности усталости являлось меньшим на 40%. Нам не удалось найти работ, в которых оценивалось бы влияние антидепрессантов на усталость у больных РА, однако при таких состояниях, как депрессия, фибромиалгия и синдром хронической усталости, прием антидепрессантов ассоциируется с уменьшением выраженности усталости, что, по всей видимости, и объясняет в нашем исследовании уменьшение выраженности усталости в группе БПВП+ПФТ [43–45].

В нашей работе с помощью регрессионного анализа показано, что с клинически значимой усталостью через 5 лет наблюдения ассоциируется ряд демографических факторов, факторов, связанных с активностью РА и выраженностью функциональной недостаточности, а также с ПР и эффективностью лечения РТДС. Наши результаты согласуются с систематическим обзором S. Madsen и соавт. [46] и другими работами [5, 12, 14, 23, 47, 48], в которых с выраженностью усталости ассоциировались более высокие клинические и лабораторные показатели активности РА. К. Grøn и соавт. [14] проанализировали данные масштаб-

ного исследования Quest-RA: 29,4% дисперсии показателя выраженности усталости объяснялись числом коморбидных заболеваний, активностью РА по DAS28 и выраженностью функциональной недостаточности по HAQ. В работах L. Gossec и соавт. [6] и К. Druce и соавт. [5, 23] с выраженностью усталости также ассоциировались функциональная недостаточность и отсутствие опыта применения ГК. В отдельных исследованиях прослеживалась корреляционная связь между выраженностью усталости и возрастом [49, 50].

Многофакторный логистический регрессионный анализ позволил нам выявить только два фактора, независимо связанных с клинически значимой усталостью через 5 лет, – это клинически значимая усталость исходно (положительное влияние) и успешное лечение коморбидных РТДС (отрицательное влияние). Как уже сказано ранее, выраженность усталости у больных РА имеет тенденцию с течением времени оставаться относительно стабильной на фоне лечения БПВП и несколько снижаться при назначении ГИБП [5, 23]. В частности, Н. Van Steenberghe и соавт. [47] на примере 8-летнего наблюдения показали, что на фоне терапии БПВП выраженность усталости по ВАШ у больных РА значимо не изменяется и не зависит от активности и рентгенологического прогрессирования заболевания. Именно поэтому исходная выраженность усталости может рассматриваться как наиболее значимый фактор, положительно ассоциирующийся с выраженностью усталости в отдаленном прогнозе.

Е. Matcham и соавт. [12] в систематическом обзоре продемонстрировали, что у больных РА депрессия является одним из наиболее значимых факторов, ассоциирующихся с выраженностью усталости; схожие выводы приводятся в работах К. Druce и соавт. [5, 23], Р. Nicassio и соавт. [48] и наших предыдущих исследованиях [51]. Исходя из того, что у больных депрессивными расстройствами, хронической усталостью и фибромиалгией уровень усталости, так же как и в нашей работе, существенно снижается на фоне ПФТ антидепрессантами, их применение в рамках терапии РТДС

Таблица 7. Факторы, ассоциирующиеся с клинически значимой усталостью (FSS $\geq$ 4) через 5 лет (однофакторная логистическая регрессия)
Table 7. Factors associated with clinically significant fatigue (FSS $\geq$ 4) after 5 years (univariate logistic regression)

Фактор	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	
			нижний	верхний
Женский пол	0,032	1,937	1,06	3,542
Возраст	0,009	1,016	1,004	1,028
Длительность РА	0,21	1,004	1,001	1,007
РФ+	0,16	2,231	1,16	4,291
АЦЦП+	0,24	1,5	0,763	2,95
DAS28 исходно	0,26	1,126	1,014	1,251
ЧБС	0,012	1,063	1,013	1,116
ЧПС	0,018	1,082	1,014	1,155
ВАШ	0,033	1,011	1,001	1,022
СОЭ	0,027	1,02	1,002	1,038
СРБ	0,078	1,013	0,999	1,027
НАQ исходно	0,046	1,428	1,006	2,027
Внесуставные проявления РА исходно	0,123	1,89	0,842	4,237
Предыдущий опыт приема ГК	0,022	2,154	1,116	4,158
Клинически значимая усталость исходно	<0,001	4,833	2,007	11,641
Малая депрессия исходно	0,006	5,667	1,661	19,336
Большая депрессия исходно	0,396	1,444	0,617	3,379
Тревожные расстройства исходно	0,53	0,667	0,188	2,362
Успешное лечение РТДС (достижение ремиссии)	0,127	0,4	0,123	1,299
КН исходно	0,082	1,786	0,928	3,435
Шизотипическое расстройство	0,051	1,867	0,231	7,751
ИБС исходно	0,099	3	0,812	11,081

можно рассматривать как один из потенциально эффективных подходов к уменьшению выраженности усталости у больных РА [43, 45].

Таким образом, усталость при РА следует рассматривать не столько как состояние, обусловленное недостаточной эффективностью лечения или просто наличием основного заболевания, сколько как вызванное совокупностью различных факторов, и далеко не в последнюю очередь – связанных с психическим здоровьем; из этого явственно следует, что для решения проблемы усталости у каждого отдельного больного РА требуется междисциплинарный подход с обязательным участием психиатра.

Заключение

Учитывая существенное влияние факторов, связанных с психическим здоровьем, на выраженность усталости, а также

значимое положительное влияние ПФТ РТДС, всем больным РА с клинически значимой усталостью показана диагностика РТДС, и в случае их выявления – назначение ПФТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

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

All authors were involved into conducting of the research and preparing of the manuscript. All authors accepted the final version of the manuscript. The authors received no fees.

Список сокращений

- АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
 БАР – биполярное аффективное расстройство
 БПВП – базисные противовоспалительные препараты
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала
 вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГК – глюкокортикоиды
 ГТР – генерализованное тревожное расстройство
 ДИ – доверительный интервал
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 КН – когнитивные нарушения
 МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
 ООСЗ – общая оценка состояния здоровья
 ОШ – отношение шансов
 ПР – психические расстройства
 ПФТ – психофармакотерапия
 РА – ревматоидный артрит
 РФ – ревматоидный фактор
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 ЧБС – число болезненных суставов
 ЧПС – число припухших суставов
 НАQ – индекс функциональной недостаточности
 ВРІ (Brief Pain Inventory) – краткий опросник для оценки выраженности боли
 FSS (Fatigue Severity Scale) – шкала выраженности усталости
 HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale for Depression) – госпитальная шкала тревоги и депрессии

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Katz P. Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(5):25. DOI:10.1007/s11926-017-0649-5
- Hewlett S, Chalder T, Choy E, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1004-6. DOI:10.1093/rheumatology/keq282
- Overman CL, Kool MB, Da Silva JAP, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):409-15. DOI:10.1007/s10067-015-3035-6
- Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology.* 2006;45(7):885-9. DOI:10.1093/rheumatology/ke1021
- Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Patients receiving anti-TNF therapies experience clinically important improvements in RA-related fatigue: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2015;54(6):964-71. DOI:10.1093/rheumatology/keu390
- Gossec L, Steinberg G, Rouanet S, Combe B. Fatigue in rheumatoid arthritis: Quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPS study. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5):664-70
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3. DOI:10.1001/archneur.1989.00520460115022
- Ream E, Richardson A. Fatigue: A concept analysis. *Int J Nurs Stud.* 1996;33(5):519-29. DOI:10.1016/0020-7489(96)00004-1
- Nordin Å, Taft C, Lundgren-Nilsson Å, Dencker A. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures-a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16(1):62. DOI:10.1186/s12874-016-0167-6
- Meade T, Manolios N, Cumming SR, et al. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):39-52. DOI:10.1002/acr.23243
- Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MAFJ. Fatigue and Factors Related to Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1128-46. DOI:10.1002/acr.21949
- Matcham F, Ali S, Hotopf M, Chalder T. Psychological correlates of fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2015;39:16-29. DOI:10.1016/j.cpr.2015.03.004
- Van Dartel SAA, Repping-Wuts J, Van Hoogmoed D, et al. Association between fatigue and pain in rheumatoid arthritis: Does pain precede fatigue or does fatigue precede pain? *Arthritis Care Res.* 2013;65(6):862-9. DOI:10.1002/acr.21932
- Grøn KL, Ørnbjerg LM, Hetland ML, et al. The association of fatigue, comorbidity burden, disease activity, disability and gross domestic product in patients with rheumatoid arthritis. Results from 34 countries participating in the Quest-RA programme. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6):869-77
- Novaes GS, Perez MO, Beraldo MBB, et al. Correlation of fatigue with pain and disability in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, respectively. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(5):447-55. DOI:10.1590/S0482-50042011000500005.
- Rongen-van Dartel SAA, Repping-Wuts H, Donders R, et al. A multidimensional "path analysis" model of factors explaining fatigue in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 34(2):200-6. DOI: 27049923
- Feldthusen C, Grimby-Ekman A, Forsblad-D'Elia H, et al. Explanatory factors and predictors of fatigue in persons with rheumatoid arthritis: A longitudinal study. *J Rehabil Med.* 2016;48(5):469-76. DOI:10.2340/16501977-2090
- Żolnierczyk-Zreda D, Jędryka-Góral A, Bugajska J, et al. The relationship between work, mental health, physical health, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *J Health Psychol.* 2020;25(5):665-73. DOI:10.1177/1359105317727842
- Silva CFR, Duarte C, Ferreira RJO, et al. Depression, disability and sleep disturbance are the main explanatory factors of fatigue in rheumatoid arthritis: a path analysis model. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):314-21.
- Druce KL, Basu N. Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2019;58(Suppl.5):29-34. DOI:10.1093/rheumatology/kez346
- van Hoogmoed D, Fransen J, Bleijenberg G, van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1294-302. DOI:10.1093/rheumatology/keq043
- Olsen CL, Lie E, Kvien TK, Zangi HA. Predictors of Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients in Remission or in a Low Disease Activity State. *Arthritis Care Res.* 2016;68(7):1043-8. DOI:10.1002/acr.22787
- Druce KL, Jones GT, MacFarlane GJ, Basu N. Determining pathways to improvements in fatigue in rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2303-10. DOI:10.1002/art.39238
- Druce KL, Bhattacharya Y, Jones GT, et al. Most patients who reach disease remission following anti-TNF therapy continue to report fatigue: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2016;55(10):1786-90. DOI:10.1093/rheumatology/kew241
- The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva: WHO; 1993.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81. DOI:10.1002/art.27584
- Насонов ЕЛ. Ревматология. Российские Клинические Рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017 [Nasonov EL. Rheumatology. Russian Clinical Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
- Амирджанова В.Н., Койлубаева Г.Н., Горячев Д.В., и др. Валидация русско-язычной версии Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Научно-практическая ревматология.* 2004;(2):59-64 [Amirdzhanova VN, Koilubaeva GN, Goriachev DV, et al. Validatsiia russko-iazychnoi versii Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2004;(2):59-64 (in Russian)].
- Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(4):745-57. DOI:10.1016/j.rdc.2009.10.001
- van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary

- American College of Rheumatology and the World Health Organization/ International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):34-40. DOI: 10.1002/art.1780390105
31. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 32. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-5. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
 33. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-9. DOI: 10.1192/bjp.134.4.382
 34. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. 2-е изд. М.: МГУ, 1962 [Luria AR. Higher cortical functions of a person and their disorders in local brain lesions. 2nd ed. Moscow: MGU, 1962 (in Russian)].
 35. Херсонский Б.Г. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. Киев: Здоровье, 1988 [Khersonskii BG. The method of pictograms in the psychodiagnostics of mental illness. Kiev: Health, 1988 (in Russian)].
 36. Зейгарник Б.В. Патология Мышления. 2-е изд. М.: МГУ, 1962 [Zejgarnik BV. *Pathology of Thinking*. 2nd ed. Moscow: MGU, 1962 (in Russian)].
 37. Альманах Психологических Тестов. 3-е изд. М.: КСП, 1995 [Almanac of Psychological Tests. 3rd ed. Moscow: KSP, 1995 (in Russian)]
 38. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Ред. Бутенко Г. М.: Изд-во института психотерапии, 2010 [Rubinstein SYa. Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinic. Ed. Butenko G. Moscow: Publishing house of the Institute of Psychotherapy, 2010 (in Russian)].
 39. American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: *DSM-IV-TR*. American Psychiatric Association, 2000.
 40. Герасимов АН. Медицинская статистика: учебное пособие. М.: Мед. информ. агентство, 2007 [Gerasimov AN. Medical Statistics: a tutorial. Moscow: Med. inform. agency, 2007 (in Russian)].
 41. Choy EH. Effect of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs on fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2019;58(Suppl. 5):V51-5. DOI:10.1093/rheumatology/kez389
 42. Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology*. 2012;51(1):60-8. DOI:10.1093/rheumatology/ker162
 43. Pae C-U, Marks DM, Patkar AA, et al. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(10):1561-70. DOI:10.1517/14656560902988510
 44. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1279-98. DOI:10.1002/art.24000
 45. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: A meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(2):198-209. DOI:10.1001/jama.2008.944
 46. Madsen SG, Danneskiold-Samsøe B, Stockmarr A, Bartels E. Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(4):255-61. DOI:10.3109/03009742.2015.1095943
 47. Van Steenberghe HW, Tsonaka R, Huizinga TWJ, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis; A persistent problem: A large longitudinal study. *RMD Open.* 2015;1(1):e000041. DOI:10.1136/rmdopen-2014-000041
 48. Nicassio PM, Ormseth SR, Custodio MK, et al. A multidimensional model of fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2012;39(9):1807-13. DOI:10.3899/jrheum.111068
 49. Szady P, Bączyk G, Kozłowska K. Fatigue and sleep quality in rheumatoid arthritis patients during hospital admission. *Reumatologia.* 2017;55(2):65-72. DOI:10.5114/reum.2017.67600
 50. Albayrak Gİ, Balkarli A, Can B, et al. Pain, depression levels, fatigue, sleep quality, and quality of life in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Turkish J Med Sci.* 2017;47(3):847-53. DOI:10.3906/sag-1603-147
 51. Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Герасимов А.Н., и др. Выраженность усталости и ее связь с депрессией, болью и воспалительной активностью при ревматоидном артрите. *Терапевтический архив.* 2013;85(5):8-15 [Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Gerasimov AN, et al. The magnitude of fatigue and its association with depression, pain, and inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(5):8-15 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Применение шкал сердечно-сосудистого риска для идентификации атеросклероза сонных артерий у больных ревматоидным артритом

Е.В. Герасимова^{✉1}, Т.В. Попкова¹, Д.А. Герасимова², С.И. Глухова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}, А.М. Лиля^{1,3}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить сердечно-сосудистый риск (ССР) и проанализировать его связь с выявлением раннего атеросклеротического поражения сонных артерий у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование включены 109 пациентов с РА в возрасте от 45 до 60 лет без установленных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Медиана возраста составила 52 [48; 54] года, продолжительности РА – 120 [36; 204] мес; DAS28 – 4,7 [3,5; 5,6] балла. Пациентам определен суммарный ССР по шкалам mSCORE, Reynolds Risk Score (RRS), ASSIGN, QRISK3, ERS-RA, и выполнена ультразвуковая доплерография сонных артерий.

Результаты. По результатам расчета ССР по шкалам mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA высокий риск обнаружен у 5, 5, 14, 6 и 38% больных соответственно. У 30% больных выявлены атеросклеротические бляшки сонных артерий. Продемонстрирована связь толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий со всеми калькуляторами ССР, а также с возрастом, показателями систолического и диастолического артериального давления, уровнями холестерина, скорости оседания эритроцитов, интерлейкина-6. Чувствительность и специфичность алгоритмов ССР в прогнозировании атеросклеротического поражения сонных артерий составили для mSCORE 73 и 67%, для RRS – 64 и 63%, для ASSIGN – 64 и 56%, для QRISK3 – 73 и 49% соответственно, $p < 0,05$ во всех случаях, для ERS-RA – 67 и 50%, $p = 0,06$.

Заключение. Калькуляторы mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3 в равной степени прогнозируют атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных РА. Оптимальное соотношение специфичности и чувствительности показано для шкалы mSCORE. Стратификация риска ССЗ у больных РА должна включать оценку толщины КИМ сонных артерий. Для идентификации риска развития ССЗ у больных РА наиболее информативными являются вычисление mSCORE и определение толщины КИМ сонных артерий.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, шкала SCORE, шкала риска Рейнольдса, шкала ASSIGN, алгоритм QRISK3, шкала ERS-RA

Для цитирования: Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Герасимова Д.А., Глухова С.И., Насонов Е.Л., Лила А.М. Применение шкал сердечно-сосудистого риска для идентификации атеросклероза сонных артерий у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 561–567. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200787

ORIGINAL ARTICLE

Application of cardiovascular risk scales to identify carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis

Elena V. Gerasimova^{✉1}, Tatiana V. Popkova¹, Daria A. Gerasimova², Svetlana I. Glukhova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Aleksander M. Lila^{1,3}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the cardiovascular risk (CVR) and analyze its relationship with detection of early carotid artery atherosclerotic lesion in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. One hundred and nine RA patients aged 45 to 60 without established cardiovascular diseases (CVD) were included in the study. The median age was 52 [48; 54] years, duration of RA was 120 [36; 204] months, DAS28 was 4.7 [3.5; 5.6] points. CVD risk was calculated with mSCORE, Reynolds Risk Score (RRS), ASSIGN, QRISK3, ERS-RA scales and Carotid Artery Doppler Ultrasound Exam was performed for all patients.

Results. High risk was found in 5, 5, 14, 6, and 38% of patients according to mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA scales, respectively. Atherosclerotic plaques of carotid arteries were found in 30% of patients. It was found that carotid intima-media thickness is correlated to all CVR calculators, age, systolic and diastolic blood pressure, cholesterol, erythrocyte sedimentation rate, interleukin-6 levels. The sensitivity and specificity of the CVR algorithms in prognostication of atherosclerotic carotid artery lesions were 73 and 67% for mSCORE, 64 and 63% for RRS, 64 and 56% for ASSIGN, 73 and 49% for QRISK3, respectively, $p < 0.05$ in all cases, 67 and 50% for ERS-RA, $p = 0.06$.

Conclusion. RRS, mSCORE, ASSIGN, QRISK3 calculators equally predict atherosclerotic carotid artery damage in RA patients. The optimal ratio of specificity and sensitivity is shown for the mSCORE scale. Stratification of CVR in RA patients should include assessment of the carotid intima-media thickness. To identify CVR in RA patients, the most informative methods are mSCORE calculation and carotid intima-media thickness determination.

Keywords: rheumatoid arthritis, cardiovascular diseases, SCORE, Reynolds Risk Score, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA

For citation: Gerasimova EV, Popkova TV, Gerasimova DA, Glukhova SI, Nasonov EL, Lila AM. Application of cardiovascular risk scales to identify carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 561–567.

DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200787

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Герасимова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Тел.: +7(499)109-29-10; e-mail: gerasimovaev@list.ru; ORCID: 0000-0001-5815-561X

✉ Elena V. Gerasimova. E-mail: gerasimovaev@list.ru; ORCID: 0000-0001-5815-561X

Ревматоидный артрит (РА) – распространенное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов, которым страдают до 0,5–2% населения [1]. Коморбидность оказывает неблагоприятное влияние на течение и прогноз РА [2, 3], а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенными и социально значимыми сопутствующими заболеваниями [4, 5] и основной причиной преждевременной летальности при РА [6, 7].

Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), такие как курение, сахарный диабет (СД), гипертония, дислипидемия и ожирение, оказывают значимое влияние на развитие ССЗ у пациентов с РА [8]. Однако помимо традиционных кардиоваскулярных факторов риска (ФР) важное место занимают РА-ассоциированные (нетрадиционные) ФР: активность РА, длительность РА, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [9].

К основным традиционным шкалам риска ССЗ относят: Framingham Risk Score [10], Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) [11], Reynolds Risk Score (RRS) [12] и Алгоритм, разработанный Американским колледжем кардиологов/Американской кардиологической ассоциацией в 2013 г. (ACC/AHA 2013) [13].

Шкала **SCORE** [11] разработана на основе крупных европейских когортных исследований. Эта модель оценивает 10-летний риск первого фатального события, связанного с атеросклерозом (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, аневризма аорты), и рассчитывается с учетом возраста, пола, привычек курения, общего холестерина (ОХС) и систолического артериального давления пациента. В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) для прогнозирования ССР для пациентов с РА следует использовать модифицированный индекс SCORE (mSCORE), который рассчитывается посредством умножения SCORE на коэффициент 1,5.

Шкала **RRS** [12] оценивает 10-летний суммарный риск развития ССЗ (ИМ, инсульт, аневризма аорты), а также риск смерти от ССЗ. При расчете данной шкалы учитываются такие ФР, какотягощенная наследственность по сердечно-сосудистым осложнениям, а также высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), что в конечном итоге улучшает качество прогнозирования суммарного ССР по сравнению с расчетом по шкалам Framingham Risk Score и SCORE [14].

Указанные шкалы протестированы на пациентах с РА, и все они показали недостаточную прогностическую ценность, приводящую к недооценке кардиоваскулярного риска у этой категории больных [15, 16].

Стратификация пациентов с РА в соответствии с риском ССЗ до сих пор остается сложной проблемой, особенно в случаях с низким или промежуточным ССР. Продолжается поиск эффективных инструментов стратификации риска ССЗ, специфичных для пациентов с РА [16, 17]. Разработаны три шкалы (ASSIGN, QRISK3, ERS-RA), при расчете которых учитывается само заболевание – РА.

Шкала риска Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment (**ASSIGN**) [18], разработанная на основе репрезентативной базы данных в Шотландии, также оценивает 10-летний ССР, включая смерть от ССЗ, или диагноз ишемической болезни сердца (ИБС), cerebrovasкулярную болезнь при выписке из больницы, или вмешательство на коронарной артерии. Помимо учета традиционных ФР система оценки ASSIGN включает индекс социального статуса, с помощью которого могут учитываться социальные градиенты болезни.

Шкала риска **QRISK** (алгоритм QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm) [19, 20] разработана на основании данных общемединцинской практики в Великобритании и оценивает 10-летний риск ССЗ, включая ИМ, ИБС, инсульт. Оцениваемыми ФР стали возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление (САД), соотношение холестерина (ХС) к ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), курение, индекс массы тела (ИМТ), семейный анамнез ИБС, социальный статус и терапия антигипертензивными средствами. Проверка валидности шкалы проводилась в той же популяции, на которой шкала разработана, что является основным недостатком данной шкалы. Калькулятор QRISK3 в отличие от предыдущих шкал QRISK и QRISK2 рассматривает РА как отдельный ФР ССЗ и включает в себя больше ФР развития ССЗ (хроническое заболевание почек, мигрень, прием глюкокортикоидов – ГК, системная красная волчанка, тяжелые психические заболевания, эректильная дисфункция и т.д.) [21].

Калькулятор расширенной оценки ССР при РА Expanded Risk Score in RA (**ERS-RA**) [22] рассчитан в 2015 г. с использованием данных из реестра Консорциума исследователей ревматологии Северной Америки (CORRONA). Особенностью калькулятора ERS-RA является включение в оценку риска ССЗ таких специфических для РА характеристик, как длительность, активность РА, функциональная недостаточность, прием ГК. Ранее показано, что учет

Попкова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, зав. лаб. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5793-4689

Герасимова Дарья Александровна – мл. науч. сотр. фак-та фарм-экономики, Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4958-0400

Глухова Светлана Ивановна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4285-0869

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@iramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

Лила Александр Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Tatiana V. Popkova. ORCID: 0000-0001-5793-4689

Daria A. Gerasimova. ORCID: 0000-0002-4958-0400

Svetlana I. Glukhova. ORCID: 0000-0002-4285-0869

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

Aleksander M. Lila. ORCID: 0000-0002-6068-3080

РА-ассоциированных (нетрадиционных) ФР может вносить значительный вклад в улучшение качества прогнозирования сердечно-сосудистых событий при РА [22]. Основные параметры, входящие в шкалы, суммированы в **табл. 1**.

Для прогнозирования повышенного риска ССЗ наряду со шкалами применяется ультразвуковая оценка толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии, что является безопасным, неинвазивным и экономичным методом раннего выявления атеросклероза [23]. Считается, что атеросклеротические бляшки (АСБ) сонных артерий являются суррогатным маркером ИБС и используются для превентивной оценки риска ССЗ [23, 24]. А внедрение толщины КИМ в интегрированные показатели кардиоваскулярного риска значительно улучшает стратификацию ССР по сравнению с традиционными калькуляторами у пациентов без РА [24, 25].

Определение наиболее точной шкалы риска ССЗ, прогнозирующей атеросклеротическое поражение сонных артерий, поможет более качественно выявлять пациентов с высоким ССР на основе оценки традиционных и нетрадиционных кардиоваскулярных ФР при РА.

Цель исследования – оценить ССР и проанализировать его связь с выявлением раннего атеросклеротического поражения сонных артерий у больных РА.

Таблица 1. Характеристики основных калькуляторов ССР

Table 1. Characteristics of main cardiovascular risk (CVR) calculators

Характеристика калькуляторов	SCORE	RRS	ASSIGN	QRISK3	ERS-RA
Возраст, лет	40–70	45–80	30–74	25–84	20–80
Пол/курение	+	+	+	+	+
Семейный анамнез ССО		+	+	+	
САД, мм рт. ст.	+	+	+	+	
Гипотензивная терапия				+	+
ХС	+	+	+		+
ХС ЛПВП		+	+		
ОХС/ЛПВП				+	
ИМТ				+	
СРБ, мг/л		+			
Этническая принадлежность				+	
Низкий социально-экономический статус			+	+	
СД				+	+
Активность, продолжительность РА/mHAQ/ГК					+

Материалы и методы

В исследование включены 109 пациентов с РА (91 женщина и 18 мужчин) в возрасте от 45 до 60 лет, не имеющих ССЗ. Диагноз РА установлен согласно критериям Американской коллегии ревматологов/EULAR 2010 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались лица, имеющие ИБС, ИМ, инсульт, хроническую сердечную недостаточность, СД, тяжелые хронические заболевания (онкологические, почечную и печеночную недостаточность), с уровнем ХС крови ≥ 8 ммоль/л и АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.

Большинство (86%) пациентов – женского пола, медиана возраста составила 52 [48; 54] года, продолжительность РА – 120 [36; 204] мес. Ранняя стадия РА зафиксирована у 12 (11%), развернутая – у 75 (69%), поздняя – у 22 (20%) больных. Большинство (69) больных имели умеренную активность заболевания: DAS28 – 4,7 [3,5; 5,6] балла, CDAI 21 [14; 29] балла, Health Assessment Questionnaire (HAQ) 1,25 [0,875; 1,75]; 82% больных серопозитивны по РФ, 71% – по АЦЦП.

При включении в исследование 54% больных получали метотрексат (медиана дозы 20 [15; 27] мг/нед), 12% – лефлуномид (20 мг/сут), 12% – сульфасалазин (2000 мг/сут), 40% – ГК (медиана дозы 4 [2; 8] мг/сут), 44% – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). На момент включения в исследование пациентам не проводилась терапия генно-инженерными биологическими препаратами и статинами. Общая характеристика пациентов с РА представлена в **табл. 2**.

Всем пациентам проведена оценка традиционных ФР ССЗ. Для расчета суммарного ССР использованы шкалы SCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA, прогнозирующие 10-летний риск развития ССЗ и кардиоваскулярной летальности. При расчете по шкале SCORE использовалась поправка ($\times 1,5$), рекомендованная EULAR для больных РА.

Таблица 2. Характеристика больных РА

Table 2. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis (RA)

Показатель	Пациенты (n=109)
Возраст, годы	52 [48; 54]
Пол, ж/м, n (%)	91 (86)/18 (14)
Длительность заболевания, мес	120 [36; 204]
Стадия:	
• ранняя, n (%)	12 (11)
• развернутая, n (%)	75 (69)
• поздняя, n (%)	22 (20)
Внесуставные проявления, n (%)	49 (45)
DAS28, баллы	4,7 [3,5; 5,6]
РФ+, %	82
АЦЦП+, %	71
CDAI, баллы	21 [14; 29]
HAQ	1,25 [0,875; 1,75]
Терапия БПВП, %	78
Метотрексат, %	54
Лефлуномид, %	12
Сульфасалазин, %	12
Прием ГК, %	40
Прием НПВП, %	44

Исследование сонных артерий проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Атеросклеротическое поражение сонных артерий оценивали по обнаружению АСБ – локальному увеличению толщины КИМ $\geq 1,2$ мм.

Концентрации ХС, ХС ЛПВП, триглицеридов (ТГ) определяли стандартными ферментативными методами, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - \text{ТГ} / 5 - \text{ХС ЛПВП}$; индекс атерогенности (ИА) – по формуле: $\text{ИА (у.е.)} = (\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$. Уровень СРБ, IgM-РФ в сыворотке крови измеряли иммунофлуориметрическим методом на анализаторе BN Pro Spec (Siemens, Германия). Концентрацию АЦЦП определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы AxisShield (Великобритания).

Концентрацию интерлейкина (ИЛ)-6 в сыворотке крови измеряли при мультиплексном анализе с помощью технологии ХМАР на анализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12 и SPSS 14.0. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25; 75-й перцентили]). Для сравнения частот качественных признаков в группах применялся критерий χ^2 . При сравнении групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Для определения прогностической ценности оптимального порогового уровня показателя применяли ROC-анализ, для анализа связи между несколькими независимыми и зависимой переменной – метод логистической регрессии. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У больных РА, не имеющих ССЗ, выявлена высокая частота традиционных ФР: АГ зарегистрирована у 79 (73%), дислипидемия – у 74 (68%) больных, избыточная масса тела – у 58 (53%), отягощенная наследственность по ССЗ – у 47 (43%) и курение – у 42 (39%) пациентов (рис. 1). У 60% пациентов с РА наблюдалось сочетание трех, у 25% – двух традиционных ФР.

По шкале mSCORE высокий риск развития ССО ($mSCORE \geq 5$ до 10%) выявлен у 5 (5%) пациентов, умеренный (≥ 1 до 5%) – у 60 (55%), низкий (< 1) – у 44 (40%) больных.

Оценка суммарного риска развития ССО по шкале RRS продемонстрировала наличие высокого риска ($RRS \geq 20\%$) у 5 (5%) пациентов с РА, умеренного (≥ 5 до 20%) – у 44 (40%), низкого ($< 5\%$) – у 60 (55%) больных РА.

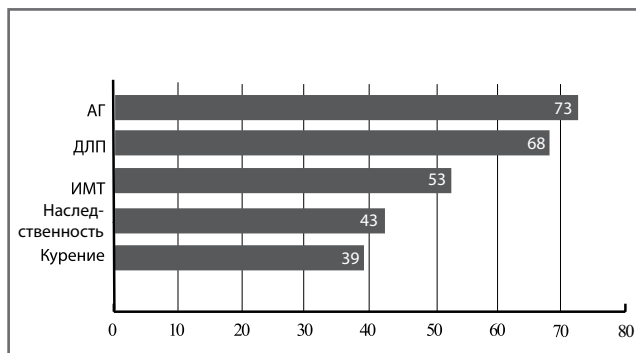


Рис. 1. Частота традиционных ФР у больных РА.
Fig. 1. Frequency of conventional RF in RA patients.

Таблица 3. Сравнительная оценка ССР у пациентов РА по шкалам, n (%)

Table 3. Comparative assessment of CVR in patients with RA by scales, n (%)

	mSCORE	RRS	ASSIGN	QRISK3	ERS-RA
Высокий риск	5 (5)	5 (5)	15 (14)	7 (6)	41 (38)
Умеренный риск	60 (55)	44 (40)	x	x	x
Низкий риск	44 (40)	60 (55)	94 (86)	102 (94)	68 (62)

Примечание: x – градаций умеренного риска в данных шкалах нет.

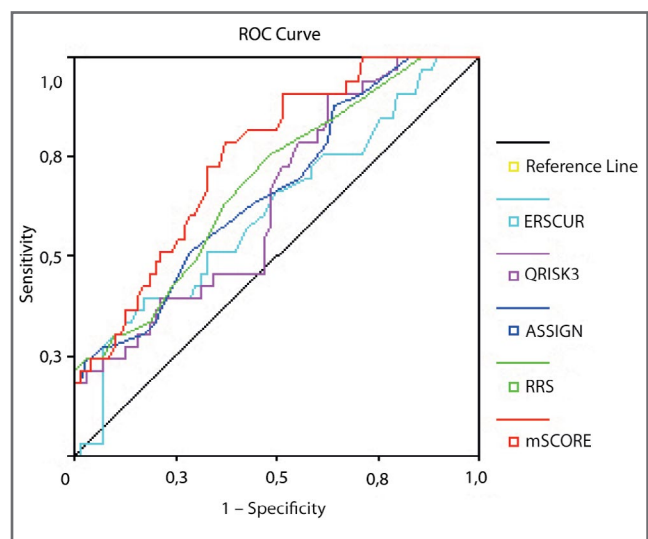


Рис. 2. ROC-кривые калькуляторов mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA.

Fig. 2. ROC curves of mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA calculators.

Риск развития ССО по шкале ASSIGN расценивали как высокий (ASSIGN $\geq 20\%$) у 15 (14%) пациентов, низкий ($< 20\%$) – у 94 (86%) пациентов с РА.

По шкале QRISK3 высокий риск развития ССО ($QRISK3 \geq 20\%$) выявлен у 7 (6%) пациентов, низкий ($< 20\%$) – у 102 (94%) пациентов с РА.

Риск развития ССО по шкале ERS-RA оценен как высокий ($ERS-RA \geq 7,5\%$) у 41 (38%) пациента, низкий ($< 7,5\%$) – у 68 (62%) пациентов с РА. Распределение больных РА по степени риска каждой шкалы представлено в табл. 3.

При проведении ультразвуковой доплерографии сонных артерий АСБ выявлены у 33 (30%) из 103 больных. АСБ сонных артерий определялись чаще у мужчин (48%) по сравнению с женщинами (28%, $p = 0,049$), с одинаковой частотой у пациентов с различными стадиями и активностью РА.

Обнаружена корреляция значений толщины КИМ со всеми калькуляторами ССР mSCORE ($R = 0,50$), RRS ($R = 0,40$), ASSIGN ($R = 0,40$), QRISK3 ($R = 0,36$), ERS-RA ($R = 0,26$), $p < 0,05$ во всех случаях, а также с возрастом ($R = 0,41$; $p = 0,04$), уровнем ОХС ($R = 0,23$; $p = 0,01$), САД ($R = 0,26$; $p = 0,02$), диастолическим артериальным давлением –

Таблица 4. ССР у больных РА с и без АСБ сонных артерий**Table 4.** CVR in RA patients with and without ASP in the carotid arteries

Шкалы ССР	АСБ есть (n=33)	АСБ нет (n=70)	p
mSCORE	2,1 [2,1; 8,6]	1,0 [0,6; 1,8]	<0,001
RRS	5 [4; 11]	3 [2; 6]	0,002
ASSIGN	14 [11; 20]	12 [8; 14]	<0,01
QRISK3	7,2 [6,5; 16,2]	6,7 [4,1; 10,4]	0,02
ERS-RA	7,4 [5,0; 15,5]	5,5 [4,2; 8,9]	0,06

Таблица 5. Чувствительность и специфичность калькуляторов mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA в прогнозировании атеросклеротического поражения сонных артерий у больных РА**Table 5.** Sensitivity and specificity of the mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3, ERS-RA calculators in predicting atherosclerotic lesions of the carotid arteries in patients with RA

Параметр	Площадь под кривой	Доверительный интервал 95%	p	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %
mSCORE	0,75	0,65–0,85	0,001	1,5	73	67
RRS	0,69	0,58–0,79	0,002	4,5	64	63
ASSIGN	0,67	0,56–0,78	0,007	12,5	64	56
QRISK3	0,64	0,53–0,75	0,02	6,7	73	49
ERS-RA	0,61	0,50–0,73	0,06	5,5	67	50

ДАД ($R=0,33$; $p=0,03$), уровнем скорости оседания эритроцитов ($R=0,26$; $p=0,04$), ИЛ-6 ($R=0,65$; $p=0,01$).

Для дальнейшего анализа пациенты разделены в зависимости от наличия АСБ сонных артерий. Первую группу составили 33 больных с АСБ сонных артерий, вторую – 77 пациентов без АСБ сонных артерий. Выявлен более высокий ССР по шкалам mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3 и тенденция к его повышению по ERS-RA ($p=0,06$) у больных РА с АСБ сонных артерий по сравнению с пациентами без АСБ сонных артерий (табл. 4).

Для изученных калькуляторов риска построены ROC-кривые (рис. 2), рассчитаны их чувствительность и специфичность в прогнозировании атеросклеротического поражения сонных артерий у больных РА (табл. 5).

Обсуждение

Стратификация ССР при РА – заболевании с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – представляет серьезную проблему [26]. Шкалы ССР, одобренные для населения в целом, часто недооценивают кардиоваскулярный риск у больных РА [5, 27].

В нашей работе у больных РА без ССЗ выявлена высокая распространенность традиционных ФР. При этом высокий ССР по традиционным шкалам (mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3) обнаружен только у 5–14% больных. В то же время применение алгоритма ERS-RA позволило выявить высокий кардиоваскулярный риск у 38% пациентов с РА.

Аналогичные результаты получены в исследованиях других авторов [28, 29]. Так, F. Sacciaraglia и соавт. [29] установили большее число больных с высоким ССР при расчете ERS-RA (46%) по сравнению с калькуляторами SCORE, RRS, QRISK3 (5–13%). Напротив, в исследовании B. Wahlin и соавт. [30] использование алгоритма ERS-RA у больных с высокой активностью РА не выявило различий с другой традиционной шкалой ACC/AHA 2013.

Примечательно, что в работе F. Sacciaraglia и соавт. [29] через 5 лет наблюдения риск ССЗ, рассчитанный по шкалам SCORE и RRS, не изменился, по QRISK3 – увеличился независимо от активности РА в отличие от ERS-RA, расчет которой выявил значимое снижение ССР у больных с ремиссией/низкой активностью заболевания.

В исследовании прогностической ценности калькуляторов ССР (Framingham Risk Score, QRISK2, SCORE, RRS, PCE, ERS-RA и Italian Progetto CUORE score) обнаружено, что шкала ERS-RA наряду с другими шкалами недооценивает кардиоваскулярный риск при РА [27]. Стратификацию риска не улучшило включение нетрадиционных ФР, связанных с заболеванием (CDAI, mHAQ, длительность РА и доза ГК), и биомаркеров [(СРБ, IgM-РФ, АЦЦП, окисленные ЛПНП и N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (N-terminal fragment of brain natriuretic peptide progenitor, NT-proBNP)]. Авторы предлагают вместо перекалибровки общих алгоритмов ССР уделять больше внимания разработке новых моделей и определению новых предикторов ССЗ при РА.

В связи с этим повышается роль суррогатных маркеров ССЗ, к которым в первую очередь относят атеросклеротическое поражение сонных артерий. Исследования свидетельствуют, что АСБ сонных артерий являются чувствительными предикторами сердечно-сосудистых событий и смерти в общей популяции [23, 24] и у больных РА [31, 32].

Высокая распространенность субклинического атеросклероза у пациентов с РА показана в ряде исследований [33, 34]. АСБ сонных артерий диагностированы у 21–46% [35–37], по нашим данным, – у 30% больных. Причем проявления бессимптомного атеросклероза сонных артерий выявлены у больных РА с низким ССР [35].

Зависимость показателя КИМ от традиционных факторов ССР (пол, возраст, ИМТ, уровень САД и ДАД) продемонстрирована в ряде исследований [35, 37, 38]. Выявленные нами ассоциации толщины КИМ сонных артерий с уровнями скорости оседания эритроцитов и ИЛ-6 соответствуют результатам других работ [39–41]. Хорошо изучено влияние воспалительных маркеров на активацию иммунных клеток и развитие эндотелиального повреждения, лежащего в основе атеросклеротического процесса [42, 43], выявлена экспрессия ИЛ-6 и его рецепторов в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому поражению [44].

Однако ультразвуковая доплерография сонных артерий не всегда выполнима в реальной клинической практике. В этих случаях врачи полагаются на алгоритмы риска ССЗ.

В нашем исследовании показано, что калькуляторы ССР mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3 в равной степени

могут прогнозировать риск атеросклероза у больных РА. Оптимальное соотношение специфичности и чувствительности продемонстрировано для шкалы mSCORE. По данным A. Corrales и соавт. [45] для каждого увеличения ССР mSCORE на 1% вероятность наличия бляшек увеличилась в 1,22 раза.

Сравнительная оценка ERS-RA с традиционными калькуляторами ССР у пациентов с РА в нашей и других работах [46] не показала каких-либо преимуществ данной шкалы в диагностике субклинического атеросклероза сонных артерий.

Заключение

Калькуляторы mSCORE, RRS, ASSIGN, QRISK3 в равной степени прогнозируют атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных РА. Оптимальное соотношение специфичности и чувствительности показано для шкалы mSCORE. Стратификация риска ССЗ у больных РА должна включать оценку толщины КИМ сонных артерий. Для идентификации риска развития ССЗ у больных РА

наиболее информативными являются вычисление mSCORE и определение толщины КИМ сонных артерий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Исследование выполнено в рамках поискового научного исследования «Ревматоидный артрит и коморбидная патология: диагностика и персонифицированная терапия» (номер темы 0397-2020-0002/номер государственной регистрации АААА-А20-120040190015-5), Технология стратификации сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом.

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

All authors were involved into conducting of the research and preparing of the manuscript. All authors accepted the final version of the manuscript. The authors received no fees.

Список сокращений

АСБ – атеросклеротические бляшки
АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду
ГК – глюкокортикоиды
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КИМ – комплекс интима-медиа
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ОХС – общий холестерин
РА – ревматоидный артрит
РФ – ревматоидный фактор
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск
ФР – факторы риска
ХС – холестерин
ASSIGN (Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment) – Оценка сердечно-сосудистого риска для создания рекомендаций и назначения профилактического лечения шотландской межвузовской группы
ERS-RA (Expanded Risk Score in RA) – расширенная оценка риска при РА
EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) – Европейская антиревматическая лига
HAQ (Health Assessment Questionnaire) – индекс оценки нарушений жизнедеятельности
mSCORE – модифицированный индекс SCORE
RRS – Шкала риска Рейнольдса (Reynolds Risk Score)
SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) – Систематическая оценка коронарного риска

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Rheumatology. Russian clinical guidelines. Ed. EL Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
2. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В., и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):283-9 [Panafidina TA, Kondratyeva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):283-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-283-289
3. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Савушкина Н.М., и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Соврем. ревматология*. 2019;13(3):10-6 [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Mod Rheumatol*. 2019;13(3):10-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-3-10-16
4. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: the spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol Clin*. 2019;15(2):102-8. DOI:10.1016/j.reuma.2017.06.002
5. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200726
6. Wang H, Li X, Gong G. Cardiovascular outcomes in patients with co-existing coronary artery disease and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(14):e19658. DOI:10.1097/MD.00000000000019658
7. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013;80(1):29-33. DOI:10.1016/j.jbspin.2012.02.005
8. Pappas DA, Nyberg F, Kremer JM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2331-40. DOI:10.1007/s10067-018-4113-3
9. Crowson CS, Rollefstad S, Ikeda E, et al. A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):48-54. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211735.5
10. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
11. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003. DOI:10.1016/s0195-668x(03)00114-3
12. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611-9. DOI:10.1001/jama.297.6.611

13. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl.2):S49-73. DOI:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
14. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118:2243-51.
15. Arts EE, Poppa C, Den Broeder AA, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):668-74. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204024
16. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, et al. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):420-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.03.044
17. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209775
18. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardio-vascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93:172-6.
19. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335:136.
20. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. *Heart*. 2008;94:34-9.
21. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2099. DOI:10.1136/bmj.j2099
22. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(8):1995-2003. DOI:10.1002/art.39195
23. Saba L, Jamthikar A, Gupta D, et al. Global perspective on carotid intima-media thickness and plaque: should the current measurement guidelines be revisited? *Int Angiol*. 2019;38(6):451-65. DOI:10.23736/s0392-9590.19.04267-6
24. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1682-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehq185
25. Khanna NN, Jamthikar AD, Gupta D, et al. Performance evaluation of 10-year ultrasound image-based stroke/cardiovascular (CV) risk calculator by comparing against ten conventional CV risk calculators: a diabetic study. *Comput Biol Med*. 2019;105:125-43. DOI:10.1016/j.combiomed
26. Dessein PH, Semb AG. Could cardiovascular disease risk stratification and management in rheumatoid arthritis be enhanced? *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1743-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203911
27. Colaco K, Ocampo V, Ayala AP, et al. Predictive Utility of Cardiovascular Risk Prediction Algorithms in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2020;47(6):928-38. DOI:10.3899/jrheum.190261
28. Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza IJ, et al. Assessment of six cardiovascular risk calculators in Mexican mestizo patients with rheumatoid arthritis according to the EULAR 2015/2016 recommendations for cardiovascular risk management. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1387-93. DOI:10.1007/s10067-017-3551-7
29. Cacciapaglia F, Fornaro M, Venerito V, et al. Cardiovascular risk estimation with 5 different algorithms before and after 5 years of bDMARD treatment in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2020:e13343. DOI:10.1111/eci.13343
30. Wahlin B, Innala L, Magnusson S, et al. Performance of the Expanded Cardiovascular Risk Prediction Score for Rheumatoid Arthritis Is Not Superior to the ACC/AHA Risk Calculator. *J Rheumatol*. 2019;46(2):130-7. DOI:10.3899/jrheum.171008
31. Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:224-34.
32. Corrales A, Vegas-Revenga N, Rueda-Gotor J, et al. Carotid plaques as predictors of cardiovascular events in patients with Rheumatoid Arthritis. Results from a 5-year-prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1333-8. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.03.011
33. Kobayashi H, Giles JT, Polak JF, et al. Increased prevalence of carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis is artery-specific. *J Rheumatol*. 2010;37(4):730-9. DOI:10.3899/jrheum.090670
34. Semb AG, Rollefstad S, Provan SA, et al. Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(4):359-68. DOI:10.3899/jrheum.120621
35. Ristić GG, Lepić T, Glišić B, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology*. 2010;49(6):1076-81. DOI:10.1093/rheumatology/kep456
36. Dehghan P, Rajaei A, Moeinuddin R, Alizadeh AM. Prevalence of atherosclerosis in patients with inactive rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(8):1363-6. DOI:10.1007/s10067-015-2996-9
37. Hannawi SM, Hannawi H, Alokaily F, Al Salmi I. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients of the Gulf Cooperated Council. *Saudi Med J*. 2020;41(9):1022-5. DOI:10.15537/smj.2020.9.25319
38. Dalbeni A, Giollo A, Bevilacqua M, et al. Traditional cardiovascular risk factors and residual disease activity are associated with atherosclerosis progression in rheumatoid arthritis patients. *Hypertens Res*. 2020;43(9):922-8. DOI:10.1038/s41440-020-0441-1
39. Del Rincon I, Polak JF, O'Leary DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1118-23. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-205058
40. Pope JE, Nevskaya T, Barra L, Parraga G. Carotid artery atherosclerosis in patients with active rheumatoid arthritis: predictors of plaque occurrence and progression over 24 weeks. *Open Rheumatol J*. 2016;10:49. DOI:10.2174/1874312901610010049
41. Jamthikar AD, Puvvula A, Gupta D, et al. Cardiovascular disease and stroke risk assessment in patients with chronic kidney disease using integration of estimated glomerular filtration rate, ultrasonic image phenotypes, and artificial intelligence: a narrative review. *Int Angiol*. 2020;40(2):150-64. DOI:10.23736/S0392-9590.20.04538-1
42. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(9):540-3. DOI:10.1093/eurheartj/ehq398
43. Pauli N, Puchałowicz K, Kuligowska A, et al. between IL-6 and Echo-Parameters in Patients with Early Onset Coronary Artery Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(4):189. DOI:10.3390/diagnostics9040189
44. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J*. 2008;10(7):494-8.
45. Corrales A, Vegas-Revenga N, Atienza-Mateo B, et al. Combined use of QRISK3 and SCORE as predictors of carotid plaques in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020:keaa718. DOI:10.1093/rheumatology/keaa718
46. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, et al. The Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis (ERS-RA): performance of a disease-specific calculator in comparison with the traditional prediction scores in the assessment of the 10-year risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14656. DOI:10.4414/smw.2018.14656

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Распространенность саркопении у пациентов с ревматологической патологией

Ю.В. Лавришева¹, А.А. Яковенко^{✉2}, А.Ш. Румянцев³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить распространенность саркопении у ревматологических пациентов.

Материалы и методы. Обследованы 317 пациентов с документированной ревматологической патологией, среди них 201 женщина и 116 мужчин, возраст пациентов колебался в диапазоне от 21 до 58 лет, средний возраст на момент включения пациентов в исследование составил 41,1±7,3 года. Диагностику саркопении выполняли с помощью метода, рекомендованного The European Working Group on Sarcopenia in Older People 2.

Результаты. Снижение массы скелетных мышц по данным индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры составило 31,2% (99 пациентов), снижение мышечной силы по данным кистевой динамометрии отмечалось у 44,5% (141) пациентов, низкая работоспособность скелетной мускулатуры по результатам NIH Toolbox 4 Meter Walk Gait Speed Test – у 42,8% (135) пациентов. Распространенность предполагаемой саркопении (probable sarcopenia) составила 13,3% (42 пациента) и саркопении, в том числе тяжелой степени, – 31,2% (99) пациентов. Получены статистически значимые различия между группами пациентов в зависимости от длительности ревматологического заболевания и распространенности саркопении ($\chi^2=19,328$; $p=0,001$).

Заключение. Саркопения встречается у 1/3 госпитализированных ревматологических пациентов.

Ключевые слова: распространенность, саркопения, ревматологические заболевания

Для цитирования: Лавришева Ю.В., Яковенко А.А., Румянцев А.Ш. Распространенность саркопении у пациентов с ревматологической патологией. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 568–572. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200788

ORIGINAL ARTICLE

The prevalence of sarcopenia in patients with rheumatological pathology

Iuliia V. Lavrishcheva¹, Aleksandr A. Jakovenko^{✉2}, Aleksandr Sh. Rumyantsev³

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To assess the prevalence of sarcopenia in rheumatological patients.

Materials and methods. 317 patients with rheumatological pathology were examined, among them 201 women and 116 men, the age of patients ranged from 21 to 58 years, the average age at the time of inclusion of patients in the study was 41.1±7.3 years. Sarcopenia was diagnosed using the method recommended by The European Working Group on Sarcopenia in Older People 2.

Results. The frequency of occurrence of a decrease in the appendicular skeletal muscle mass to the appendicular skeletal muscle mass index was 31.2% (99 patients), a decrease in muscle strength according to the wrist dynamometry was observed in 44.5% (141) patients, low skeletal muscle performance according to the results NIH Toolbox 4 Meter Walk Gait Speed Test in 42.8% (135) patients. The prevalence of suspected sarcopenia (probable sarcopenia) was 13.3% (42 patients) and sarcopenia, including severe 31.2% (99) patients. Statistically significant differences were obtained between groups of patients depending on the duration of rheumatological disease and the prevalence of sarcopenia ($\chi^2=19.328$; $p=0.001$).

Conclusion. Sarcopenia occurs in a third of hospitalized rheumatological patients.

Keywords: prevalence, sarcopenia, rheumatological diseases

For citation: Lavrishcheva IV, Jakovenko AA, Rumyantsev ASH. The prevalence of sarcopenia in patients with rheumatological pathology. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 568–572. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200788

Введение

Скелетные мышцы генерируют силу, обеспечивают локомоцию, поддерживают осанку, регулируют обмен веществ и секретируют миокины с аутокринными, паракринными и эндокринными эффектами. В физиологических условиях мышца обладает способностью восстанавливаться после

избыточных внешних и внутренних воздействий. Однако эта естественная регенеративная способность снижается с возрастом, а также на фоне хронических воспалительных заболеваний, что ведет к снижению функции в связи с потерей мышечной массы и развитием фиброза [1–4].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Яковенко Александр Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. нефрологии и диализа ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». Тел.: +7(952)362-54-64; e-mail: leptin-rulit@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1045-9336

Лавришева Юлия Владимировна – врач-ревматолог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: lavrisheva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3073-2785

Румянцев Александр Шаликович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: rash.56@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9455-1043

✉ **Aleksandr A. Jakovenko.** E-mail: leptin-rulit@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1045-9336

Iuliia V. Lavrishcheva. ORCID: 0000-0002-3073-2785

Aleksandr Sh. Rumyantsev. ORCID: 0000-0002-9455-1043

В настоящее время эффективные клинические стратегии восстановления нативной структуры и функции мышечной ткани крайне ограничены. Поэтому раннее выявление признаков саркопении приобретает не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

Согласно консенсусу The European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) под саркопенией понимают прогрессирующее генерализованное повреждение скелетной мускулатуры, которое приводит к повышению риска неблагоприятных событий, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и увеличение смертности [5]. Для постановки диагноза «саркопении» необходимо обязательное определение у пациента общей массы скелетной мускулатуры/массы аппендикулярных скелетных мышц (АСМ) с последующим расчетом индекса массы скелетной мускулатуры/индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры (ИАСМ), мышечной силы и работоспособности скелетной мускулатуры [6]. Снижение только мышечной силы скелетной мускулатуры свидетельствует о высокой вероятности наличия у пациента саркопении (probable sarcopenia – предполагаемая саркопения). Для подтверждения диагноза необходимо сочетание снижения мышечной силы скелетной мускулатуры и ИАСМ. Одновременное снижение ИАСМ, мышечной силы и работоспособности скелетной мускулатуры свидетельствует о наличии тяжелой саркопении [5].

В настоящее время согласно EWGSOP2 в зависимости от этиологии саркопении подразделяют на первичную (age-related sarcopenia – возрастассоциированную саркопению) и вторичную саркопению (disease-related sarcopenia – саркопению, ассоциированную с заболеванием) [5, 7, 8]. Основным патогенетическим механизмом развития вторичной саркопении является стойкое повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови, в том числе интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α . В связи с этим особый интерес представляет оценка распространенности саркопении у пациентов с ревматологической патологией, для которых в целом характерно значительное стойкое повышение уровня провоспалительных цитокинов [9].

По данным немногих зарубежных исследований, распространенность саркопении в популяции ревматологических больных колеблется в пределах 20–37% [10–12]. Пациенты с саркопенией характеризуются плохой социальной адаптацией, более низкой физической активностью и склонностью к депрессии [11]. Кроме того, наличие у них саркопении относится к независимым предикторам заболеваемости и смертности [13].

Несмотря на высокую клиническую значимость саркопении, ее влияние на заболеваемость и смертность, до настоящего времени в Российской Федерации не проведено ни одного исследования, уточняющего распространенность саркопении при ревматологических заболеваниях.

Цель исследования – оценить распространенность саркопении у ревматологических пациентов, госпитализированных в специализированное отделение клиники экспертного класса.

Материалы и методы

Обследованы 317 пациентов с документированной ревматологической патологией. Среди них 201 женщина и 116 мужчин. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 21 до 58 лет, средний возраст на момент включения в исследование составил $41,1 \pm 7,3$ года. Критерий включения в исследование: документированный ревматологический диагноз. Критерии исключения: длительность

ревматологического заболевания менее 1 года, госпитализация по любому поводу или признаки острого воспалительного процесса в течение последних 3 мес, наличие сахарного диабета, онкопатологии, вирусного гепатита и ВИЧ. Среди пациентов, включенных в исследование, у 79 диагностирована системная красная волчанка, у 98 – ревматоидный артрит, у 72 – системная склеродермия, у 68 – анкилозирующий спондилоартрит. Всем пациентам проведено традиционное клиничко-лабораторное обследование. По результатам лабораторного обследования группа в целом характеризовалась повышенным уровнем С-реактивного белка – СРБ ($7,46 \pm 8,06$ мг/л), наличием анемии легкой степени тяжести (гемоглобин – $114,4 \pm 10,7$ г/л), нормальным уровнем лейкоцитов крови ($6,4 \pm 1,7 \times 10^9$ /л) и лимфоцитов крови ($1,9 \pm 0,5 \times 10^9$ /л), допустимым уровнем показателей белкового обмена (общий белок в сыворотке крови – $69,3 \pm 3,8$ г/л, альбумин в сыворотке крови – $38,1 \pm 4,2$ г/л, преальбумин в сыворотке крови – $33,5 \pm 1,8$ мг/дл), нормальным уровнем общего холестерина крови ($4,92 \pm 1,42$ ммоль/л), трансферрина крови ($2,01 \pm 0,23$ г/л) и креатинина крови ($95,1 \pm 11,2$ мкмоль/л).

Диагностику саркопении выполняли с помощью методики, рекомендованной EWGSOP2 [5]. Для оценки массы АСМ пациента использовали: 8-точечную тактильную тетраполярную мультисигментную биоимпедансометрию (Bioelectrical impedance analysis) на анализаторе состава тела InBody (Inbody Co. Ltd, Южная Корея) с диапазоном частот 1–1000 кГц, по 10 измерений для каждой из 6 частот по каждому из 5 сегментов тела (правая и левая руки, правая и левая ноги, туловище) с последующим расчетом ИАСМ [5]. Для расчета массы АСМ (кг) использована формула [14]:

$$\text{АСМ} = -2,798 + (0,197 \times \text{RI}) + (0,106 \times \text{масса, кг}) + (1,824 \times \text{пол}) + (0,054 \times \text{Хс}),$$

где пол (мужчины=1; женщины=0); RI – резистивный индекс ($\text{см}^2/\text{Ом}$); Хс – реактивное сопротивление, Ом.

ИАСМ рассчитывали как отношение АСМ (кг) по данным Bioelectrical impedance analysis к квадрату роста в метрах. Нормальной величиной ИАСМ считали: для мужчин – более $7,0 \text{ кг}/\text{м}^2$, для женщин – более $5,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ [5]. Мышечную силу определяли с помощью кистевого динамометра с ручным захватом (Kern&Sohn, Германия). Измерения выполнены на доминантной руке. За результат принимали среднее значение трех последовательных измерений. Нормальной величиной мышечной силы считали: для мужчин – более 27 кг, для женщин – более 16 кг [5]. Оценку работоспособности скелетной мускулатуры проводили по результатам NIH Toolbox 4 Meter Walk Gait Speed Test [5]. Под нормальной работоспособностью скелетной мускулатуры понимали скорость ходьбы не менее $0,8 \text{ м}/\text{с}$ как для мужчин, так и для женщин [5].

Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли дневники, где указывали качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение 3 последовательных дней. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали рекомендации Продовольственной и сельскохозяйственной организации Организации Объединенных Наций (The Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO) [15]: адекватное потребление пищевого белка – $1,1 \text{ г}/\text{кг}$ идеальной массы тела в сутки, энергетическая ценность суточного рациона – 30–35 ккал/кг идеальной массы тела в сутки.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы опи-

сательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Рассчитывали показатели значимости диагностических тестов: чувствительность и специфичность. Для определения пороговых значений проводили ROC-анализ. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ Statistica Ver. 8.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты

Снижение массы АСМ по данным ИАСМ отмечалось у 99 (31,2%) пациентов, снижение мышечной силы по данным кистевой динамометрии – у 141 (44,5%) пациента, низкая работоспособность скелетной мускулатуры по результатам NIH Toolbox 4 Meter Walk Gait Speed Test – у 135 (42,8%) пациентов. Распространенность предпола-

Таблица 1. Основные клиничко-лабораторные показатели в зависимости от наличия саркопении
Table 1. Basic clinical and laboratory parameters depending on the presence of sarcopenia

Показатель	Саркопении		P
	нет (n=218)	есть (n=99)	
Общий белок в сыворотке крови, г/л	70,1 $\pm$ 3,8	63,2 $\pm$ 3,1	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	38,9 $\pm$ 2,9	32,8 $\pm$ 3,2	0,0001
Преальбумин, мг/дл	34,2 $\pm$ 1,2	29,1 $\pm$ 1,7	0,001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	4,89 $\pm$ 1,24	4,21 $\pm$ 1,54	0,002
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	2,11 $\pm$ 0,37	1,61 $\pm$ 0,30	0,0001
Лимфоциты крови, 10 ⁹ /л	2,00 $\pm$ 0,44	1,55 $\pm$ 0,37	0,0001
СРБ в сыворотке крови, мг/л	6,21 $\pm$ 4,24	13,36 $\pm$ 7,11	0,001
ИМТ, кг/м ²	28,2 $\pm$ 4,8	23,1 $\pm$ 2,7	0,0001
Жировая масса тела, кг, по данным биоимпедансометрии (БИМ)	21,2 $\pm$ 8,1	25,9 $\pm$ 5,9	0,001
ИАСМ, кг/м ²	8,07 $\pm$ 0,96	6,21 $\pm$ 0,43	0,0001
Мышечная сила по данным динамометрии, кг	29,8 $\pm$ 6,9	21,2 $\pm$ 4,4	0,0001
Работоспособность скелетной мускулатуры по результатам NIH Toolbox 4 Meter Walk Gait Speed Test, м/с	1,3 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,2	0,0001

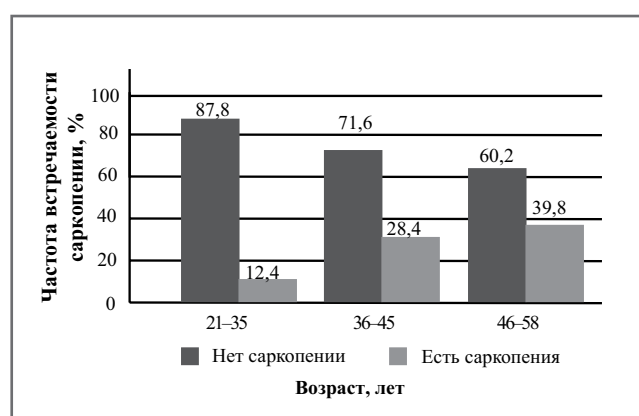


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста и наличия саркопении.

Fig. 1. Distribution of patients depending on their age and the presence of sarcopenia.

гаемой саркопении (probable sarcopenia) составила 13,3% (42 пациента), а саркопении, в том числе тяжелой степени, – 31,2% (99 пациентов). При анализе распространенности саркопении в зависимости от пола пациента получены следующие данные. Предполагаемая саркопении (probable sarcopenia) диагностирована у 2 (1%) женщин и 40 (34%) мужчин, саркопении, в том числе тяжелой, – у 59 (55%) мужчин и 40 (20%) женщин. Наиболее высокая распространенность саркопении отмечалась у пациентов с системной красной волчанкой – 44 (55,5%) пациента. У больных ревматоидным артритом, системной склеродермией и анкилозирующим спондилоартритом мы регистрировали саркопению соответственно у 21 (21,5%), 15 (21%) и 29 (42%) пациентов.

Адекватность потребления основных нутриентов определяли по пищевым дневникам в соответствии с рекомендациям FAO. При наличии саркопении изолированная недостаточность потребления белка наблюдалась у 1,5%, калорий – у 2,1%, сочетанная недостаточность белка и калорий – у 1,7% пациентов.

Характер изменения основных клиничко-лабораторных показателей, показателей компонентного состава тела и критериев саркопении в зависимости от наличия саркопении представлен в **таблице 1**.

У пациентов с саркопенией выявляли статистически значимо более низкие уровни альбумина, преальбумина, общего белка, общего холестерина, трансферрина и числа лимфоцитов крови. При этом уровень СРБ у пациентов с саркопенией статистически значимо выше по сравнению с пациентами без саркопении. Как и ожидалось, у пациентов с саркопенией выявлены более низкие значения индекса массы тела (ИМТ), ИАСМ, мышечной силы по данным кистевой динамометрии, работоспособности скелетной мускулатуры по результатам NIH Toolbox 4 Meter Walk Gait Speed Test ($p < 0,001$ по всем показателям), а также более высокие значения жировой массы тела ($p < 0,001$).

При оценке распространенности саркопении в зависимости от возраста пациентов получены данные, представленные на **рис. 1**.

Наибольшая доля пациентов с саркопенией находилась в возрасте более 45 лет. Таким образом, можно говорить, что возраст пациента является независимым фактором риска развития саркопении у ревматологических пациентов в общей популяции, что подтверждено при проведении однофакторного дисперсионного анализа ($\chi^2=11,127$; $p=0,001$).

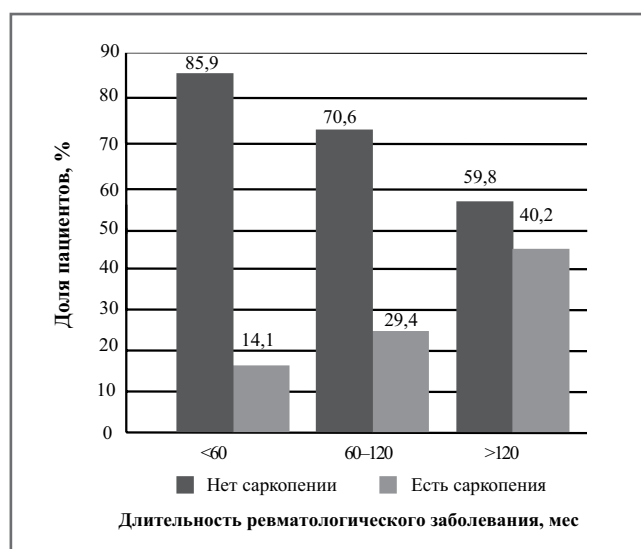


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от длительности ревматического заболевания и наличия саркопении.

Fig. 2. Distribution of patients depending on rheumatic disease duration and the presence of sarcopenia.

На рис. 2 представлена распространенность саркопении в зависимости от длительности ревматического заболевания.

Доля пациентов с саркопенией прямо пропорциональна длительности ревматического заболевания. По нашим данным, наиболее низкая распространенность саркопении – среди пациентов с длительностью ревматического заболевания менее 5 лет. В связи с этим можно считать, что длительность ревматического заболевания является независимым фактором риска развития саркопении, что также подтверждалось при проведении однофакторного дисперсионного анализа ($\chi^2=19,328$; $p=0,001$).

Обсуждение

Распространенность предполагаемой саркопении (probable sarcopenia) составила 13,3% (42 пациента), а саркопении, в том числе тяжелой степени, – 31,2% (99 пациентов). Наиболее высокая распространенность саркопении отмечалась у пациентов с системной красной волчанкой – практически у каждого второго, что, видимо, связано с высоким уровнем воспалительного стресса. Складывается впечатление, что в отличие от первичной вторичная саркопении реже соответствует представлению об этапности развития: снижение мышечной силы – снижение количества или качества мышечной ткани – низкая работоспособность скелетной мускулатуры. Вероятно, активность воспалительного стресса способствует тому, что эти процессы могут протекать параллельно.

Также обращало на себя внимание, что среди пациентов с диагностированной предполагаемой саркопенией (probable sarcopenia) подавляющее большинство составили мужчины (95%). Схожие гендерные различия также получены некоторыми зарубежными авторами [16]. Возникает необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на изучение данного феномена, а также решения вопроса о возможном пересмотре норм массы АСМ и ИАСМ как у мужчин в сторону их снижения, так и у женщин в сторону увеличения.

У части больных выявлено саркопеническое ожирение. Эта находка позволяет говорить о том, что ориентация на ИМТ у пациентов ревматологического профиля может затруднять скрининг и рассматриваться как одно из клинических осложнений саркопении [17].

Потеря мышечной массы сопровождается снижением затрат энергии на поддержание основного обмена, что может способствовать увеличению объема жировой ткани [18]. В свою очередь, накопление висцеральной жировой ткани может быть связано с хроническим субклиническим воспалением, которое, в свою очередь, усугубляет саркопению [19].

При анализе пищевых дневников мы не получили достоверных данных, свидетельствующих о том, что одной из причин развития саркопении ревматологических пациентов может быть недостаточное потребление белка и/или энергии. Вместе с тем показано, что доля пациентов с саркопенией возрастает по мере увеличения длительности ревматического заболевания, что позволяет считать анамнез более 5 лет независимым фактором риска.

Схожие достоверные тенденции нами выявлены и при оценке влияния возраста на распространенность саркопении. Складывается впечатление, что больные старше 35 лет могут рассматриваться как группа риска в отношении данного осложнения.

Заключение

Распространенность саркопении у ревматологических пациентов в нашем исследовании составила более 30%. Обследованы только больные, госпитализированные в один клинический центр, что следует отнести к ограничениям исследования. Однако значительная доля испытуемых с наличием саркопении свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на уточнение ее распространенности в зависимости от характера и активности ревматического заболевания. Не меньший интерес представляет изучение влияния биологической терапии на развитие данного осложнения.

Исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

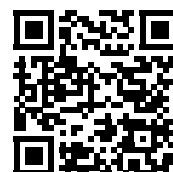
АСМ – аппендикулярные скелетные мышцы
ИАСМ – индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры
ИМТ – индекс массы тела

СРБ – С-реактивный белок
EWGSOP2 – The European Working Group on Sarcopenia in Older People 2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blau HM, Cosgrove BD, Ho ATV. The central role of muscle stem cells in regenerative failure with aging. *Nat Med*. 2015;21:854-62. DOI:10.1038/nm.3918
2. Järvinen TA, Järvinen M, Kalimo H. Regeneration of injured skeletal muscle after the injury. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014;3(4):337-45.
3. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology*. 2008;9:213-28. DOI:10.1007/s10522-008-9131-0
4. Turner NJ, Badylak SF. Regeneration of skeletal muscle. *Cell Tissue Res*. 2012;347:759-74. DOI:10.1007/s00441-011-1185-1187
5. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169
6. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393(10191):2636-46. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31138-9
7. Mijnders DM, Koster A, Schols JM, et al. Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES-Reykjavik Study. *Age Ageing*. 2016;45(5):614-20. DOI:10.1093/ageing/afw090
8. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1-9. DOI:10.1016/j.clnu.2018.08.002
9. Ogbechi J, Clanchy FI, Huang YS, et al. IDO activation, inflammation and musculoskeletal disease. *Exp Gerontol*. 2020;131:110820. DOI:10.1016/j.exger.2019.110820
10. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Changes in body composition and bone mineral density in postmenopausal women with psoriatic arthritis. *Reumatologia*. 2017;55:215-21. DOI:10.5114/reum.2017.71627
11. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(4):589-95. DOI:10.1080/14397595.2018.1510565
12. El Maghraoui A, Ebo'o FB, Sadni S, et al. Is there a relation between pre-sarcopenia, sarcopenia, cachexia and osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis? *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:268. DOI:10.1186/s12891-016-1155-z
13. Ngeuleu A, Allali F, Medrere L, et al. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: Prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int*. 2017;37:1015-20. DOI:10.1007/s00296-017-3665-x
14. Sergi G, De Rui M, Veronese N, et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin Nutr*. 2015;34(4):667-73. DOI:10.1016/j.clnu.2014.07.010
15. Human Energy Requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Available at: <http://www.fao.org/3/a-y5686e.pdf>. Accessed: 05.11.2018.
16. Barone M, Viggiani MT, Anelli MG. Sarcopenia in Patients with Rheumatic Diseases: Prevalence and Associated Risk Factors. *J Clin Med*. 2018;7(12):504. DOI:10.3390/jcm7120504
17. Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):321-31. DOI:10.1007/s42000-018-0049-x
18. Stenholm S, Harris TB, Hantanen T, et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(6):693-700. DOI:10.1097/MCO.0b013e328312c37d
19. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, et al. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(5):388-95. DOI:10.1016/j.numecd.2007.10.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.01.2020



OMNIDOCTOR.RU

Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориазическим артритом: данные Общероссийского регистра

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

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», Великий Новгород, Россия;

⁴ГБУЗ Свердловской области «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия;

⁵ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориазическим артритом (ПсА) в реальной практике.

Материалы и методы. В Общероссийский регистр включены 614 больных ПсА [жен/муж – 331 (54%)/283 (46%)]. Средний возраст – 45,2±0,52 года, длительность ПсА – 5,7±0,27 года, псориаза – 15,71±0,56 года. Больным проводили обследование, оценивали индекс массы тела (ИМТ), активность ПсА по DAPSA, cDAPSA, анализ сопутствующих заболеваний. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ (кг/м²): нормальный <25 (1-я группа), повышенный – 25–30 (2-я группа), ожирение >30 (3-я группа).

Результаты. Среднее значение ИМТ составило 27,7±0,23 кг/м², нормальный ИМТ – у 213 (34,7%), повышенный – у 214 (34,8%) и ожирение – у 187 (30,5%). Сопутствующие заболевания – у 297 (48%). В 3-й группе достоверно чаще, чем в 1 и 2-й, наблюдалась артериальная гипертензия ($p<0,0001$); чаще, чем во 2-й группе, – сахарный диабет ($p<0,0001$), метаболический синдром ($p<0,0001$); чаще, чем в 1-й группе, – ишемическая болезнь сердца ($p=0,026$). Активность ПсА на момент начала наблюдения, через 6 и 12 мес была значимо выше в 3-й группе ($p<0,031$). У больных с ожирением шанс снижения активности заболевания до умеренного/низкого уровня и ремиссии на фоне терапии в течение 6 и 12 мес в 2,484 раза ниже, чем в 1 группе, и в 2,346 раза ниже, чем во 2-й группе: отношение шансов 2,346 (95% доверительный интервал 1,07–5,143) и 2,484 (95% доверительный интервал 1,135–5,439) соответственно.

Заключение. У большинства (65,3%) больных ПсА ИМТ превышал норму. Ожирение ассоциируется с высокой частотой кардиометаболических нарушений, с более высокой активностью ПсА и меньшей эффективностью лечения.

Ключевые слова: регистр больных псориазическим артритом, псориазический артрит, индекс массы тела, кардиометаболические нарушения, активность псориазического артрита

Для цитирования: Корсакова Ю.А., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Василенко Е.А., Василенко А.А., Кузнецова Н.А., Патрикеева И.М., Насонов Е.А. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориазическим артритом: данные Общероссийского регистра. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 573–580.

DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200789

ORIGINAL ARTICLE

The relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in psoriatic arthritis patients: data from the Russian register

Yuliia L. Korsakova^{✉1}, Tatiana V. Korotaeva¹, Elena Iu. Loginova¹, Elena E. Gubar¹, Elizaveta A. Vasilenko², Aleksei A. Vasilenko³, Natalia A. Kuznetsova⁴, Irina M. Patrikeeva⁵, Evgeny L. Nasonov^{1,6}

¹Nasonov Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod, Russia;

⁴City Clinical Hospital №40, Ekaterinburg, Russia;

⁵Regional Clinical Hospital №1, Tyumen, Russia;

⁶Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in patients with psoriatic arthritis (PsA) in real practice.

Materials and methods. The Russian register included 614 PsA patients [female – 331 (54%)/283 (46%)]. Average age – 45.2±0.52 years, PsA duration – 5.7±0.27 years, psoriasis – 15.71±0.56 years. Patients underwent examination, body mass index (BMI), PsA activity according to DAPSA, cDAPSA, analysis of concomitant diseases were assessed. The patients were divided into 3 groups depending on BMI (kg/m²): normal <25 (group 1), increased – 25–30 (group 2), obesity >30 (group 3).

Results. The average BMI was 27.7±0.23 kg/m², normal BMI – in 213 (34.7%), increased – in 214 (34.8%) and obesity – in 187 (30.5%). Concomitant diseases – in 297 (48%). In group 3, arterial hypertension was observed significantly more often than in groups 1 and 2 ($p<0.0001$); more often than in group 2 – diabetes mellitus ($p<0.0001$), metabolic syndrome ($p<0.0001$); more often than in group 1 – ischemic heart disease ($p=0.026$). PsA activity at Baseline, after 6/12 months was significantly higher in group 3 ($p<0.031$). In obese patients, the chance

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Корсакова Юлия Леонидовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. спондилоартритов и псориазического артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(909)690-63-12; e-mail: yulkorsakova@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5968-2403

✉ Yuliia L. Korsakova. E-mail: yulkorsakova@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5968-2403

of a decrease in disease activity to a moderate/low level and remission during therapy for 6/12 months is 2.484 times lower than in group 1, and 2.346 times lower than in group 2: odds ratio 2.346 (95% confidence interval 1.07–5.143) and 2.484 (95% confidence interval 1.135–5.439), respectively.

Conclusion. In the majority (65.3%) of PsA patients, BMI exceeded the norm. Obesity is associated with a high incidence of cardiometabolic disorders, with higher PsA activity and lower treatment efficacy.

Keywords: register of psoriatic arthritis patients, psoriatic arthritis, body mass index, cardiometabolic disorders, psoriatic arthritis activity

For citation: Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova Elu, Gubar EE, Vasilenko EA, Vasilenko AA, Kuznetsova NA, Patrikeeva IM, Nasonov EL. The relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in psoriatic arthritis patients: data from the Russian register. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (5): 573–580. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200789

Введение

Псориатический артрит (ПсА) является хроническим воспалительным заболеванием с суставными и внесуставными проявлениями: поражением периферических суставов и позвоночника, энтезитами, дактилитами, псориазом (Пс), воспалительными заболеваниями кишечника и увеитом [1].

У больных Пс и ПсА часто выявляются сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД), остеопороз, злокачественные новообразования, жировая болезнь печени, депрессия и тревожность [2, 3].

Повышенный риск развития кардиоваскулярных заболеваний у больных ПсА [4] может быть связан с наличием хронического воспаления, которое ускоряет атеросклеротический процесс, и повышенной распространенностью факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ожирение, курение, гипертония, диабет и гиперлипидемия [5–9]. Как показывают исследования, ожирение чаще встречается при ПсА по сравнению с Пс без артрита, и с возрастом наблюдается увеличение распространенности ожирения [10]. При ПсА наблюдается более высокий средний индекс массы тела (ИМТ), чем при Пс, ревматоидном артрите, а также если сравнивать с населением в целом [6]. Особенно часто ожирение встречается у женщин, страдающих ПсА, при сравнении с общей популяцией. Гипертония и курение также более

распространены среди женщин с ПсА по сравнению с обследованными лицами из общей популяции [11].

У больных ПсА, страдающих ожирением, наблюдаются ассоциация с более высокой активностью заболевания, более низкая приверженность лечению и снижение вероятности ответа на ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [12, 13].

Ассоциация ожирения у больных ПсА с различными сопутствующими заболеваниями и активностью болезни активно изучается. Однако данные по больным ПсА в Российской Федерации довольно ограничены.

Цель исследования – изучить взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных ПсА в реальной практике.

Материалы и методы

Данное исследование является многоцентровым наблюдательным, в нем принимают участие взрослые больные ПсА из 43 субъектов РФ, подписавшие форму информированного согласия на включение в Общероссийский регистр. Представленные данные охватывают период наблюдения с января 2016 по 26 ноября 2019 г. Каждые 6 мес сотрудники медицинских центров, участвующих в регистре, производили сбор данных с последующим занесением их в утвержденную электронную индивидуальную регистрационную карту пациента (e-CRF*).

Коротаева Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, зав. лаб. спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0003-0579-1131

Логина Елена Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-6875-4552

Губарь Елена Ефимовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5015-7143

Василенко Елизавета Алексеевна – ассистент каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-2153-5429

Василенко Алексей Антонович – зав. ревматологическим отд. ГОБУЗ НОКБ. ORCID: 0000-0002-5486-2576

Кузнецова Наталья Александровна – канд. мед. наук, врач-ревматолог консультативно-диагностической поликлиники ГАУЗ СО «ГКБ №40». ORCID: 0000-0002-4972-7716

Патрикеева Ирина Михайловна – зав. ревматологическим отд. ГБУЗ ТО «ОКБ №1», гл. специалист-ревматолог Деп. здравоохранения Тюменской области, ORCID: 0000-0003-0530-0080

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1598-8360

Tatiana V. Korotaeva. ORCID: 0000-0003-0579-1131

Elena Iu. Loginova. ORCID: 0000-0001-6875-4552

Elena E. Gubar. ORCID: 0000-0001-5015-7143

Elizaveta A. Vasilenko. ORCID: 0000-0003-2153-5429

Aleksei A. Vasilenko. ORCID: 0000-0002-5486-2576

Natalia A. Kuznetsova. ORCID: 0000-0002-4972-7716

Irina M. Patrikeeva. ORCID: 0000-0003-0530-0080

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

Проводился анализ частоты и структуры сопутствующих заболеваний, наличие которых подтверждено врачами-специалистами. Диагнозы регистрировали по кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра: ПсА – L40.5, M07.0–M07.3; заболевания сердечно-сосудистой системы – I00–I99; заболевания органов пищеварения – K00–K93, B15–B19; болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, не связанные с Пс, – M00–M99; болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ – E00–E90; болезни мочеполовой системы – N00–N99.

В Общероссийский регистр больных ПсА включены 614 больных ПсА: 331 (54%) женщина и 283 (46%) мужчины. Диагноз ПсА устанавливался на основании соответствия классификационным критериям CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis) [14]. Средний возраст больных – 45,2±0,52 года. Медиана возраста пациентов составила 48 лет (от 19 до 84 лет): у женщин – 50 лет (от 20 до 84), у мужчин – 42 года (от 19 до 82). Среди пациентов регистра в возрасте до 40 лет – 60% мужчин и 40% женщин, в возрасте от 40 лет – 39,6% мужчин и 60,4% женщин. Длительность ПсА – 5,7±0,27 года, Пс – 15,71±0,56 года.

У пациентов Общероссийского регистра наблюдались различные клинические формы ПсА: у 30 (5%) больных – дистальная межфаланговая псориатическая артропатия (M07.0), у 13 (2,1%) – мутилирующий артрит (M07.1), у 186 (30,7%) – псориатический спондилит (M07.2), у 324 (53,6%) – другие псориатические артропатии (M07.3), у 1 (0,2%) – юношеский артрит при Пс (M09.0), диагноз «Пс атропатический» (L40.5) установлен 49 (8,1%) больным.

У всех больных определялись следующие показатели: число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, общая оценка активности заболевания пациентом (ОЗП) по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (мм), общая оценка активности заболевания врачом – ОЗВ (мм, ВАШ), оценка боли пациентом – ОБП (мм, ВАШ), С-реактивный белок (СРБ, мг/л), проводилась оценка функциональных способностей по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire), заполнялась анкета по вопросам производительности труда и нарушения деятельности WPAI (Work Productivity and Activity Index). Оценка активности ПсА по индексам DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), cDAPSA (clinical DAPSA) проводилась при включении в наблюдательный регистр, через 6 и 12 мес.

Активность ПсА определялась по формуле:

$DAPSA = ЧБС + ЧПС + ОБП + ОЗП + СРБ$ (мм/дл) [15, 16],

где ЧБС – ЧБС из 68, ЧПС – ЧПС из 66, ОБП по ВАШ (0–10 см), ОЗП по ВАШ (0–10 см), СРБ (мм/л). DAPSA > 28 баллов соответствовал высокой активности ПсА, умеренная активность – при величине DAPSA > 14, но ≤ 28, низкая активность – DAPSA > 4, но ≤ 14, ремиссия – при DAPSA ≤ 4.

Другой композитный индекс активности ПсА, не учитывающий уровень СРБ, который применялся в нашей работе, – cDAPSA, определяется как сумма следующих показателей: ЧБС, ЧПС, ОБП, ОЗП [17]. Согласно индексу cDAPSA ремиссия соответствует ≤ 4 баллов; низкая активность заболевания > 4, но ≤ 13; умеренная активность > 13, но ≤ 27; и высокая активность > 27.

Оценка тяжести Пс производилась путем определения общей площади поражения кожи Пс BSA (Body surface area), %, исходя из того, что одна ладонь пациента соответствует 1% площади его тела [18]. Кроме того, определялся индекс распространенности и тяжести Пс PASI (Psoriasis Area Severity Index), учитывающий распространенность Пс, гиперемию, индурацию и шелушение псориатических бляшек [19].

У всех больных определялся ИМТ по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Все пациенты разделены на 3 группы по ИМТ (кг/м²): нормальный < 25 (1-я группа), повышенный – 25–30 (2-я группа), ожирение > 30 (3-я группа).

Методы медико-статистического анализа

Применялись следующие статистические методы для обработки данных: описательные статистики (математическое ожидание, среднее квадратическое отклонение, медиана – Ме, квартили, минимум/максимум) для обобщения первичных результатов, полученных из электронных карт пациентов; доверительная оценка параметров (математическое ожидание, стандартное отклонение – SD), позволяющая оценивать исследуемые параметры с заданной надежностью. При анализе результатов использовались следующие методы: анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2), критерий Манни–Уитни, OR-анализ, дисперсионный анализ с повторными наблюдениями. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы IBM SPSS Statistic ver.24. Статистический анализ данных проводился на выборке пациентов, имеющих данные об анализируемом параметре.

Результаты

На момент включения в регистр среднее значение ИМТ у больных составило 27,7±0,23 кг/м². Нормальное значение ИМТ (< 25 кг/м²) – у 213 (34,7%) больных, повышенное (25–30 кг/м²) – у 214 (34,8%), и ожирение (> 30 кг/м²) – у 187 (30,5%). Значение ИМТ выше нормы выявлено у 65,3% больных ПсА, дефицит массы тела (ИМТ 16 кг/м² и менее) – у 2 (0,3%), недостаточная масса тела (ИМТ 16–18,5 кг/м²) – у 7 (1%).

Больные ПсА с ожирением оказались более старшего возраста, чем в других группах. В 3-й группе женщин оказалось достоверно больше, чем в 1 и 2-й группах ($p < 0,05$); табл. 1.

У большинства больных, наблюдавшихся в регистре, отмечался ограниченный Пс: площадь поражения кожи Пс BSA < 3% выявлена у 374 (60,9%) больных, BSA от 3 до 10% – у 185 (30,1%), BSA > 10% – у 47 (7,7%), у 8 (1,3%)

Таблица 1. Характеристика больных ПсА (Ме [25; 75-й процентиль])
Table 1. Characteristics of patients with PsA (Me [25; 75 percentiles])

	1-я группа (ИМТ <25 кг/м ²)	2-я группа (ИМТ 25–30 кг/м ²)	3-я группа (ИМТ >30 кг/м ²)	Сравнение 3-й группы с 1 и 2-й (p)
Возраст	36 [29; 49]	46,5 [36; 56]	51 [43; 59]	<0,05*
Число женщин, n (%)	104 (16,9)	99 (16,1)	135 (21,9)	<0,05*
Число мужчин	108 (17,6)	115 (18,7)	53 (8,6)	<0,05*
Масса тела, кг	66 [60; 73]	80 [74; 88]	93 [86; 104]	<0,05*
ИМТ, кг/м ²	22,8 [20,9; 24,1]	27,4 [26,2; 28,7]	33,6 [31,2; 36,1]	<0,05*

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: *сравнение 3-й группы с 1 и 2-й.

псориазические бляшки на момент осмотра не выявлены. У 542 (89%) больных наблюдался бляшечный (вульгарный) Пс, каплевидный – у 18 (3,0%), инверсный – 14 (2%), пустулезный – 12 (2%), Пс ногтей – 120 (20%). Ассоциации тяжести Пс (BSA, %) и ИМТ не выявлено ($p=0,937$).

Среди 614 больных различные сопутствующие и коморбидные состояния выявлены у 297 (48%). У 229 (77,1%) из 297 больных ПсА с сопутствующей патологией выявлены болезни системы кровообращения: артериальная гипертензия (АГ) – у 194 (65,3%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 22 (7,4%); у 156 (52,5%) – заболевания эндокринной системы, метаболические нарушения [СД – 44 (14,8%), гиперлипидемия – 44 (14,8%), МС – 36 (12,1%), ожирение – 7 (2,4%) и др.] у 62 (20,9%) – заболевания желудочно-кишечного тракта; у 33 (11,1%) – заболевания желчевыводящей системы; у 44 (14,8%) – заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, не связанные с ПсА; у 23 (7,7%) – заболевания мочеполовой системы; у 17 (5,7%) – болезни органов дыхания; у 11 (3,7%) – инфекционные заболевания; у 10 (3,4%) – заболевания глаз; у 6 (2,0%) – гематологические заболевания; у 4 (1,3%) – депрессия.

Таблица 2. Сердечно-сосудистые заболевания и метаболические нарушения у больных ПсА в 3 группах, n (%)

Table 2. Cardiovascular diseases and metabolic disorders in patients with PsA in three groups, n (%)

	1-я группа (ИМТ<25 кг/м ²)	2-я группа (ИМТ 25–30 кг/м ²)	3-я группа (ИМТ>30 кг/м ²)	p
АГ	28 (13,2)	55 (25,7)	85 (46,5)	<0,0001*
СД	0	15 (7)	25 (14)	<0,0001**
МС	0 (0)	6 (2,8)	23 (12,8)	<0,0001**
ИБС	2/0,9	6 (2,8)	10 (5,6)	<0,026***

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: **сравнение 3-й группы со 2-й; ***сравнение 3-й группы с 1-й.

Таблица 3. Сравнение массы тела, ИМТ, показателей активности ПсА в 3 группах больных ПсА (Ме [25; 75-й процентиль])

Table 3. Comparison of body weight, BMI, PsA activity in three groups of PsA patients (Me [25; 75 percentiles])

	1-я группа (ИМТ <25 кг/м ²)	2-я группа (ИМТ 25–30 кг/м ²)	3-я группа (ИМТ >30 кг/м ²)	Сравнение 3-й группы с 1 и 2-й (p)
Масса тела, кг	66 [60; 73]	80 [74; 88]	93 [86; 104]	<0,05*
ИМТ, кг/м ²	22,8 [20,9; 24,1]	27,4 [26,2; 28,7]	33,6 [31,2; 36,1]	<0,05*
ЧБС (из 68)	7 [4; 14]	6 [3; 15]	9 [4; 17]	<0,05*
ЧПС (из 66)	4 [1; 9]	5 [1; 9]	6 [2; 11]	<0,05*
DAPSA	22,7 [14,7; 35,8]	24,9 [13,5; 38,5]	27 [17,2; 44,4]	<0,05*
cDAPSA	21 [14; 35]	23 [12,3; 36]	26 [16; 43]	<0,05*
HAQ	0,9 [0,5; 1,3]	0,9 [0,5; 1,3]	1 [0,8; 1,6]	<0,05*
Нарушение повседневной деятельности (WPAI)	0,3 [0; 0,5]	0,3 [0; 0,5]	0,4 [0; 0,6]	<0,05***
ОБП (мм, ВАШ)	50 [30; 66,5]	50 [30; 68]	50 [40; 70]	<0,05**
ОЗВ (мм, ВАШ)	50 [30; 66,5]	50 [30; 60]	50 [40; 70]	<0,05**

В анализ распространенности кардиометаболических нарушений в 3 группах вошли 168 больных АГ, 40 больных СД типа 2, 29 больных с МС, 18 больных с ИБС. Сердечно-сосудистые заболевания и МС значительно чаще наблюдались у больных 3-й группы, имеющих ИМТ>30 кг/м², по сравнению с больными, имеющими нормальный и повышенный ИМТ (табл. 2). Выявлено, что в 3-й группе достоверно чаще, чем в 1 и 2-й, наблюдалась АГ ($p<0,0001$); чаще, чем во 2-й группе, – СД ($p<0,0001$), МС ($p<0,0001$); чаще, чем в 1-й группе, – ИБС ($p=0,026$).

На момент включения в регистр число болезненных и припухших суставов, индексы активности ПсА DAPSA и cDAPSA, нарушение функциональных способностей по индексу HAQ оказались значимо выше, чем в 1 и 2-й группах ($p<0,05$), снижение повседневной активности (компонент WPAI) оказалось более выраженным в 3-й группе по сравнению с 1-й, ОБП и ОЗВ в 3-й группе выше, чем во 2-й ($p<0,05$); табл. 3.

Пациенты получали лечение синтетическими базисными противовоспалительными препаратами – сБПВП (55%), таргетными сБПВП (5%), генно-инженерными биологическими препаратами (23%), нестероидными противовоспалительными препаратами (17%).

На момент включения больных в регистр активность ПсА, которая определялась по индексу DAPSA, составила в среднем $28,79 \pm 0,75$ балла. Во всех 3 группах на фоне лечения наблюдалось снижение индекса DAPSA до $16,11 \pm 0,82$ и $14,71 \pm 1,17$ через 6 и 12 мес соответственно.

Тем не менее выявлено, что величина индекса DAPSA на момент начала наблюдения, через 6 и 12 мес значимо выше в группе больных с ожирением (ИМТ>30 кг/м²), чем в других группах (ANOVA, $p<0,031$); табл. 4.

У больных ПсА в сочетании с ожирением (3-я группа) выявлено, что шанс снижения активности заболевания до уровня умеренной/низкой активности и ремиссии по DAPSA на фоне терапии в течение 6 и 12 мес в 2,484 раза ниже, чем у пациентов с нормальным ИМТ<25 кг/м² (1-я группа), и в 2,346 раза ниже, чем у пациентов с повышенным ИМТ 25–30 кг/м² (2-я группа): отношение шансов – ОШ 2,346 (95% доверительный интервал 1,07–5,143) и ОШ 2,484 (95% доверительный интервал 1,135–5,439) соответственно (рис. 1). При анализе эффективности лечения через

Таблица 4. Динамика индекса DAPSA через 6 и 12 мес наблюдения в зависимости от ИМТ
Table 4. Dynamics of the DAPSA index after 6 and 12 months of follow-up depending on BMI

ИМТ, кг/м ²	DAPSA на момент включения в регистр	DAPSA 6 мес	DAPSA 12 мес
<25	27,20±1,15	13,84±1,01	13,33±1,53
25–30	26,93±1,17	14,48±1,43	13,83±2,36
>30	32,86±1,57	21,19±1,84	18,92±2,54

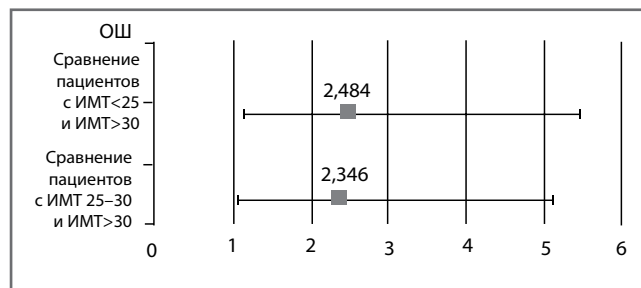


Рис. 1. Сравнение вероятностей уменьшения активности ПсА по индексу DAPSA в зависимости от ИМТ.
Fig. 1. Comparison of the probabilities of a decrease in PsA activity by the DAPSA index depending on BMI.

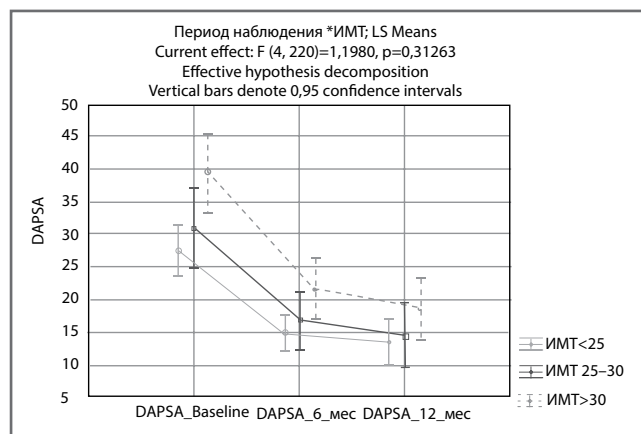


Рис. 2. Динамика индекс DAPSA в течение 6 и 12 мес терапии в зависимости от ИМТ.
Fig. 2. Dynamics of the DAPSA index during 6 and 12 months of therapy depending on BMI.

6 и 12 мес с помощью дисперсионного анализа с повторными наблюдениями выявлено значимое влияние как ИМТ, так и периода наблюдения на индекс DAPSA, но совместного влияния этих двух факторов не выявлено ($p=0,31262$); **рис. 2.** Динамика индекса DAPSA показывает, что у пациентов всех 3 групп происходит уменьшение DAPSA к 3-му визиту (12 мес), но у пациентов с ИМТ>30 кг/м² такого уровня DAPSA, как у пациентов с ИМТ 25–30 кг/м² и с ИМТ<25 кг/м², не достигается. Таким образом, наличие у больных ПсА ожирения связано с более высокой активностью ПсА и меньшей эффективностью проводимой терапии.

На основании проведенного анализа данных Общероссийского регистра больных ПсА, полученных в реальной клинической практике, можно выделить особый фенотип больных, для которого характерно наличие ожирения

(ИМТ>30 кг/м²), высокой клинико-лабораторной активности ПсА, коморбидных заболеваний, преимущественно сердечно-сосудистых и метаболических, причем в этой группе преобладают лица женского пола старше 40 лет.

Обсуждение

В настоящее время этиология коморбидных заболеваний при Пс и ПсА активно изучается, и согласно современным представлениям вялотекущее хроническое воспаление, вызванное дисрегуляцией активации Th1 и Th17, может способствовать развитию диабета, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени и атеросклероза [20–24]. При Пс наблюдается высокая распространенность ожирения, и известно, что снижение массы тела улучшает кожные симптомы и эффективность системного лечения [25]. У больных Пс имеется повышенный риск развития МС, который может быть связан с увеличением циркулирующих провоспалительных адипоцитокинов [26–28]. Ключевыми механизмами патофизиологии метаболических и сердечно-сосудистых нарушений при Пс являются воспалительные процессы, происходящие в жировой ткани при ожирении, инсулино-резистентности и диабете, воспаление ткани печени при неалкогольной жировой болезни печени или сосудистое воспаление при ИБС [24, 29–32].

У большинства больных нашей когорты – ограниченный бляшечный Пс (BSA<3%) и не выявлено корреляции тяжести Пс с активностью ПсА, ИМТ и наличием коморбидных заболеваний. Однако данные других исследований демонстрируют ассоциацию тяжести Пс с такими показателями, как активность ПсА, ИМТ, и распространенностью сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистых [33, 34]. Наличие тяжелых форм Пс (локализация кожных поражений в 3 различных областях, обширные кожные поражения) является предиктором развития ПсА наряду с высоким ИМТ, женским полом, терапией глюкокортикоидами, поражением ногтевых пластин, наследственностью по Пс и ПсА, беременностью, курением у женщин, увеитом [35–37].

Исследования показали связь между Пс и другими системными заболеваниями, включая болезнь Крона, ожирение, СД, депрессию и рак [38], с повышенным риском развития инфаркта миокарда, цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферических сосудов [38–40]. Повышенный риск, по-видимому, наиболее высок у молодых пациентов и у пациентов с более тяжелым Пс. Высказано предположение, что этот повышенный риск отражает большую распространенность обычных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, гипертония, СД, дислипидемия и ожирение) у больных Пс в сочетании с другими факторами риска, характерными для хронического воспалительного процесса при Пс, например повышенным уровнем фибриногена, СРБ и гомоцистеина [41]. Хроническое системное воспаление при ПсА потенциально увеличивает риски развития коморбидных состояний [41–43].

Очевидно, что связь между Пс, ПсА, сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими коморбидными заболеваниями сложна и недостаточно изучена из-за ограниченности данных. Одно из исследований, в котором проводилось сравнение пациентов с Пс без поражения суставов с теми, кто страдает ПсА, показало, что существенных различий в плане развития коморбидных состояний в этих группах не наблюдалось [44], другое выявило, что у больных ПсА значимо чаще наблюдались гипертония и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта [45]. По данным J. Husted и соавт., распространенность АГ, ожирения, гиперлипидемии, СД типа 2 и как минимум одного сердечно-

сосудистого события у пациентов с ПсА составляла 37,1, 30,0, 20,7, 12,0 и 8,2% соответственно [46]. Причем у больных ПсА частота выявления указанных заболеваний оказалась выше, чем у больных Пс без артрита (ОШ в диапазоне от 1,54 до 2,59). По мнению авторов, хроническое воспаление может играть роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и других коморбидных состояний.

Ожидается, что противовоспалительная терапия может способствовать снижению кардиоваскулярного риска при ПсА. В небольших наблюдениях показано, что ингибиторы ФНО- α при длительном применении (более 5 лет) способны сдерживать прогрессирование субклинического атеросклероза на уровне сосудистой стенки, но не улучшают дисфункцию эндотелия [47]. Нами на большой когорте пациентов в реальной клинической практике выявлено, что пациенты с ПсА и высоким ИМТ имеют более высокую активность заболевания и хуже отвечают на терапию. Наши данные согласуются с результатами ряда исследований.

М. Di Minno и соавт. обнаружили, что снижение ИМТ на 5% значимо не только уменьшает выраженность боли в суставах, но и повышает шансы достижения минимальной активности заболевания у пациентов с ожирением на фоне терапии ингибиторами ФНО- α [48]. Е. Klingberg и соавт. продемонстрировали, что у больных ПсА и с ожирением, находящихся на стабильном лечении сБПВП или генно-инженерными биологическими препаратами, применение очень низкокалорийной диеты, что соответствовало 640 ккал/день, в течение 12 нед способствовало значимому улучшению по основным критериям ответа на терапию (ACR 20, 50 и 70) в 1/2 случаев [49]. А. Abou-Raya и соавт. провели 12-месячное рандомизированное слепое исследование по оценке влияния физических упражнений в комбинации со снижением ИМТ на активность ПсА у больных с ожирением, находящихся на стабильной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, сБПВП, ингибиторами ФНО- α . Обнаружено значимое большее снижение ИМТ в основной группе по сравнению с группой контроля: на 15 и 2% соответственно. В группе больных, где применялись диета и физические упражнения, наблюдалось значимое снижение активности ПсА по ACR 20, DAS28-СРБ, PASI, ВАШ ОЗП, улучшились параметры качества жизни (по HAQ, шкале депрессии Бека, шкале утомляемости) и наблюдалось снижение высокочувствительного СРБ и провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, ФНО- α , интерлейкин-17). Авторы делают вывод о том, что снижение массы тела с помощью диеты и физических упражнений уменьшает системное воспаление и улучшает чувствительность к инсулину. Полученные данные свидетельствуют о том, что изменение образа жизни способствует повышению эффективности фармакологического подхода в лечении пациентов с ПсА и ожирением [50].

В то же время недавно показано, что эффективность ингибитора янус-киназ (тофацитиниба) не зависит от ИМТ пациентов с ПсА [51].

Изучение взаимосвязи Пс, ПсА и сопутствующих заболеваний может помочь в лечении хронических воспалительных заболеваний кожи и суставов и, что наиболее важно, минимизировать сопутствующие осложнения и улучшить результаты лечения пациентов.

Заключение

Согласно данным Общероссийского регистра больных ПсА метаболические нарушения различной степени выраженности являются распространенной коморбидной патологией у этой категории больных. У большинства (65,3%) пациентов выявлен повышенный ИМТ, а у 1/3 обследованных обнаружено ожирение (ИМТ > 30 кг/м²). Согласно полученным данным ожирение ассоциируется с высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, высокой активностью ПсА, а также более выраженными нарушениями функциональных способностей, повседневной деятельности и оценки выраженности болевого синдрома, что связано с хроническим воспалением.

ПсА с ожирением представляет собой отдельный клинический фенотип заболевания, который заслуживает более детального изучения и требует персонализированного подхода в выборе терапии. Несмотря на наличие противоречивых данных в отношении прямого влияния снижения ИМТ на активность заболевания, очевидно, что необходимо уже сейчас мотивировать больного изменить образ жизни, питание и режим физической активности для снижения риска коморбидных заболеваний и достижения наилучшего результата терапии.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

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

All authors were involved into conducting of the research and preparing of the manuscript. All authors accepted the final version of the manuscript. The authors received no fees.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
МС – метаболический синдром
ОБП – оценка боли пациентом
ОЗВ – общая оценка активности заболевания врачом
ОЗП – общая оценка активности заболевания пациентом
ОШ – отношение шансов
Пс – псориаз
ПсА – псориатический артрит
сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты
СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ЧБС – число болезненных суставов
ЧПС – число припухших суставов
BSA (Body surface area) – площадь поверхности тела
cDAPSA (clinical DAPSA) – клинический индекс активности псориатического артрита
DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – индекс активности псориатического артрита
HAQ (Health Assessment Questionnaire) – индекс оценки нарушений жизнедеятельности
WPAI (Work Productivity and Activity Index) – индекс оценки производительности труда и снижения активности

АНТЕПАТНА/REFERENCES

- Noviani M, Feletar M, Nash P, et al. Choosing the right treatment for patients with psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2020;12:1-17. DOI:10.1177/1759720X20962623
- Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):326-32. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205675
- Husni ME, Mease PJ. Managing comorbid disease in patients with psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(4):281-7. DOI:10.1007/s11926-010-0112-3
- Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:102. DOI:10.1186/s13075-017-1315-z
- Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1830-5. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205267
- Bhole VM, Choi HK, Burns LC, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:552-6. DOI:10.1093/rheumatology/ker349
- Bostoen J, Van Praet L, Brochez L, et al. A cross-sectional study on the prevalence of metabolic syndrome in psoriasis compared to psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:507-11. DOI:10.1111/jdv.12071
- Labitigan M, Bahçe-Altuntas A, Kremer JM, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:600-7. DOI:10.1002/acr.22185
- Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, Fitzgerald O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol*. 2014;41:1357-65. DOI:10.3899/jrheum.140021
- Eder L, Abji F, Rosen CF, et al. The association between obesity and clinical features of psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol*. 2017;44:437-43. DOI:10.3899/jrheum.160532
- Landgren AJ, Bilberg A, Eliasson B, et al. Cardiovascular risk factors are highly overrepresented in Swedish patients with psoriatic arthritis compared with the general population. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(3):195-9. DOI:10.1080/03009742.2019.1672783
- Nissen CB, Hørslev-Petersen K, Primdahl J. Cardiovascular risk profiles in a hospital-based population of patients with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):113-20. DOI:10.1007/s00296-016-3614-0
- Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO register. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):105-11. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209270
- Taylor WJ, Gladman DD, Helliwell PS, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73. DOI:10.1002/art.21972
- Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):811-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-207507
- Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity states of the DAPSA, a psoriatic arthritis specific instrument, are valid against functional status and structural progression. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):418-21. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209511
- Smolen JS, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:3-17. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211734
- Horn EJ, Fox KM, Patel V, et al. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(6):963-71. DOI:10.1016/j.jaad.2007.07.023
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44. DOI:10.1159/000250839
- Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1785-96. DOI:10.1038/jid.2010.103
- Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32:343-50. DOI:10.1016/j.clindermatol.2013.11.001
- Boehncke WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences. *Front Immunol*. 2018;9:579. DOI:10.3389/fimmu.2018.00579
- Krueger JG, Brunner PM. Interleukin-17 alters the biology of many cell types involved in the genesis of psoriasis, systemic inflammation and associated comorbidities. *Exp Dermatol*. 2018;27:115-23. DOI:10.1111/exd.13467
- Prussick RB, Miele L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden? *Br J Dermatol*. 2018;179:16-29. DOI:10.1111/bjd.16239
- Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Considerations for systemic treatment of psoriasis in obese patients. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17:609-15. DOI:10.1007/s40257-016-0211-7
- Danielsen K, Wilsaard T, Olsen AO, et al. Elevated odds of metabolic syndrome in psoriasis: a population-based study of age and sex differences. *Br J Dermatol*. 2015;172:419-27. DOI:10.1111/bjd.13288
- Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol*. 2012;39:212-8. DOI:10.1111/j.1346-8138.2011.01408.x
- Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:31-44. DOI:10.1016/j.ad.2012.08.003
- Blüher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci*. 2016;130:1603-14. DOI:10.1038/ncomms11378
- Ali M, Girgis S, Hassan A, et al. Inflammation and coronary artery disease: from pathophysiology to Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Coron Artery Dis*. 2018;29:429-37. DOI:10.1097/MCA.0000000000000625
- Shoelson SE, Goldfine AB. Getting away from glucose: fanning the flames of obesity-induced inflammation. *Nat Med*. 2009;15:373-4. DOI:10.1038/nm0409-373
- Xu X, Su L, Gao Y, Ding Y. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and related metabolic comorbidities was associated with age at onset of moderate to severe plaque psoriasis: a cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2017;12:e0169952. DOI:10.1371/journal.pone.0169952
- Srinivas S, Nagendra S, Goudappala, Kashinath RT. Alterations in plasma lipid profile and cardiovascular risk indicators in clinically sub-grouped psoriasis. *Int J Res Dermatol*. 2019;5(2):295-9. DOI:10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20190429
- Amer M, Galal A, Amer A. Psoriasis Severity is Affected by T the Lipid Profile in Egyptian Patients. *Gynecol Obstet (Sunnyvale)*. 2015;5(12):1-3. DOI:10.4172/2161-0932.1000346
- Azevedo VF, Buair P. Risk factors and predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(2):233-6. DOI:10.1590/S0365-05962013000200008
- Li W, Han J, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):804-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200416
- Li H, Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):915-23. DOI:10.1002/art.39494
- Kimball AB, Gladman DD, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1031-42. DOI:10.1016/j.jaad.2008.01.006
- Vena GA, Vestita M, Cassano N. Psoriasis and cardiovascular disease. *Dermatol Ther*. 2010;23:144-51. DOI:10.1111/j.1529-8019.2010.01308.x

40. Prodanovich S, Kirsner R, Kravetz J, et al. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol.* 2009;145:700-3. DOI:10.1001/archdermatol.2009.94
41. Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:1386-94. DOI:10.3899/jrheum.090822
42. Eder L, Zisman D, Barzilai M, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol.* 2008;35:877-82. PMID: 18381785
43. Kay L, Myers A, Walker D. Effects of inflammatory arthritis on quality of life in patients with psoriasis [letter]. *Arch Dermatol.* 2003;139:1655. DOI:10.1001/archderm.139.12.1655-a
44. Ciocon DH, Horn EJ, Kimball AB. Quality of life and treatment satisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis and patients with psoriasis only: results of the 2005 Spring US National Psoriasis Foundation Survey. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:111-7. DOI:10.2165/00128071-200809020-00004
45. Christophers E, Barker JN, Griffiths CE, et al. The risk of psoriasis arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:548-54. DOI:10.1111/j.1468-3083.2009.03463.x
46. Husted J, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res.* 2011;63(12):1729-35. DOI:10.1002/acr.20627
47. Erden A, Canpolat U, Uyaroglu OA, et al. Change of subclinical atherosclerosis after five years anti-TNF treatments in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl. 2):1269. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-eular.6044
48. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1157-62. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202812
49. Klingberg E, Bilberg A, Björkman S, et al. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:17. DOI:10.1186/s13075-019-1810-5
50. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Effect of Exercise and Dietary Weight Loss on Symptoms and Systemic Inflammation in Obese Adults with Psoriatic Arthritis: Randomized Controlled Trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl. 2):89-90. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-eular.2760.
51. Giles JT, Ogdie A, Gomez Reino JJ, et al. Impact of baseline body mass index on the efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open.* 2021;7:e001486. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001486

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021



OMNIDOCOR.RU

Статус витамина D у женщин с ревматоидным артритом: частота гиповитаминоза, связь с активностью заболевания, композиционным составом тела и коморбидностью

Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская✉, О.А. Никитинская, Е.Ю. Самаркина, М.В. Черкасова, А.Ю. Феклистов

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

Аннотация

Цель. Оценить статус витамина D у женщин с ревматоидным артритом (РА) и установить его ассоциации с коморбидностью, активностью заболевания и компонентами состава тела.

Материалы и методы. В исследование включены 86 женщин с РА, средний возраст $58,1 \pm 8,5$ года. Проведены анкетирование, денситометрическое и лабораторное обследование. Проанализирована связь уровня витамина D с клинико-anamnestическими, лабораторными данными и результатами денситометрии. Анализ выполнен с использованием U-теста Манна–Уитни или критерия Краскела–Уоллиса, метода χ^2 и корреляционного анализа по Спирмену с помощью пакета Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA).

Результаты. Уровень витамина D составил $22,4 [17,8; 27,3]$ нг/мл, дефицит выявлен у 33%, а недостаточность – у 46% женщин с РА. Только 41% пациентов из числа лиц с низким уровнем 25(OH)D дополнительно принимали колекальциферол, при этом лишь 9% – в достаточной дозе. Уровень 25(OH)D значимо ниже у больных РА с саркопенией, ожирением, высокой активностью по DAS28, а также у лиц, не получавших дополнительно препараты витамина D, в то же время не выявлено различий в зависимости от возраста, фертильности, состояния минеральной плотности кости, индекса коморбидности, длительности РА, показателей скорости оседания эритроцитов и C-реактивного белка, характера проводимой терапии.

Заключение. Низкий уровень витамина D имели 79% пациентов с РА, в то же время менее 1/2 из них получали дополнительно колекальциферол. Низкий уровень витамина D ассоциировался с наличием у них высокой активности заболевания, саркопенией и ожирением.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, витамин D, колекальциферол, DAS28, саркопения, ожирение

Для цитирования: Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Черкасова М.В., Феклистов А.Ю. Статус витамина D у женщин с ревматоидным артритом: частота гиповитаминоза, связь с активностью заболевания, композиционным составом тела и коморбидностью. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 581–586. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200790

ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D status in women with rheumatoid arthritis: frequency of hypovitaminosis, associations with disease activity, body composition and comorbidity

Natalia V. Toroptsova, Olga V. Dobrovolskaya✉, Oksana A. Nikitinskaya, Elena Yu. Samarkina, Mariia V. Cherkasova, Aleksei Yu. Feklistov

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the status of vitamin D in women with rheumatoid arthritis (RA) and establish its associations with comorbidity, disease activity, and body composition components.

Materials and methods. 86 women with RA (average age 58.1 ± 8.5 years) were enrolled in the study. We analyzed the relationship of vitamin D levels with clinical and laboratory parameters and with the results of two-energy x-ray absorptiometry. Mann–Whitney or Kruskal–Wallis, χ^2 and Spearman tests were performed using Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA).

Results. Vitamin D level was $22.4 [17.8; 27.3]$ ng/ml: deficiency was detected in 33%, and insufficiency – in 46% of women with RA. Only 41% of patients with low vitamin D levels received supplements of cholecalciferol, while only 9% – in a sufficient dose. 25(OH)D level was significantly lower in RA patients with sarcopenia, obesity, high activity according to DAS28 and in those who did not receive vitamin D supplements. There weren't differences in 25(OH)D levels among subgroups of patient according to age, fertility, BMD status, comorbidity index, RA duration, ESR and CRP levels, medical therapy performed.

Conclusion. 79% of patients with RA had low levels of vitamin D, while less than half of them received additional cholecalciferol supplements. Low vitamin D levels in RA patients were associated with high disease activity, sarcopenia, and obesity.

Keywords: rheumatoid arthritis, vitamin D, cholecalciferol, Disease activity score, DAS28, osteoporosis, sarcopenia, obesity

For citation: Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Samarkina EYu, Cherkasova MV, Feklistov AYU. Vitamin D status in women with rheumatoid arthritis: frequency of hypovitaminosis, associations with disease activity, body composition and comorbidity. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 581–586. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200790

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Добровольская Ольга Валерьевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. остеопороза. Тел.: +7(903)685-34-74; e-mail: olgavdobr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2809-0197

Торопцова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, зав. лаб. остеопороза. E-mail: torop@iramn.ru; ORCID: 0000-0003-4739-4302

Никитинская Оксана Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. остеопороза. E-mail: nikitinskaya@niir.su; ORCID: 0000-0001-6759-8367

✉ **Olga V. Dobrovolskaya.** E-mail: olgavdobr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2809-0197

Natalia V. Toroptsova. E-mail: torop@iramn.ru; ORCID: 0000-0003-4739-4302

Oksana A. Nikitinskaya. E-mail: nikitinskaya@niir.su; ORCID: 0000-0001-6759-8367

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее частых аутоиммунных ревматических заболеваний, в клинической картине которого превалирует хронический эрозивный артрит, приводящий к нарушению функций суставов и инвалидизации пациентов. Развитие РА связывают со многими факторами, в том числе генетическими, гормональными, экологическими и инфекционными [1]. Витамин D в настоящее время рассматривается как стероидный гормон, играющий важную роль в гомеостазе костной ткани [2]. Так он непосредственно регулирует метаболизм кальция и фосфора, способствуя здоровой минерализации, росту и ремоделированию костей.

Показано, что дефицит витамина D связан с рядом иммунологических нарушений и может являться одним из средовых факторов риска развития РА [3]. Витамин D оказывает свое действие, связываясь со специфическими рецепторами, обнаруженными в синовиальной оболочке и клетках иммунной системы, что позволило сделать вывод о возможной роли витамина D в аутоиммунном процессе при РА [4]. В настоящее время остаются не вполне изученными механизмы противовоспалительного действия витамина D, среди которых рассматривается его потенциальное влияние на снижение экспрессии провоспалительных цитокинов [5, 6].

Определению статуса витамина D у больных РА посвящено достаточно много работ в течение последнего десятилетия. Так, по данным многоцентрового европейского исследования выявлены значительные колебания уровня витамина D у больных РА в разных странах, что не всегда связано с их географическим расположением [7]. В некоторых работах, представивших данные по изучению связи между уровнем 25(OH)D и активностью РА, продемонстрировано, что он ассоциировался с активностью заболевания, рентгенологическими изменениями и нарушением двигательных функций [8–12]. Однако имеются также работы, опровергающие эти наблюдения [13, 14].

В настоящее время продолжается дискуссия о необходимости добавок витамина D больным РА. Клинические данные выявили некоторые несоответствия в выводах, касающихся дополнительного введения витамина D, главным образом связанные с сопутствующим традиционным лечением. Например, по данным К. Gorinath и соавт. [15], отмечалось выраженное снижение болевого синдрома у больных РА, получавших витамин D на фоне комбинированной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а в работе М. Salesi и соавт. [16] не получено доказательств, что высокая доза витамина D уменьшала клинические проявления РА у пациентов, лечившихся стабильными дозами метотрексата.

В связи с неоднозначностью имеющихся в настоящее время данных о роли витамина D при РА необходимо проведение дальнейших работ, что и послужило основанием для нашего исследования, цель первой части которого – оценить статус витамина D у женщин с РА и установить его ассоциации с коморбидностью, активностью заболевания и компонентами состава тела.

Материалы и методы

В обследуемую группу вошли 86 женщин 40–75 лет с достоверным РА, диагноз которого установлен в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов/Европейской лиги против ревматизма (2010 г.). В исследование не включались лица с асептическими некрозами костей, образующих крупные суставы верхних и нижних конечностей, заболеваниями с доказанным отрицательным влиянием на костную ткань, а также принимающие лекарственные препараты с аналогичным действием (за исключением терапии РА), с тяжелой органной недостаточностью, психическими и когнитивными расстройствами.

Работа проведена в рамках научной темы номер НИОКТР АААА-А19-119021190150-6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы». Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

После получения информированного согласия пациентов на участие в исследовании проводился сбор анамнестических данных с расчетом индекса коморбидности Charlson, выполнялись антропометрические измерения с последующим вычислением индекса массы тела – ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$). При $\text{ИМТ} < 18 \text{ кг}/\text{м}^2$ масса тела расценивалась как недостаточная, при $18 \leq \text{ИМТ} < 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ – как нормальная, при $25 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ – как избыточная, при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ – как соответствующая ожирению.

Состав тела и минеральная плотность кости (МПК) определялись методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Discovery A, Hologic, USA). При изучении композиционного состава тела определяли содержание костного компонента – СКК (кг), общую жировую массу – ОЖМ (кг, %), аппендикулярную мышечную массу (АММ) – мышечную массу четырех конечностей (кг), на основании которой рассчитывали аппендикулярный мышечный индекс – АМИ ($\text{кг}/\text{м}^2$) – отношение АММ к величине роста в квадрате. При содержании ОЖМ $> 35\%$ состояние расценивалось как ожирение. Сниженная мышечная масса констатировалась при величине $\text{АММ} < 15 \text{ кг}$ или $\text{АМИ} < 6 \text{ кг}/\text{м}^2$. МПК определяли в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_{IV}) и проксимальном отделе бедра, где отдельно оценивались шейка бедра (ШБ) и общий показатель бедра. Остеопороз (ОП) и остеопению классифицировали по критериям, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения.

Витамин D – 25(OH)D – в сыворотке крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Cobas E411 с использованием набора реагентов Elecsys Vitamin D total, Roche. Уровень витамина D при величине $25(\text{OH})\text{D} > 30 \text{ нг}/\text{мл}$ расценивался как нормальный; при $20 \leq 25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ нг}/\text{мл}$ диагностировали недостаточность витамина D; при $10 \leq 25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ нг}/\text{мл}$ – дефицит, а при $25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ нг}/\text{мл}$ – выраженный дефицит витамина D [17].

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA). В зависимости от соответствия за-

Самаркина Елена Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний.
E-mail: epid@irramn.ru; ORCID: 0000-0001-7501-9185

Черкасова Мария Владимировна – канд. биол. наук, зав. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний.
E-mail: epid@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-3246-1157

Феклистов Алексей Юрьевич – мл. науч. сотр. лаб. остеопороза.
E-mail: epid@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-7661-3124

Elena Yu. Samarkina. E-mail: epid@irramn.ru;
ORCID: 0000-0001-7501-9185

Mariia V. Cherkasova. E-mail: epid@irramn.ru;
ORCID: 0000-0002-3246-1157

Aleksei Yu. Feklistov. E-mail: epid@irramn.ru;
ORCID: 0000-0002-7661-3124

Таблица 1. Характеристика лиц, включенных в исследование**Table 1. Characteristics of persons included in the study**

Параметр	n=86
Возраст*, лет	58,1±8,5
Рост**, см	161 [156; 165]
Масса тела**, кг	67 [61; 74]
ИМТ**, кг/м ²	26,0 [23,2; 28,9]
Недостаточная масса тела (ИМТ<18 кг/м ²), n (%)	0
Нормальная масса тела (18≤ИМТ<25 кг/м ²), n (%)	37 (43)
Избыточная масса тела (25≤ИМТ<30 кг/м ²), n (%)	30 (35)
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²), n (%)	19 (22)
Число женщин до менопаузы, n (%)	13 (15)
Длительность постменопаузы**, лет	11 [6; 17]
Время пребывания на открытом воздухе летом, ч/нед	16 [7; 25]
Длительность РА**, лет	8 [4; 14]
Количество сопутствующих заболеваний	2 [1; 4]
Число пациентов, имевших <3 заболеваний, n (%)	47 (55)
Число пациентов, имевших ≥3 заболеваний, n (%)	39 (45)
Индекс коморбидности Charlson, Me [25; 75-й перцентиль]	2,5 [2,0; 4,0]
СОЭ, мм/ч	20 [14; 35]
СРБ, г/л	6,2 [1,6; 20,0]
DAS28	5,1±1,1
Терапия РА и прием препаратов витамина D на момент обследования	
Препараты, n (%)	
БПВП:	
• метотрексат	44 (51)
• лефлуномид	12 (14)
• гидроксихлорохин	10 (12)
• сульфасалазин	4 (5)
• в том числе комбинация БПВП	6 (7)
• без БПВП	22 (26)
ГК	39 (45)
Биологические препараты	19 (22)
• ингибиторы фактора некроза опухоли α, n (%)	5 (6)
• анти-В-клеточные препараты, n (%)	4 (5)
• ингибиторы интерлейкина-6, n (%)	2 (2)
• биологические препараты с другим механизмом действия, n (%)	8 (9)
Прием препаратов витамина D, n (%)	42 (49)
Доза витамина D	400 [400; 800]
Число пациентов, принимавших ≥1000 МЕ/сут	6 (7)

Здесь и далее в табл. 2: *данные представлены в виде $M \pm CO$, **данные представлены в виде Me [25; 75-й квартили].

кону нормального распределения количественные данные представлены в виде $M \pm CO$ (среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение) или Me [25; 75-й перцентиль] (медиана [межквартильный размах]). Сравнение проводилось с использованием U-теста Манна–Уитни или критерия Краскела–Уоллиса для количественных показателей, метода χ^2 – для качественных. Для выявления ассоциаций между признаками применяли корреляционный анализ по Спирмену (r). Статистическая значимость полагалась при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 86 женщин (средний возраст 58,1±8,5 года). Большинство (85%) пациенток в постменопаузе. Более 1/2 (57%) обследованных лиц имели ИМТ, соответствующий избыточной массе тела или ожирению. Медиана длительности РА составила 8 [4; 14] лет, а активность заболевания по DAS28 – 5,1±1,1. Глюкокортикоиды (ГК) принимали 45% обследованных лиц, а 22% – биологические препараты. Добавки витамина D принимали 49% женщин, при этом рекомендованную норму – лишь 7% (табл. 1).

При изучении композиционного состава тела с помощью денситометрии ожирение выявлено у 67% больных РА, что в 3 раза превышало число лиц с ожирением, определенным по ИМТ (22%). Низкая АММ выявлена у 15% пациенток, а низкий АМИ – в 2 раза чаще (у 30%). Сниженная МПК диагностирована у 62 (72%) женщин, в том числе у 24 (28%) человек – ОП и у 38 (44%) – остеопения (табл. 2).

Медиана витамина D составила 22,4 [17,8; 27,3] нг/мл, при этом только 1/5 обследованных лиц имели нормальный

Таблица 2. Состав тела и показатели МПК у женщин с РА**Table 2. Body composition and BMD parameters in women with rheumatoid arthritis**

Показатель	n=86
ОЖМ**, кг	25,6 [21,4; 30,7]
ОЖМ**, %	37,4 [34,1; 41,5]
ОЖМ>35%, n (%)	58 (67)
АММ**, кг	14,4 [15,5; 19,1]
АММ<15 кг, n (%)	13 (15)
АМИ**, кг/м ²	6,6 [5,9; 7,6]
АМИ<6 кг/м ² , n (%)	26 (30)
СКК**, кг	1,9 [1,7; 2,2]
LI–LIV	
МПК*, г/см ²	0,938±0,152
Т-критерий**, СО	-1,2 [-2,3; -0,1]
Шейка бедра	
МПК*, г/см ²	0,726±0,140
Т-критерий**, СО	-1,5 [-2,1; -0,6]
Проксимальный отдел бедра	
МПК*, г/см ²	0,831±0,146
Т-критерий**, СО	-1,3 [-1,9; -0,3]
ОП, n (%)	24 (28)
Остеопения, n (%)	38 (44)
Нормальная МПК, n (%)	24 (28)

Примечание: СО – среднее арифметическое.

Таблица 3. Статус 25(ОН)D и дополнительный прием препаратов витамина D в обследованной группе, n (%)**Table 3. 25(OH)D status and additional intake of vitamin D in the examined group, n (%)**

Статус	Пациенты с РА	Дополнительный прием препаратов витамина D	p
Нормальный уровень витамина D (>30 нг/мл)	18 (21)	14 (78)	0,01
Недостаточность витамина D (20–30 нг/мл)	40 (46)	19 (48)	
Дефицит витамина D (<20 нг/мл)	28 (33)	9 (32)	
Всего	86 (100)	42 (49)	

уровень 25(ОН)D, а у 46 и 33% пациенток установлены недостаточность и дефицит витамина D соответственно (табл. 3).

Из 68 человек с низким уровнем витамина D только 28 (41%) дополнительно принимали колекальциферол, а его средняя суточная доза составила 621 ± 364 мг. Лишь 6 (9%) женщин получали витамин D в дозе 1000 МЕ или более. Лица с нормальным уровнем 25(ОН)D значимо чаще принимали дополнительно препараты витамина D, чем лица с его дефицитом или недостаточностью (см. табл. 3).

При оценке уровня витамина D в подгруппах пациентов с учетом отдельных анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей не выявлено различий в зависимости от возраста, фертильности, состояния МПК, индекса коморбидности, длительности и лабораторных признаков активности РА, характера проводимой терапии.

Уровень 25(ОН)D значимо ниже у больных РА с саркопенией, ожирением, высокой активностью по DAS28, а также у лиц, не получавших дополнительно препараты витамина D. Кроме того, его уровень зависел от времени пребывания на открытом воздухе летом (табл. 4).

Проведенный корреляционный анализ по всей группе не выявил ассоциаций между показателями 25(ОН)D с клинико-анамнестическими, лабораторными данными и отдельными компонентами состава тела. При анализе ассоциации витамина D в различных подгруппах выявлено, что у лиц, не получавших препараты, содержащие колекальциферол, и у пациенток с длительностью РА менее 8 лет величина 25(ОН)D обратно коррелировала с возрастом ($r=-0,33$, $p=0,036$ и $r=-0,34$, $p=0,035$ соответственно) и с индексом коморбидности ($r=-0,32$, $p=0,028$ и $r=-0,039$, $p=0,015$ соответственно). Негативная ассоциация витамина D с возрастом также имела у пациенток, не принимавших ГК ($r=-0,30$, $p=0,040$).

У подгруппы женщин, получавших биологическую терапию, обнаружена прямая корреляция 25(ОН)D со временем пребывания летом на открытом воздухе ($r=0,82$, $p=0,002$), а обратная – с ОЖМ ($r=-0,51$, $p=0,024$). Позитивная ассоциация с солнечной экспозицией выявлена также в подгруппе пациенток, получавших ГК ($r=0,53$, $p=0,002$).

У женщин с низкой МПК установлены обратные корреляции между уровнем витамина D и показателями активности РА: с С-реактивным белком – СРБ ($r=-0,44$, $p=0,001$), скоростью оседания эритроцитов – СОЭ ($r=-0,35$, $p=0,007$), индексом DAS28 ($r=-0,34$, $p=0,039$). Также с этими

Таблица 4. Уровень 25(ОН)D в зависимости от отдельных анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей
Table 4. 25(OH)D levels depending on individual anamnestic, clinical, laboratory and instrumental parameters

	25(ОН)D	p
Возраст <60 лет	23,2 [18,3; 28,1]	>0,05
Возраст ≥60 лет	21,6 [17,7; 24,7]	
Пременопауза	22,3 [14,1; 26,8]	>0,05
Постменопауза	22,5 [18,7; 27,8]	
Время пребывания на открытом воздухе летом <16 ч/нед	20,3 [15,6; 25,5]	0,032
Время пребывания на открытом воздухе летом >16 ч/нед	23,5 [19,0; 32,9]	
Индекс коморбидности <4	22,5 [17,8; 28,0]	>0,05
Индекс коморбидности ≥4	21,7 [19,9; 25,9]	
Количество сопутствующих заболеваний <3	24,7 [17,84; 28,1]	>0,05
Количество сопутствующих заболеваний ≥3	21,5 [17,9; 25,1]	
ОП	22,7 [16,2; 29,6]	>0,05
• остеопения	22,4 [18,9; 27,8]	
• нормальная МПК	22,0 [17,7; 26,9]	
Саркопения -	24,7 [20,4; 33,8]	0,039
Саркопения +	20,8 [17,6; 26,8]	
ОЖМ<35%	25,6 [19,1; 30,5]	0,037
ОЖМ>35%	21,4 [18,3; 26,8]	
Длительность РА<8 лет	21,8 [16,4; 26,9]	>0,05
Длительность РА≥8 лет	22,4 [18,7; 27,8]	
СОЭ<20 мм/ч	22,5 [17,6; 25,5]	>0,05
СОЭ≥20 мм/ч	23,6 [20,3; 32,3]	
СРБ<6 г/л	22,7 [19,1; 29,9]	>0,05
СРБ≥6 г/л	21,8 [16,3; 25,9]	
DAS28 – низкая	25,9 [20,6; 31,1]*	0,030
DAS28 – умеренная	22,9 [19,3; 32,3]	
DAS28 – высокая	21,5 [16,3; 25,9]*	
Биологические препараты +	22,5 [17,6; 27,9]	>0,05
Биологические препараты -	21,7 [20,3; 27,3]	
ГК+	22,9 [18,6; 28,1]	>0,05
ГК-	22,2 [16,0; 27,3]	
Лица, получавшие колекальциферол	24,9 [20,4; 33,5]	0,042
Лица, не получавшие колекальциферол	21,4 [16,4; 25,6]	

параметрами негативные ассоциации 25(ОН)D обнаружены в подгруппе женщин с ОЖМ<35%: с СРБ ($r=-0,52$, $p=0,005$), СОЭ ($r=-0,36$, $p=0,045$) и индексом DAS28 ($r=-0,60$, $p=0,003$).

Таким образом, обнаружена большая частота дефицита и гиповитаминоза D у женщин с РА, которая составила 79%.

Уровень 25(ОН)D значимо ниже у больных РА с саркопенией, ожирением, высокой активностью по DAS28, а также у лиц, не получавших дополнительно препараты витамина D.

Обсуждение

В наше исследование включены 86 женщин старше 40 лет с РА, медиана показателя 25(ОН)D составила 22,4 [17,8; 27,3] нг/мл. Для определения статуса витамина D использовался уровень сывороточного прогормона 25(ОН)D с периодом полураспада 2–3 нед. Данный показатель лучше отражает общий статус витамина D, поскольку период полураспада 1,25(ОН)D составляет всего 3–4 ч [18, 19]. Нормальный уровень витамина D выявлен только у 21% пациенток. Следует заметить, что низкие показатели 25(ОН)D характерны и для других ревматических заболеваний, так, в частности, в одной из наших предыдущих работ опубликованы данные о статусе витамина D у пациентов с системной склеродермией, у которых нормальный уровень витамина D обнаружен только у 9% обследованных больных [20].

Высокая распространенность недостаточности и дефицита витамина D при РА показана в крупном эпидемиологическом исследовании японских авторов, в котором приняли участие почти 4,8 тыс. пациентов. Низкий уровень витамина D выявлен у 74,6% обследованных женщин, что практически совпало с нашими данными (79%), в то же время средний показатель 25(ОН)D в представленной работе меньше – 16,5±5,9 нг/мл, при том что активность РА в описываемой когорте оказалась существенно ниже по сравнению с нашей группой: средний уровень DAS28 составил 2,9 [2,2; 3,7] [10].

Независимость частого выявления низкого уровня витамина D от географического положения страны подтверждается в работе авторов из Саудовской Аравии, которые обследовали 102 пациентов, 82% из которых составляли женщины более молодые, чем в нашем исследовании (средний возраст 49,3±10,3 года), активность заболевания по DAS28 в этой группе также ниже, чем в нашей, и составляла 3,79±0,87. Однако ни эти факты, ни разница в инсоляции между странами не привели к более высоким значениям витамина D: дефицит выявлен у 57,8% пациентов, недостаточность – у 31,4% и нормальный уровень – только у 10,8% [21].

В исследовании, в котором принимали участие 13 стран Южной и Центральной Европы, средний уровень витамина D у больных РА в возрасте от 25 до 65 лет составил 17,6±9,8 нг/мл. В этой работе выявлены значимые различия в показателях 25(ОН)D в подгруппах лиц, принимавших и не принимавших дополнительно витамин D, – 20,2±10,8 и 16,2±9,0 соответственно [7]. Мы также обнаружили разницу в показателях 25(ОН)D в зависимости от факта его приема: 24,9 [20,4; 33,5] – в группе принимавших витамин D и 21,4 [16,4; 25,6] – в группе лиц, не получавших его дополнительно ($p=0,042$). Необходимо отметить, что в подгруппе лиц, получавших препараты колекальциферола, у 48% пациентов – дефицит или недостаточность витамина D. На наш взгляд, достаточно высокая частота показателей 25(ОН)D, не соответствующих нормальным значениям, даже у лиц,

получавших терапию витамином D, указывает на необходимость лабораторного обследования перед началом приема колекальциферола с целью выявления лиц, нуждающихся в насыщении витамином D с последующим переходом на поддерживающую дозу.

При сопоставлении результатов 25(ОН)D с композиционным составом тела выявлено, что витамин D значимо ниже у пациенток с саркопенией и у женщин с ОЖМ>35% по сравнению с лицами с/без саркопении и с ОЖМ<35% ($p=0,039$ и $p=0,037$ соответственно). В то же время I. Karahan и соавт. не обнаружили различий в уровне витамина D у больных РА с саркопенией и без нее [22]. Мы не выявили разницы в уровне витамина D в зависимости от возраста, длительности РА, коморбидности, биологической терапии или приема ГК, величины СОЭ, СРБ. В то же время обнаружена разница в уровне витамина D в зависимости от DAS28: у пациентов с низкой активностью РА уровень витамина D значимо выше, чем у пациентов с высокой активностью (25,9 [20,6; 31,1] и 21,5 [16,3; 25,9] нг/мл соответственно). В многоцентровом европейском исследовании найдена негативная корреляция с величиной DAS28 ($p<0,0001$) [7].

Несмотря на частые сообщения о наличии связи между витамином D и активностью РА, в некоторых работах она не выявлена. Например, U. Naqе и соавт. не обнаружили разницы в уровне и статусе витамина D между пациентами с активным РА (DAS28≥2,6) и в ремиссии – 28,3±14,2 и 28,1±14,7 соответственно. В этом исследовании также не обнаружено связи между витамином D с возрастом и длительностью РА [23]. Польские авторы показали высокую частоту дефицита витамина D (71,4%) и недостаточности (17,1%), при этом они не выявили связи с DAS28 [9].

В нашем исследовании 22% пациенток получали биологическую терапию. В этой подгруппе выявлены негативная корреляция уровня витамина D с ОЖМ ($r=-0,51$, $p=0,024$) и прямая корреляция со временем пребывания на открытом воздухе летом ($r=0,82$, $p=0,002$), которая также установлена для подгруппы лиц, принимавших ГК ($r=0,53$, $p=0,002$). В других подгруппах связь уровня 25(ОН)D с солнечной экспозицией отсутствовала, что может быть связано с небольшим числом пациентов и требует дальнейшего анализа по мере увеличения выборки пациентов с РА.

Заключение

Установлена высокая частота дефицита и недостаточности витамина D у женщин с РА – 46 и 33%. Пациентам с саркопенией, ожирением, высокой активностью заболевания, а также не получавшим препараты колекальциферола необходимо рекомендовать исследовать величину 25(ОН) D в сыворотке крови для уточнения статуса витамина D с последующим решением о тактике назначения препаратов колекальциферола.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АМИ – аппендикулярный мышечный индекс
АММ – аппендикулярная мышечная масса
БПВП – базисные противовоспалительные препараты
ГК – глюкокортикоиды
ИМТ – индекс массы тела
МПК – минеральная плотность кости

ОЖМ – общая жировая масса
ОП – остеопороз
РА – ревматоидный артрит
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
DAS-28 – индекс активности РА по 28 суставам (Disease activity score)

АИТЕПАТЯ/REFERENCES

- Cutolo M, Otsa K, Uprus M, et al. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2007;7(1):59-64. DOI:10.1016/j.autrev.2007.07.001
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33(3):456-92. DOI:10.1210/er.2012-1000
- Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;223(3):230-3. DOI:10.1046/j.1525-1373.2000.22333.x
- Tetlow LC, Smith SJ, Mawer EB, Woolley DE. Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(2):118-21. DOI:10.1136/ard.58.2.118
- van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, et al. TNF blockade requires 1,25(OH)2D3 to control human Th17-mediated synovial inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):606-12. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200424
- Ranganathan P, Khalatbari S, Yalavarthi S, et al. Vitamin D deficiency, interleukin 17, and vascular function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(9):1529-34. DOI:10.3899/jrheum.130012
- Vojinovic J, Tincani A, Sulli A, et al. European multicenter pilot survey to assess vitamin D status in rheumatoid arthritis patients and early development of a new Patient Reported Outcome questionnaire (D-PRO). *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):548-54. DOI:10.1016/j.autrev.2017.03.002
- Cutolo M, Otsa K, Laas K, et al. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(6):702-4. PMID: 17207389
- Polasik K, Piotrowska E, Lipińska B, et al. Vitamin D status in patients with rheumatoid arthritis: a correlation analysis with disease activity and progression, as well as serum IL-6 levels. *Acta Biochim Pol*. 2017;64(4):667-70. DOI:10.18388/abp.2017_1636
- Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, et al. Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1081-7. DOI:10.1007/s10067-013-2216-4
- Hong Q, Xu J, Xu S, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1994-2001. DOI:10.1093/rheumatology/keu173
- Turhanofflu AD, Güler H, Yönden Z, et al. The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011; 31:911-4. DOI:10.1007/s00296-010-1393-6
- Sahebari M, Mirfeizi Z, Rezaieyazdi Z, et al. 25(OH) vitamin D serum values and rheumatoid arthritis disease activity (DA S28 ESR), a cross-sectional study. *Caspian J Intern Med*. 2014;5(3):148-55
- Braun-Muscovici Y, Toledano K, Markovits D, et al. Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? *Rheumatol Int*. 2011;31:493-9. DOI:10.1007/s00296-009-1251-6
- Gopinath K, Danda D. Supplementation of 1,25- dihydroxyvitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2011;14:332-9. DOI:10.1111/j.1756-185X.2011.01684.x
- Salesi M, Farajzadegan Z. Efficacy of vitamin D in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *Rheumatol Int*. 2012;32:2129-33. DOI:10.1007/s00296-011-1944-5
- Остеопороз. Руководство для врачей. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР, 2016 [Osteoporosis. A guide for doctors. Ed. OM Lesnyak. Moscow: GEOTAR, 2016 (in Russian)].
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81. DOI:10.1056/NEJMr070553
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-10. DOI:10.1093/ajcn/77.1.204
- Добровольская О.В., Демин Н.В., Смирнов А.В., и др. Состояние минеральной плотности кости у пациентов с системной склеродермией. *Современная ревматология*. 2019;13(1):58-63 [Dobrovolskaya OV, Demin NV, Smirnov AV, et al. Bone mineral density in patients with systemic scleroderma. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):58-63 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-1-58-63
- Azzeh FS, Kensara OA. Vitamin D is a good marker for disease activity of rheumatoid arthritis disease. *Dis Markers*. 2015;2015:260725. DOI:10.1155/2015/260725
- Karahan I, Aras S, Varli M, et al. The frequency of sarcopenia and associated factors in older patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Geriatr Gerontol*. 2020;2(2):41-5. DOI: 10.4274/ejgg.galenos.2020.314
- Haque UJ, Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5):745-7. PMID: 20883640

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диацереина при остеоартрите

А.Е. Каратеев^{✉1}, Л.И. Алексеева¹, Е.Ю. Погожева¹, В.Н. Амирджанова¹, Е.С. Филатова¹, В.А. Нестеренко¹, А.М. Лаила^{1,2}

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

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

Аннотация

Обоснование. Комбинированное использование внутримышечных инъекций гликозаминогликан-пептидного комплекса (ГПК) и перорального диацереина может повысить эффективность лечения остеоартрита (ОА).

Цель. Сравнить эффективность комбинации ГПК и диацереина и монотерапии ГПК при лечении ОА в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка результатов 12-недельного многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования эффективности ГПК (Румалон[®], курс внутримышечных инъекций 3 раза в неделю, №25) у больных ОА ($n=2955$) с умеренной/выраженной болью, нуждающихся в регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В ходе анализа была выделена группа больных ($n=414$), получавших ГПК в комбинации с диацереином 100 мг/сут после 100 мг/сут (Диафлекс Ромфарм). Проведено сопоставление лечебного действия в группах монотерапии ГПК ($n=2541$) и комбинации ГПК с диацереином. Эти группы не различались по среднему возрасту ($61,4\pm 11,8$ и $61,9\pm 11,3$ года), в обеих преобладали женщины (76,3 и 70,3%), отмечалась примерно равная интенсивность боли при движении и нарушение функции суставов: $6,1\pm 1,8/6,0\pm 1,6$ и $4,9\pm 2,1/5,1\pm 1,8$ (по числовой рейтинговой шкале 0–10). Сравнялась динамика интенсивности боли, потребность в НПВП и частота нежелательных реакций (НР) через 12 нед после начала лечения.

Результаты и обсуждение. У большинства пациентов с ОА – как на фоне монотерапии ГПК, так и при комбинированном использовании ГПК и диацереина – отмечалось существенное улучшение. Число лиц с уменьшением боли $\geq 50\%$ составило 54,3 и 62,8% ($p<0,001$), прием НПВП удалось полностью прекратить у 66,7 и 77,5% ($p<0,001$) соответственно. Эффективность комбинации ГПК и диацереина была достоверно выше, чем монотерапии ГПК, при ОА коленного сустава, тазобедренного сустава и генерализованном ОА. НР со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены у 7,8 и 8,9%, артериальная гипертензия – у 6,3 и 4,6%, аллергические реакции – у 0,3 и 0,5% пациентов (разница не достоверна).

Заключение. Применение ГПК является эффективным методом лечения ОА. Комбинация ГПК и диацереина обеспечивает более значимое улучшение, чем монотерапия ГПК. ГПК и диацереин (в том числе в комбинации) хорошо переносятся и редко вызывают НР.

Ключевые слова: остеоартрит, гликозаминогликан-пептидный комплекс, диацереин, нестероидные противовоспалительные препараты, реальная клиническая практика, эффективность

Для цитирования: Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Нестеренко В.А., Лаила А.М. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диацереина при остеоартрите. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 587–593. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200791

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of combined use of glycosaminoglycan peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis: evaluation according to an observational multicenter clinical trial

Andrei E. Karateev^{✉1}, Liudmila I. Alekseeva¹, Elena Yu. Pogozheva¹, Vera N. Amirdzhanova¹, Ekaterina S. Filatova¹, Vadim A. Nesterenko¹, Aleksander M. Lila^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. The combined use of intramuscular injection glycosaminoglycan peptide complex (GPC) and oral diacerein can increase the effectiveness of treatment of osteoarthritis (OA).

Aim. Compare the effectiveness of combination GPC + diacerein and GPC monotherapy in the treatment of OA in clinical practice.

Materials and methods. A retrospective evaluation of the results of a 12-week multicenter observational non-interventional study of the effectiveness of GPC (Rumalon[®], a course of intramuscular injections 3 times a week, №25) in patients with moderate/severe OA ($n=2955$) requiring

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(495)109-29-10; e-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1391-0711

Алексеева Людмила Ивановна – д-р мед. наук, зав. лаб. остеоартрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-7017-0898

Погожева Елена Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5103-5447

✉ Andrei E. Karateev. E-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1391-0711

Liudmila I. Alekseeva. ORCID: 0000-0001-7017-0898

Elena Yu. Pogozheva. ORCID: 0000-0001-5103-5447

regular administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The analysis identified a group of patients ($n=414$) who received GPC in combination with diacerein 100 mg/day (Diaflex Rompharm). The therapeutic effect was compared in the groups of GPC monotherapy ($n=2541$) and the combination of GPC with diacerein. These groups did not differ in average age (61.4 ± 11.8 and 61.9 ± 11.3 years), both were dominated by women (76.3 and 70.3%), there was approximately equal intensity of pain during movement and impaired joint function: $6.1\pm 1.8/6.0\pm 1.6$ and $4.9\pm 2.1/5.1\pm 1.8$ (according to the numerical rating scale 0–10). The dynamics of pain intensity, the need for NSAIDs, and the frequency of adverse events (AE) were compared 12 weeks after the start of treatment.

Results and discussion. In the majority of patients with OA – both on the background of GPC monotherapy and combined use of GPC and diacerein, there was a significant improvement. The number of patients with pain reduction $\geq 50\%$ was 54.3 and 62.8% ($p<0.001$), NSAID administration was completely stopped in 66.7 and 77.5% ($p<0.001$), respectively. The effectiveness of the combination of GPC and diacerein was significantly higher than that of GPC monotherapy in OA of the knee joint, hip joint, and generalized OA. AE from the gastrointestinal tract was observed in 7.8 and 8.9%, arterial hypertension – in 6.3 and 4.6%, allergic reactions – in 0.3 and 0.5% of patients (not significant).

Conclusion. The application of the code of civil procedure is an effective treatment for OA. The combination of GPC and diacerein provides a more significant improvement than GPC monotherapy. GPC and diacerein (including in combination) are well tolerated and rarely cause AE.

Keywords: osteoarthritis, glycosaminoglycan peptide complex, diacerein, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, real clinical practice, efficacy, safety
For citation: Karateev AE, Alekseeva LI, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, Filatova ES, Nesterenko VA, Lila AM. Efficacy of combined use of glycosaminoglycan peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis: evaluation according to an observational multicenter clinical trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (5): 587–593. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200791

Введение

Остеоартрит (ОА) – прогрессирующее заболевание суставов, вызывающее хроническую боль, нарушение функции, снижение трудовой и социальной активности пациентов [1, 2]. Эта болезнь относится к числу глобальных вызовов, стоящих перед современной медициной и обществом: учитывая общее старение популяции, эпидемиологи ожидают увеличение числа больных ОА к 2030 г. до 400 млн человек [3]. По данным международного исследования социальных последствий болезней, ОА на 2017 г. занимал 11-е место среди всех нозологических форм, характеризующихся стойкой утратой трудоспособности [4]. Британские ученые оценивают заболеваемость ОА в 6,8 на 1 тыс. человек в год (95% доверительный интервал – ДИ 6,7–6,9), а общую частоту этого заболевания – 10,7% (95% ДИ 10,7–10,8%) [5]. Их коллеги, исследовавшие частоту и этиологию хронической боли среди жителей Германии (анкетирование и осмотр 101 779 лиц от 20 до 75 лет), выявили клинически выраженный ОА у 20,6% [6]. Российские ученые, базируясь на данных национального эпидемиологического исследования, оценивают частоту ОА в нашей стране на уровне 13% [7]. Частота ОА нарастает с возрастом: так, у лиц старше 40 лет она составляет 10–17%, 60 лет и старше – 50%, 75 лет и старше – до 80% [3].

Хроническое низкоинтенсивное воспаление, боль, депрессия, тревожность и ограничение физической активности, связанные с ОА, способствуют прогрессированию коморбидной патологии, в первую очередь сердечно-сосудистой системы [1–3]. Результаты популяционных исследований демонстрируют, что у пациентов с ОА достоверно чаще (на 40–50%) возникают угрожающие жизни кардиоваскулярные осложнения, такие как инфаркт миокарда и ишемический инсульт, в сравнении с общей популяцией [8–10].

Основными направлениями лечения ОА являются контроль симптомов болезни, замедление прогрессирования структурных изменений суставов и полноценная реабилитация пациентов. К сожалению, существующие методы терапии ОА далеко не всегда позволяют добиться решения этих задач. Так, по данным масштабного международного проекта Osteoarthritis initiative (многолетнее наблюдение когорты больных ОА), у 23% пациентов, несмотря на лечение, постоянно сохраняется неблагоприятная траектория болезни с умеренной или выраженной болью [11]. В когорте из 4674 больных ОА, включенных в программу и исходно имевших начальные стадии заболевания, в течение 8 лет наблюдения у 8,2% прогрессирование патологического процесса потребовало проведения эндопротезирования суставов [12]. Эти данные, несомненно, указывают на необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов лечения ОА [1, 2].

Принципиальное место среди фармакологических препаратов, используемых при ОА, занимают так называемые медленно действующие симптоматические средства (МДСС), обладающие противовоспалительным и анальгетическим эффектом, а также способностью стимулировать биосинтез мукополисахаридов и регенерацию суставного хряща. МДСС для перорального приема, к которым относятся диасереин, хондроитин, глюкозамин, неомыляемые соединения авокадо и сои, признаются многими экспертами препаратами 1-й линии для лечения ОА [1, 13, 14]. С целью повышения биодоступности и быстродействия МДСС также применяются парентеральные формы этих препаратов [15–18]. Так, в нашей стране широко используется инъекционная форма МДСС – гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) Румалон®, который заре-

Амиджанова Вера Николаевна – д-р мед. наук, внештат. науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5382-6357

Филатова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-2475-8620

Нестеренко Вадим Андреевич – мл. науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-7179-8174

Лила Александр Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Vera N. Amirdzhanova. ORCID: 0000-0001-5382-6357

Ekaterina S. Filatova. ORCID: 0000-0002-2475-8620

Vadim A. Nesterenko. ORCID: 0000-0002-7179-8174

Aleksander M. Lila. ORCID: 0000-0002-6068-3080

комендовал себя как эффективное средство для терапии ОА и хронической неспецифической боли в спине [19].

Одним из главных преимуществ МДСС является способность замедлить прогрессирование структурных изменений суставов. Кроме этого, МДСС очень хорошо переносятся, крайне редко вызывают серьезные нежелательные реакции (НР) и могут назначаться даже пациентам с серьезной коморбидной патологией [1, 2, 15, 20]. Однако анальгетический эффект этих препаратов развивается не сразу и носит умеренный характер, что требует их сочетания – особенно при значительной интенсивности боли в дебюте лечения ОА – с быстродействующими анальгетическими и противовоспалительными средствами, такими как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) [1, 2, 15].

Перспективным методом повышения эффективности МДСС может быть комбинированное использование различных представителей этой лекарственной группы. Они различаются по химической структуре, фармакологическим свойствам и механизму действия, поэтому при их совместном применении можно ожидать суммации благоприятных терапевтических эффектов. В частности, интересным представляется сочетание инъекционного (ГПК) и перорального (диацереин) МДСС.

Оценка сравнительной эффективности комбинации ГПК и МДСС была проведена в рамках наблюдательного многоцентрового исследования ГЛАДИОЛУС (ГПК при лечении остеоАртрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов) [21].

Цель исследования – оценить сравнительную эффективность комбинации ГПК и диацереина у больных ОА.

Материалы и методы

Исследование ГЛАДИОЛУС – наблюдательное неинтервенционное исследование, в ходе которого проводился анализ результатов использования ГПК при ОА коленного сустава (КС), ОА тазобедренного сустава (ТБС) и генерализованном ОА (ГАО) в реальной клинической практике. Исследуемую группу составили пациенты, соответствующие критериям включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- диагноз ОА КС, ОА ТБС или ГАО, установленный по критериям, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России (критерии ACR, R. Altman и соавт., 1991). Под ГАО подразумевался ОА с поражением не менее 3 групп суставов (КС, ТБС, суставы кистей);
- умеренная или выраженная боль на момент осмотра (≥ 4 балла по числовой рейтинговой шкале – ЧРШ 0–10, где 0 – отсутствие симптома, 10 – симптом выражен настолько сильно, насколько можно себе представить);
- необходимость в регулярном приеме НПВП;
- неэффективность предшествующей терапии пероральными МДСС (т.е. сохранение или появление умеренной/выраженной боли на фоне приема этих препаратов на протяжении не менее 2 мес или после окончания курса их использования, который проводился не более чем 1–2 мес назад);
- наличие показаний для проведения курса ГПК (по мнению лечащего врача и в соответствии с инструкцией фирмы-производителя);
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись противопоказания для назначения изучаемых препаратов, выраженный синовит КС, требующий локального введения ГК, тяжелая функцио-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получавших монотерапию ГПК (группа 1) и комбинацию ГПК и диацереина (группа 2)
Table 1. Clinical characteristics of patients treated with glycosaminoglycan peptide complex (GPC) monotherapy (group 1) or GPC in combination with diacerein (group 2)

Параметры	Группа 1 (n=2541)	Группа 2 (n=414)
Женщины/мужчины, %	76,3/23,7	70,3/29,7
Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	61,4 $\pm$ 11,8	61,9 $\pm$ 11,3
Индекс массы тела, кг/м ² ($M \pm \sigma$)	28,2 $\pm$ 5,6	27,8 $\pm$ 5,3
Курение, %	17,6	30,9
Диагнозы, %:		
ОА КС	53,2	50,0
ОА ТБС	18,2	18,4
ГАО	28,6	31,6
Длительность болезни, Ме [25; 75-й перцентиль]	6,0 [3,0; 10,0]	6,0 [4,0; 10,0]
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence, %:		
I	13,4	11,9
II	62,5	60,1
III	22,6	26,4
IV	1,5	1,6
Выраженность по ЧРШ ($M \pm \sigma$)		
Боль при движении	6,1 $\pm$ 1,8	6,0 $\pm$ 1,6
Боль в покое	4,1 $\pm$ 2,0	4,3 $\pm$ 1,9
Нарушение функции	4,9 $\pm$ 2,1	5,1 $\pm$ 1,8
Синовит КС, %	39,5	43,2
Болезненность пораженных суставов при пальпации и/или пассивных движениях, %	85,0	89,9
Признаки энтезита КС, %	41,3	42,7
Коморбидные заболевания и состояния, %		
Язвенный анамнез	9,7	10,6
АГ	55,8	60,6
ИБС	23,0	31,1
Инфаркт миокарда	4,2	5,6
Ишемический инсульт	3,0	2,9
Хроническая болезнь почек	6,3	8,2
СД	19,2	26,8

нальная недостаточность и/или коморбидная патология, препятствующая проведению курса терапии и повторным визитам для динамической оценки состояния пациента.

При проведении анализа результатов законченного исследования ГЛАДИОЛУС было отмечено, что 414 (14,0%) пациентов получали вместе с инъекциями ГПК пероральный диацереин (препарат Диафлекс Ромфарм). Необходимость назначения данного препарата определялась лечащими врачами на основании оценки клинической ситуации и не регламентировалась планом настоящего наблюдательного исследования [20]. Полученные клинические данные позволили провести сравнение эффективности лечения ОА в группах пациентов, получавших монотерапию ГПК и комбинацию ГПК и диацереина.

Клиническая характеристика больных, получавших монотерапию ГПК (группа 1) и комбинацию ГПК и диацереина (группа 2) представлена в табл. 1. В обеих группах преобладали женщины среднего и пожилого возраста, страдавшие ОА КС с длительностью болезни около 6 лет и рентгенологической стадией II по Kellgren–Lawrence. У большинства было отмечено наличие коморбидной патологии: у >50% – артериальная гипертензия (АГ), у 21,5 и 31,1% – ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 19,2 и 26,8% – сахарный диабет (СД) 2-го типа. Нужно заметить, что наличие коморбидных заболеваний определялось лечащими врачами в основном на основании опроса пациентов, поэтому такая значительная частота ИБС и СД может представляться в определенной степени завышенной. Исследуемые группы не различались по основным демографическим и клиническим параметрам, за исключением достоверно большего числа курящих пациентов в группе 2 ($p < 0,001$).

Все пациенты прошли стандартный курс ГПК в соответствии с рекомендациями производителя – препарат Румалон® внутримышечно 0,3 мл в 1-й день, 0,5 мл во 2-й день, затем по 1 мл 3 раза в неделю, общее число инъекций 25. Диафлекс Ромфарм также использовался по стандартной схеме: в первые дни в дозе 50 мг, а затем, при наличии хорошей переносимости, в дозе 100 мг/сут.

Результаты терапии оценивались через 3 мес после 1-го визита по следующим параметрам:

- снижение средней интенсивности болевых ощущений при движении и в покое, а также нарушения функции (по ЧРШ 0–10);
- уменьшение частоты локальных симптомов: боли при пальпации, боли при пассивных движениях в суставах, наличие синовита (для КС – припухлость, положительный симптом баллотации надколенника), энтезопатии (локальная болезненность в области прикрепления коллатеральных связок КС, препателлярной области, области «гусиной лапки», области trochanter major);
- уменьшение потребности в использовании НПВП.

Дополнительно определялось число пациентов с хорошим ответом на лечение, под которым подразумевалось уменьшение боли >50% от исходного уровня. Определение безопасности лечения предполагало анализ всех НР, которые возникали в период лечения и последующего 3-месячного наблюдения.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и анонимную обработку личной информации. Клинические данные записывались в специальную исследовательскую карту, которая оформлялась по результатам каждого законченного случая на основании сведений, зафиксированных лечащим доктором в амбулаторной карте.

Информация, представленная исследователями, в последующем была внесена в общую компьютерную базу данных

и подвергнута математической обработке и статистическому анализу с использованием программы SPSS 17.0. Количественные показатели были представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы (Me), 25 и 75-го перцентилей, качественные параметры – в виде процентного отношения. Для сопоставления количественных значений применялся критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна–Уитни для независимых выборок, для качественных параметров – точный тест Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Полный курс лечения завершили 2911 (98,5%) пациентов. Всего 9 (0,3%) участников исследования прекратили лечение из-за возникших аллергических реакций, еще 35 (1,2%) выпали из-под наблюдения вследствие немедицинских причин, 83 (2,8%) пациентам из-за сохраняющегося или возникшего синовита КС было выполнено внутрисуставное введение ГК.

В обеих исследуемых группах у большинства пациентов отмечались существенное уменьшение интенсивности боли и улучшение функции пораженных суставов. При этом клинический эффект по ряду параметров был достоверно выше в группе 2 (комбинированная терапия). Так, динамика (уменьшение) боли при движении в группах 1 и 2 составила $3,9 \pm 2,0$ и $4,0 \pm 1,7$ ($p = 0,114$), боли в покое – $3,0 \pm 1,9$ и $3,2 \pm 1,6$ ($p = 0,004$), нарушения функции суставов – $3,2 \pm 1,9$ и $3,5 \pm 1,5$ ($p = 0,001$).

Более 1/2 пациентов в обеих группах имели хороший ответ на терапию (уменьшение интенсивности боли при движении $\geq 50\%$ от исходного уровня), причем результат оказался достоверно выше в группе 2 (рис. 1). Вероятность хорошего ответа при использовании комбинации ГПК и диацереина (показатель отношения шансов) составила 1,418 (95% ДИ 1,145–1,757); $p < 0,001$.

Значительное снижение интенсивности боли, которое отмечалось у большей части пациентов, позволило существенно сократить использование НПВП. При этом число

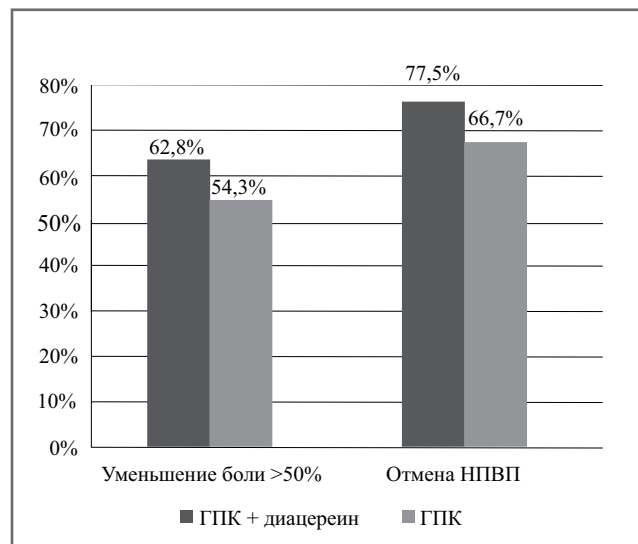


Рис. 1. Сравнение эффективности комбинации ГПК + диацереин ($n = 414$) и монотерапии ГПК ($n = 2541$).

Fig. 1. Comparison of the effectiveness of the GPC + diacerein combination ($n = 414$) and GPC monotherapy ($n = 2541$).

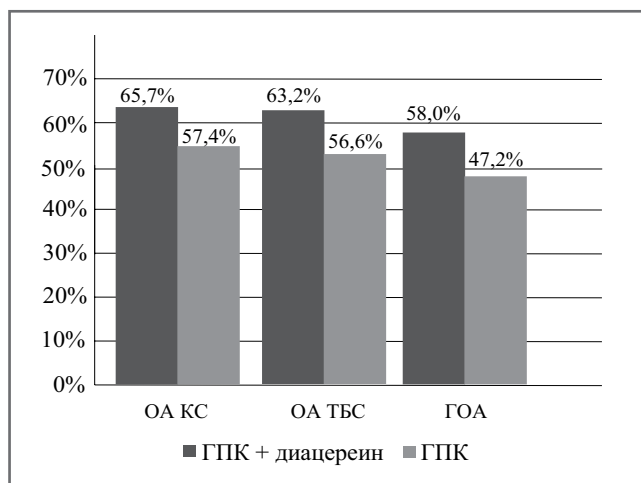


Рис. 2. Сравнение эффективности комбинации ГПК + диацереин ($n = 414$) и монотерапии ГПК ($n = 2541$) при ОА различной локализации (число больных с улучшением $\geq 50\%$ от исходного уровня).

Fig. 2. Comparison of the effectiveness of the GPC + diacerein combination ($n = 414$) and GPC monotherapy ($n = 2541$) in osteoarthritis of different localization (the number of patients with $\geq 50\%$ improvement compared with baseline).

пациентов, которые полностью прекратили прием НПВП через 12 нед, было значимо больше в группе 2 ($p = 0,001$); см. рис. 1.

Через 12 нед число пациентов с синовитом КС в группах 1 и 2 снизилось с 39,5 и 43,2% до 2,8 и 3,6% ($p = 0,417$), с болью при пальпации или пассивных движениях в пораженных суставах – с 85,0 и 89,9 до 8,9 и 7,8% ($p = 0,504$), с признаками энтезита – с 41,3 и 42,7 до 4,6 и 3,9% ($p = 0,598$) соответственно.

Значительное улучшение состояния пациентов отмечалось при всех локализациях ОА, при этом хороший ответ на лечение был статистически достоверно выше в группе 2: $p < 0,001$ для ОА КС, $p = 0,002$ для ОА ТБС и $p < 0,001$ для ГОА (рис. 2).

Переносимость лечения оказалась благоприятной. У 9 больных (7 в группе 1 и 2 в группе 2) была отмечена аллергическая реакция в виде кожной сыпи, что явилось причиной прерывания терапии. Определить конкретный препарат, вызвавший развитие аллергических реакций, затруднительно, поскольку пациенты с этими НР, помимо ГПК и диацереина, также получали НПВП. У 9 пациентов в группе 1 и у 3 в группе 2 (суммарно 0,37%) возникла умеренно выраженная боль в месте внутримышечной инъекции ГПК, однако это не стало причиной прерывания курса терапии. У 7,8 и 8,9% пациентов были отмечены НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – диспепсия, изжога, запоры или диарея ($p = 0,102$), у 6,3 и 4,6% – АГ ($p = 0,089$). Вероятно, данные НР также могут быть связаны с применением НПВП. НР со стороны ЖКТ, в зависимости от их характера, были купированы путем использования ингибиторов протонной помпы, прокинетики или противодиарейных средств, НР со стороны сердечно-сосудистой системы – путем назначения или коррекции антигипертензивной терапии. Не было отмечено серьезных НР, представляющих угрозу здоровью пациентов и потребовавших стационарного лечения.

Обсуждение

Согласно полученным данным, комбинация внутримышечных инъекций ГПК и перорального приема диацереина

ассоциировалась с более высоким клиническим результатом, чем монотерапия ГПК. Следует отметить, что монотерапия ГПК – стандартный курс из 25 инъекций – обеспечивала значительное улучшение состояния большинства пациентов. Так, в группе 1 через 12 нед выраженность боли при движении снизилась на $63,9 \pm 24,7\%$, боли в покое – на $73,4 \pm 28,5\%$, функция пораженных суставов улучшилась на $66,9 \pm 29,5\%$ в сравнении с исходным состоянием. Эти данные четко подтверждают результаты проводившихся ранее международных и российских исследований ГПК, в которых показаны высокий терапевтический потенциал и хорошая переносимость этого препарата [19]. Так, было проведено 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продолжительностью от 12 мес до 16 лет ($n = 836$), в которых сопоставлялся эффект ГПК и плацебо у пациентов с ОА КС и ОА ТБС [19]. В 3 из указанных исследований было отмечено статистически значимое преимущество ГПК по влиянию на боль и нарушение функции. Российскими исследователями были выполнены 4 открытых клинических исследования эффективности ГПК при ОА КС и неспецифической боли в спине с длительностью наблюдения 3–36 мес ($n = 353$), которые также подтвердили хорошее лечебное действие ГПК [19].

Тем не менее совместное применение ГПК и диацереина оказалось более эффективным. Хотя разница в результатах лечения в группах 1 и 2 была относительно невелика (число пациентов с улучшением $\geq 50\%$ в группе комбинированной терапии было выше на 8,5%), тем не менее это отличие было статистически значимым ($p < 0,001$). Аналогичная ситуация отмечалась в отношении снижения потребности в НПВП: число пациентов, которым удалось отказаться от использования этих препаратов, в группе 2 было на 10,8% больше, чем в группе 1 ($p < 0,001$).

Можно предположить, что ГПК и диацереин, обладающие различными фармакокинетикой и механизмами действия, способны взаимно усиливать свой терапевтический потенциал. Так, основными фармакологическими эффектами ГПК считаются усиление синтеза эндогенных мукополисахаридов, стимуляция пролиферации и дифференцировки хондроцитов, а также подавление активности матриксных металлопротеиназ [19]. Важнейшими элементами терапевтического действия диацереина, в свою очередь, являются противовоспалительная и антицитокиновая активность – снижение биологических эффектов интерлейкина-1 и 6, подавление синтеза ряда медиаторов воспаления, а также влияние на молекулы адгезии [22, 23].

Без сомнений, результаты настоящей работы, как и всех открытых наблюдательных исследований, необходимо оценивать с учетом определенных ограничений. Открытые клинические испытания очень часто показывают более высокую эффективность препаратов, чем двойные слепые РКИ, спланированные с соблюдением ключевых положений доказательной медицины [24–26]. Тем не менее представленные в настоящем исследовании данные являются первым опытом оценки совместного использования ГПК и диацереина и могут служить основой для дальнейших исследований в этом направлении.

Следует отметить, что до настоящего времени не было получено однозначных свидетельств того, что комбинированное использование двух и более МДСС способно усиливать их анальгетический и структурно-модифицирующий потенциал. Так, по результатам систематического анализа и метаанализа данных серии РКИ, «классическая» комбинация хондроитина и глюкозамина не превосходит по своей эффективности монотерапию препаратами, содержащими данные субстанции [27, 28].

Имеются лишь единичные исследования, в которых изучалось лечебное действие комбинаций других предста-

вителей данной фармакологической группы. В частности, J. Kongtharvonskul и соавт. [29] в ходе 24-недельного РКИ сравнили эффект совместного применения диацереина и глюкозамина и монотерапии глюкозамином у 148 больных ОА. Согласно полученным данным, достоверного различия в динамике клинических проявлений ОА в исследуемых группах отмечено не было. Так, средний уровень боли снизился в группе комбинированной терапии с 5,1 до 2,97, в группе монотерапии – с 5,1 до 2,88 ($p=0,710$). Аналогично не было достоверного различия в динамике индекса WOMAC – боль, скованность, функция и общий.

Одним из немногих свидетельств успешного применения комбинаций МДСС стало 12-недельное РКИ A. Lubis и соавт. [30], которые сравнили лечебное действие комбинации глюкозамина и хондроитина, комбинации этих препаратов с метилсульфонилметаном и плацебо у 147 больных ОА. Согласно полученным данным, комбинация трех МДСС (с метилсульфонилметаном) демонстрировала достоверно более высокую динамику выраженности боли и индекса WOMAC, чем препарат, содержащий только глюкозамин и хондроитин.

Важным результатом настоящего исследования следует считать подтверждение хорошей переносимости как ГПК, так и диацереина, в том числе при их комбинированном использовании. Так, частота локальных осложнений, связанных с инъекциями ГПК, не различалась в исследуемых группах и составила в целом 0,37%. У пациентов, получавших диацереин, частота осложнений со стороны ЖКТ была не выше, чем у лиц, не получавших этот препарат. Данный результат представляется особенно интересным, поскольку все больные исходно,

помимо ГПК и диацереина, получали НПВП – препараты, для которых развитие НР со стороны ЖКТ весьма типично.

Заключение

Таким образом, комбинированное применение инъекций ГПК и перорального приема диацереина обеспечивает эффективный контроль боли и значительное улучшение функции у пациентов с ОА различной локализации. Конечно, для подтверждения этих данных требуются дополнительные, специально организованные клинические исследования. Тем не менее представляется, что полученные нами результаты могут помочь оптимизировать лечение ОА и повысить эффективность терапии МДСС, что особенно важно у лиц с выраженной болью и серьезными коморбидными заболеваниями, ограничивающими использование быстродействующих анальгетиков и локальных инъекций ГК.

Конфликт интересов. Исследование было выполнено при спонсорской поддержке Rompharm Company.

Conflict of interest. The study was sponsored by the Rompharm Company.

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

All the authors participated in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript is approved by all authors. The authors did not receive a fee for the article.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ГК – глюкокортикоиды
ГОВА – генерализованный остеоартрит
ГПК – глюкозаминогликан-пептидный комплекс
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КС – коленный сустав

МДСС – медленно действующие симптоматические средства
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НР – нежелательные реакции
ОА – остеоартрит
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
СД – сахарный диабет
ТБС – тазобедренный сустав
ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *Русский медицинский журнал*. 2019;3(11):48-52 [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis taking into account the updated international recommendations. *Russian Medical Journal*. 2019;3(11):48-52 (in Russian)].
2. Peat G, Thomas M. Osteoarthritis year in review 2020: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(2):180-9. DOI:10.1016/j.joca.2020.10.007
3. Zhang Z, Huang C, Jiang Q, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition). *Ann Transl Med*. 2020;8(19):1213. DOI:10.21037/atm-20-4665
4. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet*. 2018;392(10159):1789-858. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
5. Swain S, Sarmanova A, Mallen C, et al. Trends in incidence and prevalence of osteoarthritis in the United Kingdom: findings from the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(6):792-801. DOI:10.1016/j.joca.2020.03.004
6. Schmidt CO, Günther KP, Goronzy J, et al. Frequencies of musculoskeletal symptoms and disorders in the population-based German National Cohort (GNC). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2020;63(4):415-25. DOI: 10.1007/s00103-020-03110-1
7. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32-9 [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32-9 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-4-1-32-39.
8. Mendy A, Park J, Vieira ER. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1821-9. DOI:10.1093/ije/dyy187
9. Liu Q, Niu J, Li H, et al. Knee Symptomatic Osteoarthritis, Walking Disability, NSAIDs Use and All-cause Mortality: Population-based Wuchuan Osteoarthritis Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):3309. DOI:10.1038/s41598-017-03110-3
10. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One*. 2014;9(3):e91286. DOI:10.1371/journal.pone.0091286
11. Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(5):622-30. DOI:10.1016/j.joca.2014.03.009
12. Dorais M, Martel-Pelletier J, Raynauld JP, et al. Impact of oral osteoarthritis therapy usage among other risk factors on knee

- replacement: a nested case-control study using the Osteoarthritis Initiative cohort. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):172. DOI:10.1186/s13075-018-1656-2
13. Chow YY, Chin KY. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8293921. DOI:10.1155/2020/8293921
 14. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337-50. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
 15. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21 [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors and progression, clinic, diagnosis, treatment. *Modern Rheumatology.* 2019;13(2):9-21 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
 16. Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М., и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хонрогарт у пациентов с остеоартрозом. *Фарматека.* 2013;7(260):58-62 [Alekseeva LI, Anikin SG, Zaitseva EM, et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of the drug Chondrogard in patients with osteoarthritis. *Pharmateca.* 2013;7(260):58-62 (in Russian)].
 17. Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В. Хондроитина сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины. *Русский медицинский журнал.* 2016;24(22):1481-8 [Imametdinova GR, Chichasova NV. Chondroitin sulfate in diseases of the musculoskeletal system: efficacy and safety from the standpoint of evidence-based medicine. *Russian Medical Journal.* 2016;24(22):1481-8 (in Russian)].
 18. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А., и др. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинично-патогенетические взаимосвязи. *Русский медицинский журнал.* 2019;11(II):44-7 [Shostak NA, Pravdyuk NG, Klimenko AA, et al. Osteoarthritis and associated pathology-clinical and pathogenetic relationships. *Russian Medical Journal.* 2019;11(II):44-7 (in Russian)].
 19. Каратеев А.Е. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):91-6 [Karateev AE. Glycosaminoglycan peptide complex in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip joints: from the past to the future. *Scientific and practical rheumatology.* 2020;58(1):91-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-91-96
 20. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019;36(Suppl. 1):65-99. DOI:10.1007/s40266-019-00662-z
 21. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., и др. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при лечении остеоартрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов). *Современная ревматология.* 2020;14(2):76-83 [Alekseeva LI, Karateev AE, Pogozheva EYu, et al. Evaluation of the efficacy and safety of the injectable form of the glycosaminoglycan-peptide complex in patients with osteoarthritis: A multicenter observational study of GLADIOLUS. *Modern Rheumatology.* 2020;14(2):76-83 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2020-2-76-83
 22. De Oliveira PG, Termini L, Durigon EL, et al. Diacerein: A potential multi-target therapeutic drug for COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;144:109920. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109920
 23. Steinecker-Frohnwieser B, Kaltenegger H, Weigl L, et al. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res.* 2017;11:154-60. DOI:10.1016/j.bbrep.2017.06.006
 24. Jaillon P. Controlled randomized clinical trials. *Bull Acad Natl Med.* 2007;191(4-5):739-56.
 25. Nahin RL, Boineau R, Khalsa PS, et al. Evidence-Based Evaluation of Complementary Health Approaches for Pain Management in the United States. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1292-306. DOI:10.1016/j.mayocp.2016.06.007
 26. Garattini S, Bertele V. Benefits, benefits, once more benefits... with no risk? Stop overlooking the harms of medicines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(3):373-5. DOI:10.1007/s00228-017-2378-0
 27. Zhu X, Wu D, Sang L, et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(4):595-602.
 28. Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c4675. DOI:10.1136/bmj.c4675
 29. Kongtharvonskul J, Woratanarat P, McEvoy M, et al. Efficacy of glucosamine plus diacerein versus monotherapy of glucosamine: a double-blind, parallel randomized clinical trial. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):233. DOI:10.1186/s13075-016-1124-9
 30. Lubis AMT, Siagian C, Wonggokusuma E, et al. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones.* 2017;49(2):105-11.

Статья поступила в редакцию/The article received: 17.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Растворимые рецепторы трансферрина и ферритиновый индекс в диагностике железодефицита у пациентов со спондилоартритами и анемией

К.Н. Сафарова¹, К.Д. Дорогойкина¹, Э.А. Федотов², А.П. Ребров^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

²ГУЗ «Саратовская областная станция переливания крови», Саратов, Россия

Аннотация

Цель. Определить диагностическую значимость исследования растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) и ферритинового индекса (sTfR/log Fer) у пациентов со спондилоартритами (SpA) и анемией для выявления абсолютного железодефицита (ЖД).

Материалы и методы. В исследование включены 68 больных SpA: медиана возраста – 39 [34; 47] лет, 38 (55,9%) пациентов – мужчины. Оценены гемограмма, уровень С-реактивного белка, параметры феррокинетики, в том числе исследованы sTfR методом количественного иммуноферментного анализа (Monobind Inc., США). Произведен расчет sTfR/log Fer. В зависимости от показателей феррокинетики и уровня С-реактивного белка диагностировали анемию хронического заболевания (АХЗ), железодефицитную анемию (ЖДА) или их сочетание (АХЗ/ЖДА).

Результаты. АХЗ диагностирована у 16 пациентов, АХЗ/ЖДА – у 32, у 20 пациентов анемия отсутствовала. Выявлено увеличение концентрации sTfR у пациентов с АХЗ/ЖДА (1,7 [1,4; 2,2] мг/л) по сравнению с больными с АХЗ (1,5 [1,1; 1,7] мг/л, $p < 0,05$). Ферритиновый индекс sTfR/log Fer у пациентов с АХЗ/ЖДА (0,93 [0,82; 1,24]) был выше, чем у больных с АХЗ (0,64 [0,48; 0,75], $p < 0,0001$). При оценке ROC-кривых установлено, что уровни sTfR > 1,39 мг/л и sTfR/log Fer > 0,83 свидетельствуют о наличии абсолютного ЖД. Площадь под ROC-кривой для sTfR составила 0,72 (95% доверительный интервал 0,60–0,82, $p < 0,001$), для sTfR/log Fer – 0,85 (95% доверительный интервал 0,74–0,92, $p < 0,001$). Наиболее высокие чувствительность и специфичность отмечены у sTfR/log Fer (75 и 83% соответственно) по сравнению с sTfR (53 и 81% соответственно).

Заключение. У больных SpA с АХЗ/ЖДА статистически значимо повышены sTfR и sTfR/log Fer. Полученные результаты свидетельствуют о возможности диагностики ЖД с использованием данных параметров.

Ключевые слова: спондилоартрит, анемия хронического заболевания, железодефицитная анемия, растворимые рецепторы трансферрина

Для цитирования: Сафарова К.Н., Дорогойкина К.Д., Федотов Э.А., Ребров А.П. Растворимые рецепторы трансферрина и ферритиновый индекс в диагностике железодефицита у пациентов со спондилоартритами и анемией. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 594–598. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200870

ORIGINAL ARTICLE

Soluble transferrin receptors and ferritin index in the diagnosis of iron deficiency in patients with spondyloarthritis and anemia

Karina N. Safarova¹, Kseniia D. Dorogoykina¹, Eduard A. Fedotov², Andrey P. Rebrov^{✉1}

¹Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

²Saratov Regional Blood Transfusion Station, Saratov, Russia

Abstract

Aim. To assess the diagnostic value of the detection of soluble transferrin receptors (sTfR) and ferritin index (sTfR/log Fer) in patients with spondyloarthritis (SpA) and anemia for the revealing absolute iron deficiency (ID).

Materials and methods. The study included 68 patients with SpA: median age – 39 [34; 47] years, men: 38 (55.9%). Hemogram, C-reactive protein levels and ferrokines parameters were assessed, including sTfR testing by the method of quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (Monobind Inc., USA). We also calculated sTfR/log Fer. Based on ferrokines parameters and C-reactive protein levels, chronic disease anemia (CDA), iron deficiency anemia (IDA), or their combination (CDA/IDA) were diagnosed.

Results. CDA was diagnosed in 16 patients, CDA/IDA – in 32 patients, and 20 patients had no anemia. An increase in sTfR concentration in patients with CDA/IDA (1.7 [1.4; 2.2] mg/L) compared with patients with CDA (1.5 [1.1; 1.7] mg/L, $p < 0.05$) was revealed. sTfR/log Fer in patients with CDA/IDA (0.93 [0.82; 1.24]) was higher than in patients with CDA (0.64 [0.48; 0.75], $p < 0.0001$). When evaluating the ROC curves, it was found that sTfR levels > 1.39 mg/L and sTfR/log Fer levels > 0.83 indicate the presence of absolute ID. The area under the ROC curve for sTfR was 0.72 (95% confidence interval 0.60–0.82, $p < 0.001$), for sTfR/log Fer – 0.85 (95% confidence interval 0.74–0.92, $p < 0.001$). The sensitivity and specificity of sTfR/log Fer (75 and 83%, respectively) were higher compared with sTfR (53 and 81%, respectively).

Conclusion. In patients with SpA having CDA/IDA, sTfR and sTfR/log Fer are statistically significantly increased. The results obtained indicate the possibility of diagnosing ID by using these parameters.

Keywords: spondyloarthritis, chronic disease anemia, iron deficiency anemia, soluble transferrin receptors

For citation: Safarova KN, Dorogoykina KD, Fedotov EA, Rebrov AP. Soluble transferrin receptors and ferritin index in the diagnosis of iron deficiency in patients with spondyloarthritis and anemia. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 594–598.

DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200870

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ребров Андрей Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». Тел.: +7(845)249-14-37; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3463-7734

Сафарова Карина Николаевна – аспирант каф. госпитальной терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». ORCID: 0000-0002-8989-8405

✉ **Andrey P. Rebrov.** E-mail: andreyrebrov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3463-7734

Karina N. Safarova. ORCID: 0000-0002-8989-8405

Введение

Анемия является частым гематологическим нарушением у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ). Анемический синдром выявляется при более тяжелом течении основного процесса или на более поздних стадиях заболевания, в ряде случаев может являться осложнением медикаментозной терапии.

Основными патогенетическими вариантами анемии у пациентов с РЗ являются анемия хронического заболевания (АХЗ), железодефицитная анемия (ЖДА) или их сочетание (АХЗ/ЖДА) [1]. Диагностика абсолютного железодефицита (ЖД) у данной категории больных может быть существенно затруднена. Наряду с традиционными параметрами метаболизма железа в качестве дополнительного маркера рекомендуются определение сывороточной концентрации растворимых рецепторов трансферрина (sTfR), а также расчет ферритинового индекса (sTfR/log Fer) [2]. Преимуществом определения концентрации sTfR является отсутствие зависимости данного параметра от активности системного воспаления. Сывороточный уровень ферритина увеличивается под влиянием иммунной активации, поэтому в условиях персистирующего системного воспаления у больных РЗ нормальная или даже повышенная его концентрация не исключает наличие ЖДА.

Спондилоартриты (СпА) представляют собой группу хронических воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением крестцово-подвздошных суставов, позвоночника с частым вовлечением периферических суставов и энтезисов, возможными внескелетными проявлениями в виде увеита, псориаза, воспалительных заболеваний кишечника [3]. Несмотря на высокую распространенность СпА в популяции, данные о встречаемости и особенностях анемии у этой категории пациентов ограничены. На настоящий момент сведения о концентрации sTfR и величине sTfR/log Fer, необходимые для дифференциальной диагностики патогенетических вариантов анемии у больных СпА, лимитированы.

Цель исследования – определить диагностическую значимость исследования sTfR и sTfR/log Fer у больных СпА и анемией для выявления абсолютного ЖД.

Материалы и методы

В одномоментное обсервационное исследование включены 68 пациентов с достоверным диагнозом СпА, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2017–2019 гг. Медиана возраста составила 39 [34; 47] лет, 38 (55,9%) пациентов – мужчины. Нозологическая структура СпА: анкилозирующий спондилит (АС) – 51 (75%) пациент, псориагический артрит – 15 (22,1%), нерентгенологический и периферический СпА – 2 (2,9%) больных.

На момент исследования нестероидные противовоспалительные препараты принимали 65 (95,6%) больных. Системную терапию глюкокортикоидами в дозе 2,5–25 мг/сут в пересчете на преднизолон получали 34 (50,0%) пациента.

Терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами проводилась у 42 (61,8%) больных: 23 (54,8%) пациента получали сульфасалазин, 16 (38,1%) – метотрексат, 3 (7,1%) – комбинацию сульфасалазина и метотрексата. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами проводилась у 13 (19,1%) пациентов, из них у 8 больных ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α) были назначены в комбинации с метотрексатом или сульфасалазином.

Критериями включения служили: возраст пациентов 18 лет и более, соответствие критериям ASAS (the Assessment of Spondyloarthritis International Society) для аксиального [4] или периферического [5] СпА, подписание формы добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: прием препаратов железа или комбинантного эритропоэтина, гемотрансфузия в предшествующие 3 мес, беременность и лактация, терминальная стадия хронической болезни почек, заболевания печени, тяжелые инфекции (ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, сепсис, инфекционный эндокардит, туберкулез), онкологические и лимфопролиферативные процессы, иные хронические заболевания в фазе обострения на момент включения.

Исследованы основные показатели гемограммы с учетом эритроцитарных индексов, уровень С-реактивного белка (СРБ), показатели феррокинетики, в том числе концентрация sTfR методом количественного иммуноферментного анализа (Monobind Inc., США). Расчет ферритинового индекса производили по формуле $sTfR/\log_{10} Fer$, где sTfR – растворимый рецептор трансферрина (мг/л), Fer – ферритин (нг/мл) [6].

Активность заболевания определяли с помощью индексов BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) с использованием СРБ.

Анемия устанавливалась согласно критериям Всемирной организации здравоохранения [7]. Диагноз АХЗ выставлялся при уровне ферритина >100 нг/мл, насыщения трансферрина железом (НТЖ) $<20\%$ и/или СРБ >5 мг/л. ЖДА диагностировалась при уровне ферритина <30 нг/мл и среднем содержании гемоглобина в отдельном эритроците (Mean Corpuscular Hemoglobin – MCH) <27 пг. АХЗ/ЖДА устанавливалась при уровне ферритина 30–100 нг/мл, НТЖ $<20\%$ и/или СРБ >5 мг/л [8].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 8.0, MedCalc 19.0.7. Характер распределения признака определяли с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для описания признаков приведены медиана, верхний и нижний квартили – Me [Q1; Q3]. Для сравнения количественных переменных между 2 группами использовался критерий Манна–Уитни, для сравнения 3 групп – критерий Краскела–Уоллиса. Для номинальных переменных использовался частотный критерий Пирсона (χ^2). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. С целью определения чувствительности и специфичности показателей sTfR и sTfR/log Fer проведен ROC-анализ.

Одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» получено.

Дорогойкина Ксения Дмитриевна – аспирант каф. госпитальной терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». ORCID: 0000-0003-1765-2737

Федотов Эдуард Анатольевич – канд. мед. наук, зам. глав. врача по лабораторной диагностике ГУЗ СОСПК. ORCID: 0000-0003-3563-5535

Kseniia D. Dorogoykina. ORCID: 0000-0003-1765-2737

Eduard A. Fedotov. ORCID: 0000-0003-3563-5535

Результаты

Анемия выявлена у 48 (70,6%) пациентов: у 16 (33,3%) – АХЗ, у 32 (66,7%) – анемия смешанного генеза (АХЗ/ЖДА); изолированная ЖДА не выявлена ни у одного пациента. У 20 (29,4%) больных СПА анемии не было. Клинические и лабораторные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в **табл. 1** и свидетельствуют о сопоставимости групп по возрасту, длительности и активности СПА, но среди больных АХЗ/ЖДА доля женщин выше. У пациентов с АХЗ, АХЗ/ЖДА и пациентов без анемии выявлялась высокая активность заболевания согласно индексам BASDAI ($\geq 4,0$) и ASDAS-СРБ ($\geq 2,1$). Статистически значимых различий по активности не установлено, но лабораторные маркеры системного воспаления (уровень СРБ и скорость оседания эритроцитов) значимо выше при АХЗ (**см. табл. 1**).

Медиана гемоглобина у пациентов с АХЗ и АХЗ/ЖДА соответствовала легкой анемии (118 [112; 123] и 110 [106; 120] г/л соответственно). Анемия средней степени выявлена у 3 (9,4%) больных АХЗ/ЖДА и 1 (6,3%) пациента с АХЗ, случаев тяжелой анемии не зарегистрировано.

У больных АХЗ/ЖДА установлены более высокие значения sTfR и sTfR/log Fer, чем у пациентов с АХЗ и без анемии (**табл. 2**).

При оценке ROC-кривых установлено, что значения sTfR $> 1,39$ мг/л и sTfR/log Fer $> 0,83$ достоверно указывают на наличие абсолютного ЖД (**рис. 1**). Площадь под ROC-кривой для sTfR составила 0,72 (95% доверительный интервал 0,60–0,82, $p < 0,001$), для sTfR/log Fer – 0,85 (95% доверительный интервал 0,74–0,92, $p < 0,001$). Наиболее высокие чувствительность и специфичность отмечены у sTfR/log Fer (75 и 83% соответственно) по сравнению с sTfR (53 и 81% соответственно).

Обсуждение

На настоящий момент среди пациентов с РЗ анемия наиболее изучена при ревматоидном артрите (РА), при этом анемический синдром выявляется у 33–60% больных РА [9].

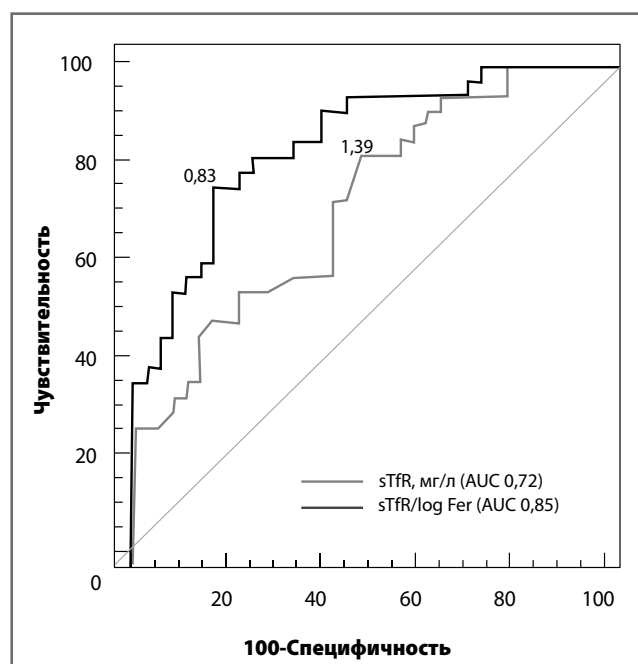


Рис. 1. ROC-кривые для sTfR и sTfR/log Fer.

Примечание. AUC – площадь под ROC-кривой.

Fig. 1. ROC-curves for sTfR and sTfR/log Fer.

Таблица 1. Базовая характеристика и лабораторные параметры пациентов со СПА
Table 1. Basic characteristics and laboratory parameters of patients with SpA

Показатель	Без анемии (n=20)	АХЗ/ЖДА (n=32)	АХЗ (n=16)	p†
Возраст, лет	41 [35; 49]	40 [31; 47]	38 [35; 41]	0,565
Доля мужчин, абс. (%)	12 (60,0)	13 (40,6)*	13 (81,3)	0,026
Длительность СПА, годы	10,5 [3,7; 17,9]	15,9 [8,1; 19,7]	14,8 [11,5; 19,0]	0,516
HLA-B27, абс. (%)	11 (55,0)	21 (65,6)	10 (62,5)	0,357
BASDAI	6,2 [3,4; 7,4]	5,3 [3,6; 7,0]	5,7 [4,6; 6,8]	0,836
ASDAS-СРБ	3,2 [2,8; 4,0]	3,4 [2,7; 4,1]	4,0 [3,0; 4,8]	0,309
Гемоглобин, г/л	133 [129; 145]****	110 [106; 120]	118 [112; 123]	<0,001
MCV, фл	89,1 [82,5; 91,1]	83,9 [78,2; 89,9]	89,0 [84,1; 93,1]	0,166
МСН, пг	28,9 [27,9; 30,1]	27,1 [24,7; 29,6]	29,5 [27; 30,2]	0,051
Сывороточное железо, мкмоль/л	10,8 [8,6; 14,0]	6,8 [5,3; 12,5]*	10,9 [8,4; 19,2]	0,026
Трансферрин, г/л	2,3 [2,2; 2,4]	2,2 [2,1; 2,3]	2,15 [2,1; 2,3]	0,293
Ферритин, нг/мл	87 [74; 102]****	54 [45; 74]****	155 [126; 231]	<0,001
НТЖ, %	18,8 [15,0; 24,6]	12,5 [9,6; 22,4]*	20,7 [14,4; 33,4]	0,017
СРБ, мг/л	10,2 [4,0; 18,3]***	9,8 [5,6; 16,9]**	31,5 [20,3; 46,4]	0,001
СОЭ, мм/ч	11,5 [5,5; 16,0]***	15,5 [12,0; 22,5]*	27,0 [16,0; 35,5]	<0,001

Примечание. MCV – средний объем эритроцита, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; †сравнение всех групп, критерий Краскела–Уоллиса или критерий Пирсона (χ^2); достоверность различий показателей больных АХЗ/ЖДА и без анемии по отношению к больным с АХЗ: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ (критерий Манна–Уитни или критерий Пирсона χ^2).

Таблица 2. Концентрация sTfR и величина sTfR/log Fer у пациентов с АХЗ, АХЗ/ЖДА и без анемии

Table 2. sTfR concentration and sTfR/log Fer value in patients with CDA, CDA/IDA and with no anemia

Показатель	Без анемии (n=20)	АХЗ/ЖДА (n=32)	АХЗ (n=16)
sTfR, мг/л	1,3 [1,1; 1,6]	1,7 [1,4; 2,2]*#	1,5 [1,1; 1,7]
sTfR/log Fer	0,67 [0,56; 0,81]	0,93 [0,82; 1,24]**##	0,64 [0,48; 0,75]

Примечание. Достоверность различий показателей больных с АХЗ/ЖДА по отношению к больным АХЗ: * $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$ (критерий Манна–Уитни); достоверность различий показателей больных АХЗ/ЖДА по отношению к больным без анемии: # $p < 0,01$, ## $p < 0,0001$ (критерий Манна–Уитни).

Анемия ассоциирована с высокой активностью основного процесса, выраженностью болевого синдрома, рентгенологическим прогрессированием остеодеструктивных изменений в суставах у больных РА, выступает в качестве самостоятельного фактора неблагоприятного прогноза заболевания [10].

Принято считать, что развитие анемии в меньшей степени характерно для больных СпА. Так, согласно результатам зарубежных исследований, у пациентов с АС анемия выявлялась в 15% случаев [11, 12], у больных псориатическим артритом – только в 9% [11]. Данные, полученные в России [13, 14] и на Украине [15], свидетельствуют о более высокой частоте встречаемости анемического синдрома у больных СпА – от 11,1 до 39,3%, при этом комбинированная АХЗ/ЖДА может выявляться в 61,9% случаев [13]. Причиной такого существенного разброса показателей частоты встречаемости анемии среди больных СпА следует считать отсутствие на настоящий момент данных популяционных исследований. Так, в одноцентровое ретроспективное исследование по оценке влияния ингибиторов ФНО- α на уровень гемоглобина L. Niccoli и соавт. [12] включали пациентов только с изолированной АХЗ и отсутствием внесуставных проявлений АС. По данным исследования А.А. Годзенко и соавт. [14], проведенного в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, продемонстрировано, что при наличии внесуставных проявлений АС (увейт, псориаз, воспалительное заболевание кишечника – ВЗК, нефрит или поражение аорты и клапанов сердца) анемия встречается в 2 раза чаще, чем при отсутствии последних (26,6% против 11,1% соответственно).

Установлено, что ключевую роль в патогенезе СпА играет развитие цитокинового дисбаланса со значительным увеличением продукции ряда провоспалительных молекул – ФНО- α , интерлейкинов (ИЛ)-1, 6, 8, 17, 23 [16]. В свою очередь, в формировании анемии при хроническом воспалении существенное значение имеют ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6. При АХЗ под воздействием ФНО- α и ИЛ-1 нарушаются процессы пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза, снижаются продукция и биологическая активность эритропоэтина. Повышение концентрации ИЛ-6 приводит к увеличению синтеза гепсидина – ключевого регулятора метаболизма железа, на фоне гиперпродукции которого блокируется абсорбция алиментарного железа в кишечнике и угнетаются процессы реутилизации железа из ретикулоэндотелиальной системы [17].

В настоящее время большое внимание уделяется диагностике абсолютного ЖД у пациентов с АХЗ. Согласно имеющимся данным, в условиях системного воспаления

эффективную потребность в железе можно оценить только путем определения sTfR, а расчет sTfR/log Fer позволяет достоверно оценить даже незначительные изменения в статусе феррокинетики [1, 2]. Продукция ферритина, являющегося положительным белком острой фазы, увеличивается в ответ на любой воспалительный стимул, поэтому его диагностическая ценность как показателя, отражающего запасы железа в организме, снижается. В то же время цитокиноиндуцированное формирование функционального ЖД приводит к гипоферремии, а значит, и к снижению НТЖ, хотя в тканевых депо количество железа может оставаться достаточным [1, 2, 17].

По мнению М. Muñoz и соавт. [8], наличие ЖД-компонента у больных с АХЗ следует предполагать при значениях sTfR/log Fer > 2. Однако в работе В. Skikne и соавт. [6] продемонстрировано, что значение sTfR/log Fer > 1,03 позволяет констатировать наличие абсолютного ЖД у 80,7% пациентов с АХЗ/ЖДА или изолированной ЖДА при иммуновоспалительных заболеваниях (системная красная волчанка, РА, ВЗК и др.), солидных злокачественных новообразованиях, инфекционных процессах и состояниях, сопровождающихся развитием кровопотери, синдромом мальабсорбции. В исследовании Р. Krawiec и соавт. [18] с участием пациентов с ВЗК уровень sTfR/log Fer > 1,145 и sTfR > 1,78 мг/л обладал достаточной диагностической чувствительностью (79 и 50% соответственно) и специфичностью (82 и 96% соответственно) для верификации ЖД-компонента в структуре анемического синдрома.

В настоящей работе показана возможность диагностики абсолютного ЖД с использованием sTfR и sTfR/log Fer у больных СпА. Согласно полученным данным, при повышении концентрации sTfR > 1,39 мг/л и sTfR/log Fer > 0,83 можно констатировать наличие ЖД-компонента в структуре анемического синдрома.

Закключение

Достоверное определение патогенетического типа анемии имеет большую практическую значимость, определяя выбор оптимальной стратегии коррекции анемического синдрома у пациентов с РЗ. Диагностированный ЖД требует немедленной оценки клинической ситуации с исключением геморрагических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и необходимости пересмотра базисной терапии с отменой нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов. При анемии с наличием ЖД-компонента необходимо назначение железосодержащих препаратов, однако в условиях высокого воспалительного статуса данное решение неэффективно и первостепенной терапевтической задачей будет являться подавление активности СпА путем коррекции базисной терапии. Кроме того, дотация железа требует мониторинга показателей феррокинетики для оценки эффективности терапии и предотвращения развития перегрузки железом, что в условиях длительно персистирующего системного воспаления у больных СпА также накладывает ограничения на использование традиционных параметров обмена железа. Таким образом, определение sTfR и расчет sTfR/log Fer являются оптимальным лабораторным методом диагностики абсолютного ЖД в структуре анемического синдрома у больных СпА, позволяющим осуществить обоснованный выбор антианемической терапии и мониторировать ее эффективность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АС – анкилозирующий спондилит
 АХЗ – анемия хронического заболевания
 АХЗ/ЖДА – сочетание анемии хронического заболевания и железодефицитной анемии
 ВЗК – воспалительное заболевание кишечника
 ЖД – железодефицит
 ЖДА – железодефицитная анемия
 ИЛ – интерлейкин
 НТЖ – насыщение трансферрина железом

РА – ревматоидный артрит
 РЗ – ревматическое заболевание
 СПА – спондилоартрит
 СРБ – С-реактивный белок
 ФНО- α – фактор некроза опухоли α
 МСН – Mean Corpuscular Hemoglobin
 sTfR – растворимые рецепторы трансферрина
 sTfR/log Fer – ферритиновый индекс

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Weiss G, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(4):205-15. DOI:10.1038/nrrheum.2012.183
- Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Кусаев В.В. Анемический синдром при ревматоидном артрите: подходы к диагностике и возможности терапии. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):107-12 [Grinshtein YI, Shabalin VV, Kusaev VV. Anemic syndrome in rheumatoid arthritis: Diagnostic approaches and treatment opportunities. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2016;88(5):107-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2016885107-12
- Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210770
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83. DOI:10.1136/ard.2009.108233
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31. DOI:10.1136/ard.2010.133645
- Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol*. 2011;86(11):923-7. DOI:10.1002/ajh.22108
- WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011. (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Available at: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. Accessed: 18.10.2019.
- Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233-47. DOI:10.1111/anae.13773
- Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(Suppl. 7A):S0S-S7S. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.12.012
- Möller B, Scherer A, Förger F, et al. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):691-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202709
- Furst DE, Kay J, Wasko MC, et al. The effect of golimumab on haemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1845-55. DOI:10.1093/rheumatology/ket233
- Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, et al. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF α drugs and therapy-induced changes. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(1):56-61. DOI:10.1111/j.1756-185X.2011.01662
- Сафарова К.Н., Дорогойкина К.Д., Ребров А.П. Является ли анемия клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со спондилоартритами? *Альманах клинической медицины*. 2019;47(5):410-8 [Safarova KN, Dorogoykina KD, Rebrov AP. Is anemia a clinical marker of NSAIDs-induced upper gastrointestinal lesions in patients with spondyloarthritis? *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):410-8 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2019-47-037
- Годзенко А.А., Румянцева О.А., Бочкова А.Г., и др. Внескелетные проявления и показатели воспалительной активности и тяжести при анкилозирующем спондилите. *Современная ревматология*. 2018;12(1):13-9 [Godzenko AA, Rumyantseva OA, Bochkova AG, et al. Extraskelletal manifestations and the indicators of inflammatory activity and severity in ankylosing spondylitis. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):13-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-1-13-19
- Zviahina OV, Shevchuk SV, Kuvikova IP, Segeda IS. Anemia in patients with ankylosing spondylitis, association with the activity of the inflammatory process and the severity of the disease. *Wiadomosci lekarskie*. 2020;73(4):715-21. DOI:10.36740/WLek202004117
- Насонов Е.Л., Галушко Е.А., Гордеев А.В. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):299-307 [Nasonov EL, Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: molecular mechanisms. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):299-307 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-299-307
- Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология*. 2016;11(1):37-46 [Rukavitsyn OA. Anemia of chronic diseases: the important aspects of pathogenesis and treatment. *Oncohematology*. 2016;11(1):37-46 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-836-2016-11-1-37-46
- Krawiec P, Pac-Kożuchowska E. Soluble transferrin receptor and soluble transferrin receptor/log ferritin index in diagnosis of iron deficiency anemia in pediatric inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2019;51(3):352-7. DOI:10.1016/j.dld.2018.11.012

Статья поступила в редакцию/The article received: 18.10.2019



OMNIDOCTOR.RU

Оценка эффективности терапии у больных остеоартритом мелких суставов кистей топическим препаратом Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенака диэтиламин 2%)

В.В. Цурко^{1,2}, М.А. Громова^{✉1}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения препарата Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенака диэтиламин 2%) в течение 14 дней у пациентов с остеоартритом (ОА) мелких суставов кистей.

Материалы и методы. В исследование включены 62 пациента обоего пола с ОА мелких суставов кистей, из которых 31 человек (основная группа) использовал Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенака диэтиламин 2%) местно и 31 (группа сравнения) – пероральные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) + Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенака диэтиламин 2%). Эффективность терапии оценивалась с использованием визуальной аналоговой шкалы в динамике по показателям суставной боли и скованности в состоянии покоя и при движении, с применением функциональных индексов AUSCAN, FIHOA, учитывалась оценка эффекта от проводимой терапии врачом и пациентом еженедельно.

Результаты и обсуждение. Боль в суставах уменьшилась через 2 нед терапии у всех больных в обеих группах на фоне лечения препаратом Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенака диэтиламин 2%). Достоверное уменьшение скованности и улучшение функции суставов кистей достигнуто через 7 дней и сохранялось до конца лечения. Все (100%) больные ОА мелких суставов кистей оценили свое состояние как улучшение к концу лечения.

Заключение. Вольтарен® Эмульгель® (диклофенака диэтиламин 2%) продемонстрировал сопоставимую клиническую эффективность в лечении ОА суставов кистей (уменьшение боли, скованности и улучшение функции суставов) в монотерапии, с таковой для комплексной терапии в комбинации с пероральными формами НПВП, обладая при этом хорошей переносимостью.

Ключевые слова: остеоартрит, мелкие суставы кистей, Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенака диэтиламин 2%)

Для цитирования: Цурко В.В., Громова М.А. Оценка эффективности терапии у больных остеоартритом мелких суставов кистей топическим препаратом Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенака диэтиламин 2%). Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 599–604.

DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200846

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of topical therapy of patients with osteoarthritis of small joints of the hands with Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%)

Vladimir V. Tsurko^{1,2}, Margarita A. Gromova^{✉1}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of using the drug Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%) for 14 days in patients with osteoarthritis (OA) of small joints of the hands.

Materials and methods. 62 patients of both sexes with hands OA were included in the study, 31 of whom (main group) used Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%) topically, and the remaining 31 (comparison group) – Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%) + oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The effectiveness of therapy was assessed by using a visual analogue scale (VAS) in dynamics: joint pain and stiffness at rest, pain on movement and during palpation, by functional indices AUSCAN, FIHOA, by assessment of the effect of therapy by the doctor and the patient on a weekly basis.

Results and discussion. Joint pain decreased after 2 weeks of therapy in all patients during treatment with Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%) in both groups. Significant reduction in stiffness and improvement in hand joint function was achieved after 7 days and lasted until the end of treatment. By the end of treatment, 100% of patients assessed their condition as improvement.

Conclusion. Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%) demonstrates comparable clinical efficacy in patients with OA of the hand joints (reduced pain, stiffness and improved joint function) in monotherapy as complex therapy in combination with oral NSAIDs, while being well tolerated.

Keywords: osteoarthritis, hand joints, Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%)

For citation: Tsurko VV, Gromova MA. Evaluation of topical therapy of patients with osteoarthritis of small joints of the hands with Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 599–604.

DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200846

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Громова Маргарита Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(905)649-13-56; e-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Цурко Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-8040-3704

✉ Margarita A. Gromova. E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Vladimir V. Tsurko. ORCID: 0000-0001-8040-3704

Введение

В настоящее время все большее внимание уделяется проблеме остеоартрита (ОА) мелких суставов кистей. Распространенность этого варианта ОА в европейской популяции у лиц в возрасте 40–49 лет составляет в среднем 10%, в возрасте старше 70 лет – до 92% [1, 2].

Несмотря на большую социальную значимость ОА, патогенез развития болезни недостаточно изучен, но на сегодня четко установлено, что ключевыми моментами являются макро- и микроповреждения с последующими анатомо-патофизиологическими нарушениями, приводящими к дегенерации хряща, ремоделированию субхондральной кости, изменениям биомеханики и потере функциональной способности сустава. Основными клиническими симптомами ОА являются боль, нарушение функции сустава и ограничение подвижности. Рентгенологически ОА характеризуется сужением суставной щели, субхондральным склерозом, образованием кист и формированием остеофитов [2–4].

В основе международных и национальных рекомендаций с учетом сложных патогенетических механизмов используется комплексный мультимодальный подход к лечению ОА, цель которого – облегчать боль и воспаление, снижать частоту обострений и поражений новых суставов, уменьшать функциональные нарушения, замедлять прогрессирование, предотвращать инвалидность и улучшать качество жизни [1, 5, 6].

В 2018 г. Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism – EULAR) [7] и в 2019 г. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) [8] опубликовали обновленные рекомендации по лечению ОА суставов кистей, созданные экспертными группами на основе систематического обзора литературы. Коротко о некоторых положениях:

1. Предлагается проведение образовательных программ, направленных на обучение эргономическим методикам и использованию вспомогательных приспособлений, позволяющих уменьшить нагрузку на сустав.

2. Рекомендуются назначение упражнений для увеличения физической активности, улучшения функции и повышения мышечной силы в кистях для каждого пациента.

3. Показано длительное ношение ортезов для уменьшения боли в запястно-пястном суставе при ОА.

4. Предпочтительной альтернативой системной терапии является терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) для местного использования в связи с меньшим риском развития нежелательных явлений (НЯ).

5. Следует назначать НПВП «по требованию» – только при необходимости купировать боль.

6. Хондроитина сульфат можно использовать у пациентов с ОА суставов кистей для снижения боли и улучшения функциональной способности.

7. Внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов не рекомендуются при ОА суставов кистей, но при наличии синовита в межфаланговых суставах их введение может рассматриваться.

8. Пациентам с ОА суставов кистей также не показан прием генно-инженерных биологических препаратов или базисных противовоспалительных средств.

9. Пациенты с грубой деформацией мелких суставов кистей при неэффективности консервативной терапии являются претендентами на хирургическое лечение: при ОА I запястно-пястного сустава – трапезэктомия, при ОА межфаланговых суставов – артродез/артропластика.

10. Пациенты с ОА суставов кистей подлежат длительному наблюдению с учетом их индивидуальных особенностей.

Также в 2018 г. представлена обновленная версия рекомендаций по применению НПВП в рутинной клинической практике при ОА [9], в которой настоятельно рекомендуется применять локальную терапию с доказанной обезболивающей и противовоспалительной эффективностью. Преимуществами локальной терапии являются непосредственное воздействие на сустав и достижение оптимальной терапевтической концентрации препарата в суставе, что снижает потребность в системных лекарственных препаратах, при этом уменьшается токсическое воздействие назначаемых фармакологических средств [10].

Рассмотрим подробнее использование содержащих НПВП аппликационных средств при ОА суставов кистей (мазей, гелей, спреев, эмульсий и пластырей). Значительно чаще применяются гели в связи с их гидрофильной основой, обеспечивающей более быстрое всасывание активных компонентов препарата в ткани [10].

В последнее время при лечении хронических болей в суставах широко применяются препараты Вольтарен® Эмульгель® 1 и 2%, международное и химическое название diclofenac, 2-(2,6-дихлорфенил)-аминофенилуксусной кислоты¹.

Топические препараты Вольтарен обладают инновационной технологией доставки активного компонента к очагу воспаления в виде формы эмульгеля (жировая эмульсия в геле), обеспечивающей высокие проникающие свойства. Преимуществами препарата Вольтарен® Эмульгель® 2% по сравнению с Вольтарен® Эмульгель® 1% являются более высокая концентрация диклофенака, включение в состав формулы усилителя его проникновения – олеилового спирта, пролонгированное действие однократной дозы до 12 ч² [11]. Содержание диклофенака в плазме крови после местного применения в 100 раз ниже, чем при пероральном приеме [12]. Благодаря жировым мицеллам и водно-спиртовому компоненту препараты Вольтарен® Эмульгель® обладают высоким потенциалом проникновения в сустав, обеспечивая его лучшую транспортировку к очагу боли и воспаления [13].

К настоящему времени имеются доказательства эффективности препаратов Вольтарен® Эмульгель® в терапии ОА крупных суставов, однако нет данных по их влиянию на ОА мелких суставов кистей, чему и посвящено наше исследование.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения препарата Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенака диэтиламин 2%) в течение 14 дней у пациентов с ОА мелких суставов кистей.

Материалы и методы

В исследование включены 62 амбулаторных пациента обоих полов (58 женщин и 4 мужчин) с установленным диагнозом: ОА суставов кистей (R. Altman и соавт., 1991 [14] – с учетом этих диагностических критериев устанавливался диагноз ОА), с болью в суставах кистей, выраженность которой составляет более 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), регулярно принимавших таблетированные НПВП в течение не менее 30 дней за последние 3 мес, подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

Вольтарен® Эмульгель® 2% – гель для наружного применения однородный, кремообразный, от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, содержит диклофенака диэтиламин 2,32 г в 100 г, что соответствует содержанию 2 г диклофенака натрия. Разовая доза препарата Вольтарен®

¹Вольтарен® Эмульгель® (Voltaren® Emulgel®) инструкция по применению. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/voltaren_emulgel_41095.

²Там же.

Эмульгель® 2% составляла 2–4 г (что по объему сопоставимо соответственно с размером вишни или грецкого ореха и достаточно для обработки зоны площадью 400–800 см²). Препарат наносился на кожу 2 раза в сутки (каждые 12 ч) посредством легкого втирания в кожу курсом 14 дней.

Всем больным проводили физикальное обследование с расчетом показателей антропометрических данных (рост, вес, индекс массы тела), выполняли лабораторные анализы. В индивидуальную регистрационную карту внесена информация о сопутствующих заболеваниях, зафиксирована вся лекарственная терапия на момент программы.

Больных разделили на 2 равные группы, сопоставимые по полу, возрасту, продолжительности болезни, стадии заболевания, определенной рентгенологическим методом, и функциональному классу ОА.

Тридцать один человек (группа 1) получал монотерапию препаратом Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенак диэтил-амин 2%) локально; 31 человек (группа 2) сочетал топическую терапию препаратом Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенак диэтил-амин 2%) и прием НПВП внутрь 2 раза в сутки [кеторолак 10 мг/сут (38%), ацеклофенак 200 мг/сут (31,6%) или напроксен 500 мг/сут (30,4%)]. Наличие контрольной группы в исследовании не планировалось, поскольку в качестве контроля служили исходные показатели до начала терапии каждого больного.

Исследование включало 3 визита: визит 1 – скрининг, визит 2 – через 7 дней (± 3 дня) от начала лечения и финальный, 3-й визит, – через 14 дней (± 3 дня) терапии. Наблюдение за пациентами осуществляли спустя еще 7 дней после окончания лечения с помощью телефонного контакта.

Интенсивность боли в суставах измеряли по ВАШ, 100 мм, где при 5–44 мм боль классифицировалась как слабая, 45–74 мм – умеренная, 75–100 мм – сильная [15].

Оценка эффективности лечения проводилась по следующим критериям:

- функциональный индекс AUSCAN (Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index) с оценкой боли, скованности, состояния функции суставов [16];
- функциональный индекс ОА кисти (Functional index for hand arthropathies – FHOA) [17];
- оценка эффекта от проводимой терапии пациентом (улучшение, ухудшение, без изменений);
- оценка эффекта от проводимой терапии врачом (улучшение, ухудшение, без изменений);
- суточная потребность в пероральном приеме НПВП.

Полученные данные заносили в индивидуальную регистрационную карту. Эти параметры анализировались до начала лечения (визит 1) и каждые 7 дней в последующем. НЯ регистрировались на каждом визите. Расчет и статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0.

Результаты

Характеристика больных в группах представлена в **табл. 1**. Группы сопоставимы по основным клиническим и демографическим показателям и по выраженности основных проявлений ОА мелких суставов кистей ($p < 0,05$). Большинство больных имели узелковую форму ОА. Во всех группах преобладала изолированная форма ОА мелких суставов кистей, преимущественно II рентгенологической стадии. У всех пациентов выявлены клиническая активность заболевания и снижение функции мелких суставов кистей.

Большинство пациентов имели сопутствующую патологию: гипертоническую болезнь (65,8%), ишемическую болезнь сердца (41,3%), сахарный диабет 2-го типа (24,5%),

Таблица 1. Характеристика больных, страдающих ОА (n = 62)

Table 1. Characteristics of patients with OA (n = 62)

Показатели	Группа 1 (n = 31)	Группа 2 (n = 31)
Пол	29 женщин и 2 мужчин	29 женщин и 2 мужчин
Средний возраст, лет	64,3 $\pm$ 10,5	65,2 $\pm$ 11,1
Продолжительность болезни, годы	9,3 $\pm$ 5,5	9,5 $\pm$ 4,1
Индекс массы тела, кг/м ²	28,0 $\pm$ 4,6	28,8 $\pm$ 4,1
Рентгенологическая стадия ОА мелких суставов кистей по Kellgren–Lawrence, %		
I	26,3	28,9
II	57,9	52,6
III	15,8	18,4
Функциональный класс по критериям ACR, %		
I	25,6	25,5
II	58,7	52,9
III	15,7	21,6
Узелковая форма	60,5	65,8
Изолированная форма	78,9	71,1
Полиартритическая форма	21,1	28,9

хроническую сердечную недостаточность (22,4%), хроническую болезнь почек (39,2%), хронический гастрит (11,9%). Частота сопутствующей патологии была примерно одинаковой в обеих группах больных.

Динамика выраженности суставного синдрома у пациентов двух групп представлена в **табл. 2**, из которой следует, что тенденция к снижению боли, скованности, нарушений функции суставов по ВАШ и индексам AUSCAN и FHOA прослеживалась в обеих группах больных ОА мелких суставов кистей уже ко 2-му визиту (через 7 дней от начала терапии) на фоне применения Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенак диэтил-амин 2%), а по окончании лечения отмечалось значительное уменьшение вышеперечисленных показателей в сравнении с исходными значениями. Динамика показателей по всем оцениваемым параметрам была сопоставимой и статистически достоверной на обоих сроках наблюдения – через 7 и 14 дней от начала терапии ($p < 0,05$).

Данные лабораторных методов исследования в течение 2 нед наблюдения за пациентами приведены в **табл. 3**. На протяжении 14 дней наблюдения у пациентов наблюдалось повышение показателей скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ) с тенденцией к их снижению к окончанию курса терапии, без значительного лейкоцитоза в крови. Достоверно различались уровни СРБ на визите 3 в обеих группах по сравнению с визитом 1 ($p < 0,05$). Остальные показатели крови оставались в рамках референсных значений без существенной динамики.

Взаимосвязи между выраженностью характеристик ОА мелких суставов кистей с учетом анамнеза, данных опросников, лабораторных показателей представлены в **табл. 4**.

Таблица 2. Динамика уровней выраженности боли, скованности, нарушения функции мелких суставов кистей по ВАШ, индексам AUSCAN и FIHOA у больных в двух группах (мм, $M \pm m$)**Table 2. Dynamics of pain, stiffness, dysfunction of small joints of the hands severity according to visual analogue scale, AUSCAN and FIHOA indices in patients in two groups (mm, $M \pm m$)**

Показатель	Визит 1 (исходно)		Визит 2*		Визит 3 (финал)*	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2
ВАШ боль, мм	60,9±13,8	62,1±13,6	40,1±16,6	48,6±15,9	23,1±15,2	25,4±13,4
AUSCAN боль, мм	198,2±69,5	200,4±75,8	152,8±74,8	168,6±68,2	119,4±62,4	107,5±66,1
AUSCAN скованность, мм	31,1±18,1	32,4±16,4	24,7±14,5	26,5±11,1	22,6±10,7	20,9±14,9
AUSCAN нарушение функции суставов, мм	390,0±126,6	411,4±146,7	311,5±117,7	345,9±122,6	264,0±110,3	302,0±119,5
Суммарный индекс AUSCAN, мм	619,3±140,6	644,2±120,8	489,0±140,3	541,0±150,5	406,0±120,3	430,4±125,7
Суммарный индекс FIHOA, баллы	23,5±3,6	24,6±3,3	11,4±3,7	11,9±3,5	8,4±4,2	8,9±4,4

* $p < 0,05$.**Таблица 3. Результаты биохимического анализа крови****Table 3. Results of biochemical blood test**

Показатель	Визит 1 (исходно)		Визит 3 (финал)*	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2
Эритроциты, Т/л	4,5±0,5	4,7±0,6	4,4±0,6	4,6±0,7
Гемоглобин, г/л	138,9±16,9	139±17,0	137±15,7	138,1±16,1
Лейкоциты, г/л	8,7±4,2	9,2±3,9	6,9±5,8	8,1±4,0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	16,7±5,4	20,0±3,1	13,4±6,2	15,0±5,1
Креатинин, мкмоль/л	98,2±32,3	100,3±29,4	103,2±34,3	106,2±31,8
Мочевина, ммоль/л	6,0±3,3	7,3±2,4	7,1±3,5	8,0±3,7
Глюкоза, ммоль/л	5,5±1,3	5,8±1,2	5,2±1,3	5,5±1,1
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	30,1±3,0	34,0±3,4	35,2±3,9	34,1±3,1
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	27,8±2,5	29,4±2,7	30,4±2,5	32,2±2,8
Билирубин общ., мкмоль/л	15,8±7,1	13,1±7,2	14,8±7,1	15,1±7,2
Билирубин прям., мкмоль/л	3,0±1,4	2,8±1,6	3,1±1,4	3,0±1,6
Общий белок, г/л	78,7±7,3	74,4±7,4	76,3±7,3	77,5±7,4
СРБ, мг/л	11,9±2,0	16,7±1,9	5,3±2,2*	7,6±1,0*

* $p < 0,05$.

Боль, скованность и нарушение функций суставов по индексу AUSCAN прямо коррелировали с интенсивностью боли по ВАШ, индексом FIHOA и обратно – с длительностью ОА и оценкой состояния здоровья пациентом. Кроме того, выявлена отрицательная зависимость острофазового показателя СРБ и оценки состояния здоровья пациента.

Все пациенты принимали НПВП на момент включения в исследование: постоянно (3–4 раза в неделю) – 25%, короткими курсами – 15%, длительными курсами (>2 нед) – 60%. Во время исследования группа 2 принимала НПВП внутрь по фиксированной схеме 2 раза в сутки. Отмечено, что больные группы 2 стали принимать НПВП «по требованию» (до 2 раз в неделю) при значительном уменьшении или отсутствии боли и скованности в мелких суставах кистей после проведенного 14-дневного курса, что свидетельствует о снижении потребности в использовании пероральных

НПВП, а 11 (35%) пациентов полностью отказались от регулярного приема НПВП.

Все (100%) пациенты, участвовавшие в исследовании, оценили изменение своего состояния как улучшение через 14 дней терапии. Оценки эффективности лечения пациентами и врачом полностью совпали. Также отмечена хорошая переносимость препарата Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенака диэтиламин 2%): ни у одного пациента обеих групп не развились НЯ в процессе клинического исследования, курс лечения пройден полностью без прерываний.

Обсуждение

Диклофенак – один из наиболее широко применяемых лекарственных препаратов группы НПВП. Оригинальный диклофенак – Вольтарен – является наиболее изученным

Таблица 4. Взаимосвязи между выраженностью характеристик ОА суставов кистей и определенными параметрами ОА по методу Спирмена

Table 4. Relationships between the severity of hand joints OA characteristics and certain OA parameters according to the Spearman method

	Индекс AUSCAN		Уровень СРБ	
	Боль	Скованность	Нарушение функции суставов	
Длительность ОА	$r=-0,21$ $p=0,005$			
ВАШ	$r=0,31$ $p=0,005$		$r=0,24$ $p=0,005$	
FIHOA	$r=0,38$ $p=0,005$	$r=0,41$ $p=0,005$	$r=0,46$ $p=0,005$	
Оценка состояния здоровья пациентом	$r=-0,33$ $p=0,005$	$r=-0,28$ $p=0,005$	$r=-0,37$ $p=0,005$	$r=-0,24$ $p=0,005$

Примечание: r – коэффициент корреляции.

средством среди всех НПВП. Его производят в пероральной и инъекционной формах, в виде формы Эмульгель для наружного применения, трансдермального пластыря, а также в виде ректальных суппозиториях.

Особенностью препаратов Вольтарен® Эмульгель® является то, что диклофенак диэтиламин содержится в них в виде эмульсии в водном геле с добавлением спиртов изопропанола и пропиленгликоля, а также олеилового спирта для усиления проникновения. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что форма препарата Вольтарен® Эмульгель® превосходит липогель и мазь по эффективности проникновения действующего вещества [18]. После нанесения препарата Вольтарен® Эмульгель® на кожу активное вещество накапливается не только в мышцах в зоне аппликации, но и в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости подлежащих суставов [19].

Вольтарен® Эмульгель® как оригинальный препарат имеет самую большую доказательную базу среди топических форм диклофенака. Так, в 12-недельном рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании Н. Baraf и соав. с участием 420 пациентов с гонартрозом I–III стадии (по Kellgren–Lawrence) препарат продемонстрировал значительно более выраженное уменьшение боли относительно плацебо по шкале WOMAC, улучшение функции одного или обоих коленных суставов и хорошую переносимость независимо от степени заболевания и возраста пациентов [20]. Аналогичный результат в виде статистически достоверного превосходства над плацебо получен и в идентичном по дизайну 3-месячном исследовании Н. Barthel и соавт., посвященном использованию препарата Вольтарен® Эмульгель® 1% у 492 пациентов также с ОА коленных суставов [21].

Несмотря на широкую известность и длительное использование диклофенака, не все его фармакодинамические свойства до конца изучены. Основным хорошо известным механизмом обезболивающего действия препарата служит угнетение циклооксигеназы, которое снижает выработку простагландина E_2 и тромбоксана. Вместе с тем существуют и другие, менее известные периферические и цен-

тральные механизмы действия диклофенака, такие как ингибирование ряда медиаторов боли, воспаления и внутриклеточных путей, позволяющие препарату оказывать влияние на хроническую боль [22]. Недавний метаанализ (176 исследований с участием 146 524 пациентов), в котором сравнивалась эффективность различных форм НПВП и парацетамола у пациентов с ОА, позволил сделать 2 основных вывода: парацетамол клинически неэффективен – не продемонстрировал уменьшения боли и улучшения функции суставов независимо от дозы; диклофенак в суточной дозе 150 мг был более эффективен в лечении боли и в снижении физической инвалидизации, чем большие дозы ибупрофена, напроксена или целекоксиба [23]. Эти преимущества в эффективности перед другими НПВП дополнительно свидетельствуют об особенностях механизмов действия диклофенака.

Полученные нами данные показывают высокую эффективность препарата Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенак диэтиламин 2%) при ОА мелких суставов кистей: 100% пациентов, участвовавших в исследовании, по окончании 14-дневного курса терапии оценили его эффект как хороший. Очень важно, что положительная динамика состояния больных не только сохранялась, но и отчетливо увеличивалась к завершению исследования, что указывает на стойкий и продолжительный эффект.

Большинство пациентов отмечали почти полное исчезновение боли в суставах, причем эффективность терапии в обеих группах сопоставима. Это сделало возможным сократить частоту приема или полностью отказаться от пероральных НПВП у пациентов во 2-й группе. Необходимо отметить, что при лечении ОА препаратами местного действия снижается риск развития кардиоваскулярной и желудочно-кишечной патологии в сравнении с применением пероральных НПВП в связи с очень низкой системной абсорбцией активного вещества. Применение препарата Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенак диэтиламин 2%) в комбинации с пероральными НПВП позволило сократить прием последних, что также способствовало уменьшению риска развития побочных эффектов. Необходимо подчеркнуть, что Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенак диэтиламин 2%) хорошо переносился и не вызвал НЯ ни у одного пациента.

Внимание коллег должно привлечь действие препарата Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенак диэтиламин 2%) на отдельные клинические проявления ОА у пациентов, а именно факт достоверного уменьшения проявлений воспалительного процесса в суставах. В частности, у пациентов, принимавших участие в настоящем исследовании, зафиксировано значительное снижение интенсивности болевых ощущений и скованности, а также улучшение функции суставов. Этот факт может служить подтверждением положительного воздействия препарата Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенак диэтиламин 2%) на состояние структур соединительной ткани и снижение катаболических процессов, опосредованного системным противовоспалительным действием диклофенака.

Заключение

Результаты данного исследования доказывают высокую эффективность и хорошую переносимость препарата Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенак диэтиламин 2%) у пациентов с ОА мелких суставов кистей. Сопоставимый по клиническому эффекту результат применения топического препарата Вольтарен® Эмульгель® 2% (диклофенак диэтиламин 2%) в качестве монотерапии с таковым для комплексной терапии в комбинации с пероральными формами

в процессе исследования продемонстрировал выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие препарата и позитивное влияние на все клинические проявления даже при тяжелом, прогрессирующем течении ОА, что, в свою очередь, может позволить уменьшить применение пероральных НПВП. Применение топических препаратов, в частности препарата Вольтарен® Эмульгель 2% (диклофе-

нака диэтиламин 2%), дает пациентам возможность эффективно контролировать течение ОА мелких суставов кистей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – нежелательные явления

ОА – остеоартрит

СРБ – С-реактивный белок

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Nasonov EL. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
- Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21 [Alekseyeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors and progression, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2):9-21 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
- Bijlsma J, Berenbaum F, Lafeber P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115-26. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60243-2
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502. DOI:10.1136/ard.16.4.494
- Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:377-88. DOI:10.1136/ard.2006.062091
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:465-74. DOI:10.1002/acr.21596
- Kloppenborg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:16-24. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-213826
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:220-33. DOI:10.1002/art.41142
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56:1-29 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD008609. DOI:10.1002/14651858.CD008609.pub2
- Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чугунов А.В. Лечение пожилых пациентов с дорсопатией. *Медицинский совет*. 2016;9:28-32 [Kamchatnov PR, Evzelman MA, Chugunov AV. Treatment of elderly patients with dorsopathy. *Meditsinskiy sovet*. 2016;9:28-32 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-9-28-32
- Predel HG, Hamelsky S, Gold M, Giannetti B. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 2.32% gel in acute ankle sprain. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(9):1629-36. DOI:10.1249/MSS.0b013e318257ed41
- Müller M, Mascher H, Kikuta C, et al. Diclofenac concentrations in defined tissue layers after topical administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62(3):293-9. DOI:10.1016/S0009-9236(97)90032-1
- Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990;33(11):1601-10. DOI:10.1002/art.1780331101
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl. 11):S240-52. DOI:10.1002/acr.20543
- Bellamy N, Campbell J, Haraoui B, et al. Clinimetric properties of the AUSCAN Osteoarthritis Hand Index: an evaluation of reliability, validity and responsiveness. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10(11):863-9. DOI:10.1053/joca.2002.0838
- Dreiser RL, Maheu E, Guillou GB. Sensitivity to change of the functional index for hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(Suppl. A):S25-8. DOI:10.1053/joca.2000.0332
- Parsae S, Sarbolouki MN, Parnianpour M. In-vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations. *Int J Pharm*. 2002;241(1):185-90. DOI:10.1016/s0378-5173(02)00238-7
- Radermacher J, Jentsch D, Scholl MA, et al. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;31(5):537-41. DOI:10.1111/j.1365-2125.1991.tb05576.x
- Baraf HS, Gold MS, Clark MB, Altman RD. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium 1% gel in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Phys Sportsmed*. 2010;38(2):19-28. DOI:10.3810/psm.2010.06.1779
- Barthel HR, Haselwood D, Longley S, et al. Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(3):203-12. DOI:10.1016/j.semarthrit.2009.09.002
- Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1715-31. DOI:10.1185/03007995.2010.486301
- Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10033):2093-105. DOI:10.1016/s0140-6736(16)30002-2



Статья поступила в редакцию/

The article received: 29.04.2021

OMNIDOCTOR.RU

Сложности диагностики и лечения коморбидных инфекций на фоне ревматоидного артрита. Клиническое наблюдение

Н.Л. Рябкова[✉], И.М. Марусенко, В.А. Рябков

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Аннотация

В статье представлен случай диагностики сепсиса как варианта коморбидной инфекции у пациентки с перекрестным синдромом (системная красная волчанка и ревматоидный артрит) на фоне дебюта ишемической болезни сердца (острый инфаркт миокарда, осложненный наружным разрывом сердца).

Ключевые слова: коморбидные инфекции, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Рябкова Н.Л., Марусенко И.М., Рябков В.А. Сложности диагностики и лечения коморбидных инфекций на фоне ревматоидного артрита. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 605–608.

DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200792

CASE REPORT

Difficulties in the diagnosis and treatment of comorbid infections with rheumatoid arthritis. Case report

Nadezhda L. Ryabkova[✉], Irina M. Marusenko, Vadim A. Ryabkov

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Abstract

The article presents the case of the diagnosis of sepsis as a variant of a comorbid infection in a patient with cross syndrome (systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis) on the background of the debut of coronary heart disease (acute myocardial infarction complicated by external rupture of the heart).

Keywords: comorbid infections, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, coronary heart disease

For citation: Ryabkova NL, Marusenko IM, Ryabkov VA. Difficulties in the diagnosis and treatment of comorbid infections with rheumatoid arthritis. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (5): 605–608. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200792

Введение

Проблема коморбидности в ревматологии неизменно вызывает практический интерес. Коморбидностью называют «существование или возникновение любого сопутствующего заболевания во время течения конкретной болезни» [1]. Сопутствующее заболевание может иметь общие звенья патогенеза с основным (например, раннее развитие атеросклероза) или развиваться на фоне терапии ревматологической болезни (коморбидные инфекции при лечении иммуносупрессантами, остеопороз и сахарный диабет – СД при терапии глюкокортикоидами – ГК и т.д.). Зачастую коморбидные заболевания доминируют и определяют прогноз пациента [2].

Клинический случай

Пациентка 65 лет госпитализирована в ревматологическое отделение ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» 12 марта 2019 г. Ревматоидный артрит (РА) диагностирован в 2014 г., сопутствующая патология – гипертоническая болезнь и СД типа 2 – СД 2 (терапия метформином, гликлазидом). При назначении сульфасалазина, метотрексата – лейкопения до 3,4–2,9 г/л,

с отменой препаратов, эпизодический прием нестероидных противовоспалительных средств. В августе 2018 г. в связи лихорадкой, панцитопенией обследована в ревматологическом отделении, диагностирован перекрестный синдром: системная красная волчанка (СКВ) и РА. При назначении ГК – стойкая нормализация температуры, гематологических показателей. С 03.12.2018 – вновь лихорадка, госпитализирована в центральную районную больницу по месту жительства, диагностирован острый бронхит, получала цефотаксим (длительность и дозы неизвестны) с некоторой положительной клинико-лабораторной динамикой. После выписки – боли в области правой ягодицы, лихорадка. С 30.01.2019 по 12.02.2019 – лечение в хирургическом отделении больницы скорой медицинской помощи по поводу абсцесса ягодичной области: дренирование абсцесса, антимикробная терапия. После выписки – эпизод давящих болей за грудиной, обращалась в приемный покой центральной районной больницы, с 20.02.2019 по 12.03.2019 – лечение в терапевтическом отделении по поводу внебольничной левосторонней нижнедолевой пневмонии. Антимикробная терапия меропенемом, затем левофлоксацином. В анализах: скорость оседания эри-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Рябкова Надежда Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии. Тел.: +7(921)222-33-65; e-mail: nadl-ryabkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9434-7931

Марусенко Ирина Михайловна – д-р. мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии. ORCID: 0000-0001-5407-2622

Рябков Вадим Александрович – канд. мед. наук, доц. кафедры госпитальной терапии. ORCID: 0000-0002-3353-3220

[✉]Nadezhda L. Ryabkova. E-mail: nadl-ryabkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9434-7931

Irina M. Marusenko. ORCID: 0000-0001-5407-2622

Vadim A. Ryabkov. ORCID: 0000-0002-3353-3220

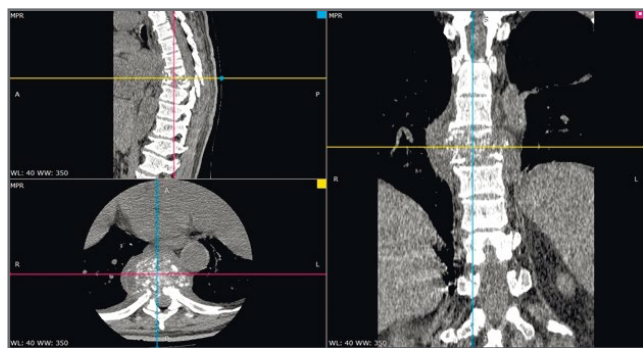


Рис. 1. КТ позвоночника спиральная.
Fig. 1. Spiral CT of the spine.



Рис. 2. ЭхоКС.
Fig. 2. EchoCS.

троцитов 60–43 мм/ч, С-реактивный белок 88–155–93 мг/л. При эхокардиографии (ЭхоКС) от 21.02.2019: объемное образование средостения, левого легкого? Переведена в ревматологическое отделение ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» для уточнения характера поражения легких. При поступлении: жалобы на боли в под-реберьях, спине, из-за боли не может передвигаться, спать. Одышка при минимальной физической нагрузке, не лихорадит, масса тела стабильна. Выполняется спиральная компьютерная томография (СКТ) грудной полости (12.03.2019), где визуализируется компьютерно-томографическая (КТ) картина спондилита, спондилодисцита на уровне Th_{VII}, Th_{VIII} с выраженным паравerteбральным мягкотканым компонентом, при этом рекомендуется ультразвуковое исследование сердца ввиду неясного характера изменений в левом гемитораксе (рис. 1). Выполнена ЭхоКС (13.03.2019), констатирован дискинез всех нижних, задне-боковых, верхушечного бокового сегментов левого желудочка (ЛЖ) с формированием ложной аневризмы; систоло-диастолический поток из ЛЖ в полость перикарда на границе базального и нижнего задне-боковых сегментов ЛЖ, ширина дефекта около 3–4 мм; объем аневризмы около 150 мл (5,5×8,0 см), объем жидкой части около 60 мл (4,5×5,0 см); тромб в проекции аневризмы (на уровне базальных сегментов ЛЖ) 4,5×5,0 см, средней эхогенности; снижение глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ, фракция выброса 30% (рис. 2). При магнитно-резонансной томографии грудного отдела позвоночника с контрастированием (14.03.2019) подтверждается спондилодисцит на уровне Th_{VII}–Th_{VIII} со сдавлением передней камеры дурального мешка и мягкотканым компонентом. Пациентка осмотрена фтизиатром, данных в пользу туберкулеза не получено. Выполнена КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (15.03.2019), где визуализированы КТ-признаки колита. На основании проведенного обследования диагностируются ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз (Q-нижний инфаркт миокарда давностью более 1 мес); наружный разрыв миокарда; ложная аневризма ЛЖ; спондилит, спондилодисцит Th_{VII}, Th_{VIII}.

Заключение консилиума от 14.03.2019: показаний для экстренного хирургического лечения патологии сердца нет; спондилит, спондилодисцит Th_{VII}, Th_{VIII} является показанием для хирургического лечения в связи с компрессией спинного мозга. Антикоагулянты, дезагреганты – отмена с 13.03.2019 (с учетом выявленного разрыва миокарда). С пациенткой проведена беседа о ее состоянии, возможных рисках и осложнениях. Получено согласие на хирургическое лечение. Пациентка переведена в нейрохирургическое отделение. Клинический диагноз в переводном эпикризе:

1. Перекрестный синдром: РА, серонегативный вариант, антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду – негативный, эрозивный, II стадия, активность 1-й степени, ревматоидные узелки + СКВ, подострое течение с гематологическими нарушениями (лейкопения, нейтропения, лимфопения), Кумбс-позитивная гемолитическая анемия легкой степени тяжести, серозит, диафрагматит, аутоиммунный гепатит в рамках СКВ с низкой активностью, спленомегалия, лихорадка, потеря массы тела, иммунологические нарушения (наличие антител к ДНК, высокий антинуклеарный фактор), активность низкая.

2. ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (Q-нижний инфаркт миокарда давностью более 1 мес). Наружный разрыв миокарда. Ложная аневризма ЛЖ. Гипертоническая болезнь III стадии, СД 2, целевой гемоглобин HbA_{1c} менее 7,5%. Риск 4. Хроническая сердечная недостаточность стадии 2А, III функционального класса.

3. Спондилит Th_{VII}, Th_{VIII} позвонков с деструкцией тел позвонков и компрессией спинного мозга. Нижний легкий парализ.

При переводе в нейрохирургическое отделение на основании диареи с 14.03.2019, картины СКТ диагностирован антибиотикоассоциированный колит, терапия дополнена метронидазолом внутрь по 500 мг 3 раза в сутки. По поводу спондилодисцита продолжена терапия левофлоксацином 0,5 г/сут (скорость клубочковой фильтрации – 35 мл/мин/1,73 м²). Затем 29.03.2019 пациентке выполнен I этап оперативного лечения: транспедикулярная фиксация Th_{V,VI-IX,X}. После операции продолжена терапия левофлоксацином 500 мг/сут, преднизолоном 10 мг/сут, а также обезболивающая, сахароснижающая терапия, с 10.04.2019 – Фраксипарин 0,3 мл подкожно 1 раз в сутки. Далее 09.04.2019 выполнен II этап оперативного лечения: правосторонняя расширенная задне-боковая торакотомия с резекцией VIII ребра; корпорэктомия Th_{VII}, Th_{VIII}, дискектомия Th_{VI-VII}, Th_{VIII-IX}; передний опорный корпородез Th_{VI-IX}. В послеоперационном периоде отмечен регресс нижнего парализа, однако состояние оставалось среднетяжелым. Пациентка мало ела, от установки назогастрального зонда категорически отказывалась. Смена антимикробной терапии от 12.04.2019: левофлоксацин заменен на Цефоперазон и Сульбактам 2 г 2 раза в сутки внутривенно по результатам микробиологического исследования мочи по поводу инфекции мочевыводящих путей, 15.04.2019 терапия дополнена амикацином 0,5 г 1 раз в сутки внутривенно.

Ухудшение состояния с 17.04.2019: угнетение гемодинамики, возобновление диареи до 5 раз в сутки. Отмечено расхождение краев послеоперационной раны на спине размером 2,0×0,3 см, с подтеканием серозно-геморрагического отде-

ляемого, в дне – апоневроз. В анализе крови – гипопротейнемия, гипоальбуминемия, С-реактивный белок – 113,9 мг/л. Выполнена СКТ, исключена тромбоэмболия легочной артерии, откорректирована инфузионная терапия, возобновлен прием метронидазола внутрь (отменен 07.04.2019). Затем 18.04.2019 – дальнейшее ухудшение состояния: депрессия гемодинамики, падение сатурации на воздухе до 88%, в 09.55 – остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия в течение 40 мин без эффекта. Констатирована смерть.

Посмертный диагноз:

1. Вторичный неспецифический спондилит Th_{VII,VIII} с деформацией тел позвонков и компрессией спинного мозга. Нестабильность. Болевой синдром. Нижний легкий парапарез.

2. Перекрестный синдром: РА, серонегативный вариант, антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду – негативный, эрозивный, II стадия, активность 1-й степени, ревматоидные узелки + СКВ, подострое течение с гематологическими нарушениями (лейкопения, нейтропения, лимфопения), Кумбс-позитивная гемолитическая анемия легкой степени тяжести, серозит, диафрагматит, аутоиммунный гепатит в рамках СКВ с низкой активностью, спленомегалия, лихорадка, потеря массы тела, иммунологические нарушения (наличие антител к ДНК, высокий антинуклеарный фактор), активность низкая.

2. ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (Q-нижний инфаркт миокарда давностью более 1 мес). Наружный разрыв миокарда. Ложная аневризма ЛЖ. Гипертоническая болезнь III стадии, СД 2, целевой гемоглобин HbA_{1c} менее 7,5%. Риск 4. Хроническая сердечная недостаточность стадии 2А, III функционального класса.

Операции:

1. Транспедикулярная фиксация Th_{V,VII}–Th_{IX,X} позвонков полиаксиальными винтами, крючковая фиксация Th_{IV}, Th_{XI} позвонков системой Legacy. Коррекция кифотической деформации (29.03.2019).

2. Правосторонняя расширенная задне-боковая торакотомия с резекцией VIII ребра. Корпорэктомия Th_{VII,VIII} позвонков; дискэктомия Th_{VI-VII}, Th_{VIII-IX} позвонков. Передний опорный корпородез Th_{VI-IX} позвонков титановым мэшем Puyamash и аутокостными трансплантатами из ребра (09.04.2019).

Осложнения основного: кахексия. Антибиотикоассоциированный колит. Гиповолемия. Сепсис. Полиорганная недостаточность. Реанимация от 18.04.2019.

Сопутствующие заболевания: свищ правой ягодицы. Остеопороз.

В патологоанатомическом заключении отмечено совпадение заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов. За все время пребывания в стационаре у пациентки сохранялась нормотермия.

Дополнительные результаты исследований. Кал на токсины *Clostridium difficile* (17.04.2019): токсин А – положительный, токсин В – отрицательный. Прокальцитонинный тест при поступлении (13.03.2019) <0,5 нг/мл, от 18.04.2019 ≥2 нг/мл. При всех микробиологических исследованиях – посев мочи (10.04.2019), фрагмента позвонка (15.04.2019), плевральной жидкости (21.04.2019), отделяемого из послеоперационной раны (21.04.2019) – выделен один возбудитель – *Klebsiella pneumoniae*, чувствительная только к карбапенемам и амикацину, т.е. вырабатывающая β-лактамазы расширенного спектра. Гистологическое исследование биопсийного и операционного материала (18.04.2019): текущий спондилит.

Таким образом, несмотря на наличие наружного разрыва миокарда, сопровождающегося высоким риском летального исхода, даже в случае возможности использования

современных методик хирургического лечения в ранние сроки [3, 4] пациентка погибла от коморбидной бактериальной инфекции, лечение которой осложнилось развитием псевдомембранозного колита. Важно отметить, что в условиях осложненной кардиальной патологии при наличии выраженного остеопороза, СД пациентка успешно дважды оперирована нейрохирургами.

Обсуждение

Понятие коморбидности в ревматологии в последнее время уступает место мультиморбидности. Коморбидность рассматривает одно заболевание как главенствующее с сопутствующими, патогенетически взаимосвязанными. Мультиморбидность расценивает все заболевания, имеющиеся у конкретного пациента, «как равнозначные и взаимосвязанные, вне зависимости от этио-патогенетических факторов и времени возникновения» [5], т.е. в основе данного взгляда – «конкретный пациент со множеством приобретенных хронических состояний» [5], а не отдельная нозология, лечению которой посвящены существующие современные рекомендации.

С точки зрения коморбидности кардиоваскулярная патология при РА является ведущей причиной преждевременной летальности [6], а при СКВ – наиболее частой причиной поздней летальности наряду с инфекциями, тогда как в первые годы заболевания основные причины – активность заболевания и инфекционные осложнения [2]. Общие патогенетические механизмы (воспаление, дислипидемия, в том числе вследствие ГК-терапии, гипергомоцистемия, эндотелиальная дисфункция) позволяют рассматривать сердечно-сосудистую патологию как патологию коморбидную.

Инфекционные осложнения как при РА, так и СКВ существенно влияют на качество жизни и нередко определяют прогноз. В обоих случаях более высокая частота инфекций обусловлена наличием собственно аутоиммунной патологии и применением иммуносупрессивных препаратов [7], при этом такие известные факторы риска системных инфекций, как пожилой возраст, наличие СД, лечение ГК [7], присутствовали у нашей пациентки. Влияние ревматологической патологии на риск развития сепсиса не вызывает сомнения, что также позволяет считать сепсис коморбидной инфекцией.

Лечение бактериальной инфекции осложнилось псевдомембранозным колитом, при этом у пациентки присутствовал ряд факторов риска тяжелого течения данного заболевания (возраст старше 65 лет, проведение иммуносупрессии, лечение антисекреторными препаратами, тяжелые сопутствующие заболевания) [8]. Наличие практически всех факторов риска также обусловлено исключительно наличием основной патологии.

Следует отметить, что для пациентов с СКВ характерны гиперкоагуляция и возникновение тромбозов различной локализации [2], у больных РА риск тромбозов также повышен по причине наличия хронического воспаления [6]. Наличие системной бактериальной инфекции – дополнительный известный усугубляющий гиперкоагуляцию фактор [9]. Данные особенности могли способствовать образованию тромба в зоне аневризмы и таким образом объяснить отсутствие летального исхода от осложнений инфаркта миокарда.

Заключение

Пациенты ревматологического профиля на фоне иммуносупрессии имеют стертые течение инфекции, что приводит к недооценке степени тяжести. При наличии осложнений

антимикробной терапии ревматическую патологию необходимо также расценивать как предиктор тяжелого их течения. Клиника кардиоваскулярной патологии может недостаточно четко проявляться, что обусловлено противовоспалительной и иммуносупрессивной терапией. При этом каждое заболевание в отдельности способно привести к летальному исходу, в связи с чем к больному ревматологического профиля необходимо относиться с особым вниманием, своевременно

детально скринировать на предмет потенциально возможных осложнений, пользоваться актуальными клиническими рекомендациями, в том числе по эмпирической антимикробной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ГК – глюкокортикоиды
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КТ – компьютерная томография
ЛЖ – левый желудочек
РА – ревматоидный артрит

СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СКВ – системная красная волчанка
СКТ – спиральная компьютерная томография
ЭхоКС – эхокардиоскопия

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Radner H, Yoshida K, Smolen JS, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(4):252-6. DOI:10.1038/nrrheum.2013.212
2. Клюквина Н.Г. Проблема коморбидности при системной красной волчанке. *РМЖ*. 2015;7:370. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Problema_komorbidnosti_pri_sistemnoy_krasnoy_volchanke/. Ссылка активна на 20.01.2020 [Kliukvina NG. The problem of comorbidity in systemic lupus erythematosus. *RMZh*. 2015;7:370. Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Problema_komorbidnosti_pri_sistemnoy_krasnoy_volchanke/. Accessed: 20.01.2020 (in Russian)].
3. Matteucci M, Fina D, Jiritano F, et al. Treatment strategies for post-infarction left ventricular free-wall rupture. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(4):379-87. DOI:10.1177/2048872619840876
4. Formica F, Mariani S, Singh G, et al. Postinfarction left ventricular free wall rupture: a 17-year single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):150-6. DOI:10.1093/ejcts/ezx271
5. Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Концепции коморбидности и мультиморбидности в ревматологии. Возможна ли смена парадигм? *Медицина (Алматы)*. 2018;3(189):27-31 [Nasonov EL, Gordeev AV, Galushko EA. The concept of comorbidity and multimorbidity in rheumatology. Is it possible to change paradigms? *Medicina (Almaty)*. 2018;3(189):27-31 (in Russian)]. DOI:10.31082/1728-452x-2018-189-3-27-31
6. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatology*. 2018;2:10. DOI:10.1186/s41927-018-0014-y
7. Белов Б.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: *Status praesens. Современная ревматология*. 2019;13(3):102-8 [Belov BS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Infectious comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: *Status praesens. Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):102-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-3-102-108
8. Черненькая Т.В. Псевдомембранозный колит: диагностика, лечение и профилактика (обзор литературы). *Журн. им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2016;1:33-9 [Chyornenkaya TV. Pseudomembranous colitis: diagnosis, treatment and prevention. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2016;1:33-9 (in Russian)].
9. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Под ред. Б.Р. Гельфанда. 4-е изд. М.: Мед. информационное агентство, 2017 [Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Gelfand B.R. (Ed.). 4th ed. Moscow: Medical news agency, 2017 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.01.2020



OMNIDOCTOR.RU

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 как триггер развития симптомов анкилозирующего спондилита. Клиническое наблюдение

Д.Г. Румянцева✉, М.М. Урумова, Ш.Ф. Эрдес

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

Аннотация

В настоящее время известно, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 (SARS-CoV-2) вызывает множество внелегочных осложнений, включая сердечно-сосудистые, неврологические и дерматологические, многие из которых возникают или длятся несколько недель после заражения инфекцией. Мы представляем клиническое наблюдение пациентки, у которой впервые возникли симптомы анкилозирующего спондилита спустя 2 нед после выздоровления от COVID-19. Больной назначена терапия согласно международным и российским рекомендациям по ведению пациентов с анкилозирующим спондилитом с положительным эффектом в виде купирования артритов, энтезитов и уменьшения боли воспалительного ритма в позвоночнике.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, новая коронавирусная инфекция COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Румянцева Д.Г., Урумова М.М., Эрдес Ш.Ф. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 как триггер развития симптомов анкилозирующего спондилита. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 609–612.

DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200793

CASE REPORT

New coronavirus infection COVID-19 as a trigger for the development of symptoms of ankylosing spondylitis. Case report

Daria G. Rumiantceva✉, Margarita M. Urumova, Shandor F. Erdes

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

The novel coronavirus infection COVID-19 (SARS-CoV-2) is now known to cause a variety of extrapulmonary complications, including cardiovascular, neurological and dermatological complications, many of which occur or last several weeks after infection. We present a clinical case of a patient who first developed symptoms of ankylosing spondylitis 2 weeks after recovering from COVID-19. The patient was prescribed therapy in accordance with international and Russian recommendations for the management of patients with ankylosing spondylitis with a positive effect in the form of absence arthritis, enthesitis and reducing the inflammatory back pain.

Keywords: ankylosing spondylitis, spondyloarthritis, novel coronavirus infection COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Rumiantceva DG, Urumova MM, Erdes ShF. New coronavirus infection COVID-19 as a trigger for the development of symptoms of ankylosing spondylitis. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 609–612. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200793

Введение

Впервые новая коронавирусная инфекция COVID-19 (SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) зарегистрирована 31 декабря 2019 г. в г. Ухань, Китай [1]. SARS-CoV-2 представляет собой РНК-содержащий вирус из семейства коронавирусов, обладающий высокой контагиозностью среди людей и передающийся воздушно-капельным и контактным путем. С момента первого зарегистрированного случая заражения человека прошел практически год, но пандемия новой коронавирусной инфекции продолжается по всему миру. На 1 декабря 2020 г. в мире зарегистрировано более 62 млн случаев заражения COVID-19, в Российской Федерации – более 2 млн случаев [2].

Клинические проявления COVID-19 варьируют от легких до тяжелых, но в большинстве случаев инфициро-

вание представляет собой легкую форму заболевания и, следовательно, не имеет серьезных клинических проявлений [3]. По данным разных исследований, наиболее распространенные клинические симптомы SARS-CoV-2, наблюдаемые у пациентов, – лихорадка (87,9%), кашель (67,7%) и усталость (38,1%), тогда как диарея (3,7%) и рвота (5,0%) встречались редко [4, 5]. В основном COVID-19 поражает дыхательную систему, вызывая пневмонию с развитием одышки и острый респираторный дистресс-синдром [6].

В настоящее время есть некоторые доказательства того, что COVID-19 может вызывать повреждение тканей и органов помимо респираторной системы. У некоторых пациентов с COVID-19 наблюдались аритмия, острое по-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Румянцева Дарья Гаврильевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. спондилоартритов и псориатического артрита. Тел.: +7(966)045-48-07; e-mail: rumiantceva01@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1684-1213

Урумова Маргарита Мухарбековна – канд. мед. наук, зав. 2-м ревматологическим отд-нием. ORCID: 0000-0002-9755-5760

Эрдес Шандор Федорович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. спондилоартритов и псориатического артрита. ORCID: 0000-0003-3195-5187

✉Daria G. Rumiantceva. E-mail: rumiantceva01@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1684-1213

Margarita M. Urumova. ORCID: 0000-0002-9755-5760

Shandor F. Erdes. ORCID: 0000-0003-3195-5187

вреждение сердца, нарушение функции почек, печени [7], а также поражение глаз [8] и неврологические нарушения [9].

Что касается отдаленных последствий в виде развития тех или иных заболеваний, а также обострения хронических ревматических заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19, пока они не известны.

Цель исследования – представление клинического наблюдения пациентки, у которой возникла манифестация клинической картины анкилозирующего спондилита (АС) спустя 2 нед после выздоровления от COVID-19.

Материалы и методы

Использование аналитического, монографического методов, результатов анамнеза и объективного осмотра пациента, методов лабораторной, функциональной и ультразвуковой (УЗ) диагностики.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 42 года, находилась на стационарном лечении во 2-м ревматологическом отделении ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» с 25.08.2020 по 03.09.2020 с диагнозом: АС, HLA-B27 позитивный, развернутая стадия, с внеаксиальными проявлениями (артрит, энтезит, коксит), высокой активности: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 6,4, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – С-реактивный белок (ASDAS–СРБ) 2,6. Функциональная недостаточность 2. Из анамнеза известно, что 10 мая 2020 г. появилась общая слабость, с 14 мая 2020 г. возникли сухой кашель, одышка при физической нагрузке, а по данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 15.05.2020 выявлена двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, критерий оценки тяжести пневмонии – 3, объем поражения легких справа – около 45%, слева – около 65%, мазок методом полимеразной цепной реакции из зева на SARS-CoV-2 положительный, на основании чего установлен диагноз: «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19». Проводилась антибактериальная терапия в течение 14 дней с положительным эффектом. После выздоровления через 2 нед появилась впервые боль воспалительного ритма в шейном отделе позвоночника, далее присоединение боли в области крестцово-подвздошных суставов (КПС). С июля 2020 г. боль в ахилловых сухожилиях и тазобедренных суставах; скорость оседания эритроцитов 75 мм/ч, СРБ 27 мг/л; HLA-B27+. Принимала различные нестероидные противовоспалительные препараты (нимесулид, эторикоксиб, диклофенак) без эффекта.

Госпитализирована во 2-е ревматологическое отделение ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» в сентябре 2020 г. в связи с высокой активностью заболевания. Объективно при поступлении: состояние удовлетворительное, по органам и системам без отрицательной динамики. Перкуссия остистых отростков в шейном и поясничном отделах позвоночника болезненна, трохантерит с двух сторон, энтезиты I, VII грудино-реберных сочленений, боль при пальпации ахилловых сухожилий, индекс подсчета болезненных энтезитов MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) – 7. Позвоночные индексы: боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника 6 см в обе стороны, расстояние от козелка до стены – 13 см, сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера) – 3 см, расстояние между лодыжками – 78 см, ротация в шейном отделе позвоночника – 60° с двух сторон, экскурсия грудной клетки – 3 см. Для определения активности заболевания



Рис. 1. Рентгенография костей таза.
Fig. 1. X-ray of pelvic bones.

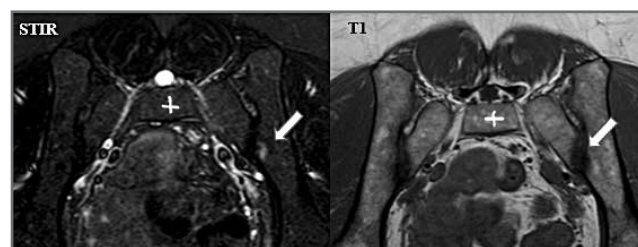


Рис. 2. МРТ КПС в режиме STIR и T1 (аксиальный срез).
Fig. 2. SIJ MRI in STIR and T1 mode (axial slice).
The arrow indicates bone tissue edema.

использовали индексы BASDAI – 6,4, ASDAS–СРБ – 2,6. Функциональный статус оценивался по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) – 4,4. В анализах крови: скорость оседания эритроцитов 14 мм/ч, СРБ 2,5 мг/л.

По данным рентгенографии костей таза выявлен двусторонний сакроилиит 2-й степени по Келлгрену (**рис. 1**).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) КПС в режиме STIR в передне-среднем отделе левого КПС, со стороны подвздошной кости определяется локальный участок усиления магнитно-резонансного сигнала – активный сакроилиит слева (остеит); **рис. 2**.

По данным УЗ-исследования тазобедренных суставов: УЗ-признаки минимальных кокситов (шеечно-капсулярное пространство слева – 7,3 мм, справа – 7,1 мм), периартикулярных изменений. По данным УЗ-исследования пяток: признаки выраженного ахиллодентита с двух сторон (справа: выраженный отек и утолщение ахиллова сухожилия до 9,8 мм с признаками усиления васкуляризации, слева: утолщение ахиллова сухожилия до 5,5 мм), периартикулярных изменений больше справа.

Диагноз АС не вызывает сомнений, учитывая двусторонний сакроилиит 2-й степени по Келлгрену согласно рентгенографии костей таза и ограничению подвижности поясничного, грудного отделов позвоночника. В связи с высокой активностью заболевания (активный сакроилиит слева по данным МРТ КПС; поражение ахиллова сухожилия

с двух сторон: ахиллоденит, ахиллобурсит) проведено внутривенное введение метилпреднизолона суммарно 625 мг, начат прием сульфасалазина по схеме до 2000 мг/сут (минимальные кокситы, ахиллобурсит, ахиллоденит), продолжен прием нестероидных противовоспалительных препаратов: мелоксикам 15 мг/сут. Переносимость препаратов удовлетворительная, нежелательных явлений не наблюдалось. На фоне проведенной терапии отмечается положительная динамика в виде уменьшения болей в шейном, поясничном отделах позвоночника, уменьшение выраженности энтезитов, снижение BASDAI до 2,8.

Обсуждение

В настоящее время известно, что SARS-CoV-2 вызывает множество внелегочных осложнений, включая сердечно-сосудистые, неврологические и дерматологические последствия, многие из которых возникают или длятся несколько недель после заражения инфекцией [10].

В настоящее время в литературе описан только один случай возникновения реактивного артрита у пациента после заражения COVID-19, что касается АС, то таких данных не представлено.

Исследователями из Японии опубликовано наблюдение возникновения у мужчины 50 лет после перенесенного тяжелого респираторного синдрома на 21-й день от заражения SARS-CoV-2 выраженных артритов коленных суставов и энтезита в области правого ахиллового сухожилия, который расценен как реактивный артрит [11]. Как мы знаем, реактивный артрит входит в группу заболеваний – спондилоартритов, при которых могут развиваться схожие клинические проявления, такие как несимметричный олигоартрит, преимущественно нижних конечностей, энтезиты (часто поражение ахиллового сухожилия и плантарный фасциит), воспалительная боль в спине и ассоциация с *HLA-B27* геном. Однако в описанном наблюдении у пациента *HLA-B27* отрицательный.

АС – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением КПС и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезитов и периферических суставов [12]. Развивается в среднем у молодых пациентов в возрасте от 20 до 40 лет.

В описанном нами клиническом случае больной 42 года, однако более воспалительного ритма в позвоночнике и/или суставах до июня 2020 г. не отмечала. Учитывая,

что у пациентки выявлены рентгенологические признаки достоверного сакроилиита 2-й степени по Келлгрену (субхондральный остеосклероз вдоль КПС с двух сторон, сужение и местами расширение суставных щелей) и наличие *HLA-B27* гена, АС развивался уже в течение некоторого времени до клинической манифестации, так как остеосклероз КПС формируется обычно в течение нескольких лет. При отсутствии жалоб и объективных симптомов у пациентки со стороны опорно-двигательной системы до 2020 г. новая коронавирусная инфекция COVID-19 могла быть триггером развития классической клинической картины АС.

Как уже описано, при COVID-19 у пациентов развивается грозное осложнение – синдром цитокинового шторма, при котором наблюдались более высокие уровни интерлейкина (ИЛ)-6 и 10 и более низкие уровни CD4+T и CD8+T, что коррелировало с тяжестью заболевания [13]. Кроме того, в основе данного синдрома лежит дисрегуляция синтеза широкого спектра цитокинов и хемокинов, к которым относятся ИЛ-1, 2, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 17, 18 гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор, фактор некроза опухоли α , интерферон (ИФН)- γ -индуцируемый белок 10, ИФН- α и ИФН- β , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 α , макрофагальный воспалительный белок 1 α , хемокины (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.) [14–16].

Заключение

Таким образом, исходя из представленного клинического наблюдения, дисбаланс провоспалительных цитокинов и хемокинов, вызываемый новой коронавирусной инфекцией COVID-19, может являться триггером развития или прогрессирования аутовоспалительных заболеваний, в том числе АС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

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

All authors were involved into conducting of the research and preparing of the manuscript. All authors accepted the final version of the manuscript. The authors received no fees.

Список сокращений

АС – анкилозирующий спондилит
ИЛ – интерлейкин
ИФН – интерферон
КПС – крестцово-подвздошные суставы
МРТ – магнитно-резонансная томография

СРБ – С-реактивный белок
УЗ – ультразвуковой
ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wang H, Li X, Li T, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(9):1629–35. DOI:10.1007/s10096-020-03899-4
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available: <https://covid19.who.int>. Accessed: 05.05.2021.
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;92(6):568–76. DOI:10.1002/jmv.25748
- Guan WJ, Zhong NS. Clinical characteristics of Covid-19 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1861–2. DOI:10.1056/nejmc2005203
- Yang W, Cao Q, Qin L, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect*. 2020;80:388–93. DOI:10.1016/j.jinf.2020.02.016
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–13. DOI:10.1016/s0140-6736(20)30211-7

7. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585
8. Xie HT, Jiang SY, Xu KK, et al. SARS-CoV-2 in the ocular surface of COVID-19 patients. *Eye Vis (Lond)*. 2020;7:23. DOI:10.1186/s40662-020-00189-0
9. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):1-9. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.1127
10. Wang L, Wang Y, Ye D, et al. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105948. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105948
11. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open*. 2020;6:e001350. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001350
12. Эрлес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-60 [Erdes SF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-657-660
13. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.02.10.20021832
14. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):245-61 [Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin 6. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):245-61 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-245-261
15. Liu Y, Zhang C, Huang F, et al. Elevated plasma level of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Nat Sci Rev*. 2020:nwaa037. DOI:10.1093/nsr/nwaa037
16. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102763

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Локомотивный синдром: от парадигм до клинической реальности

М.В. Путилина^{✉1}, Н.В. Теплова¹, А.М. Лиля^{2,3}, Н.В. Загородний^{4,5}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Клиника эндопротезирования суставов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Локомотивный синдром (ЛС) – это неудовлетворительное состояние пациентов старше 60 лет, которым требуется или может потребоваться посторонняя помощь в ближайшем будущем из-за функционального ухудшения опорно-двигательного аппарата, включающего патологию костной ткани, суставов, мышц и нервной ткани. В реальной клинической практике чаще приходится сталкиваться со следующими проявлениями ЛС: остеоартритом, саркопенией, нарушениями равновесия, хронической скелетно-мышечной болью. На сегодняшний день есть четкое понимание того, что терапия ЛС должна быть долговременной, включать комплексную поддержку мышечной ткани, тренировку баланса, обязательную когнитивно-поведенческую терапию. Максимальная безопасность длительной медикаментозной терапии может быть обеспечена использованием жизненно необходимых микронутриентов, к которым относятся высокоочищенные формы хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, имеющие широкий круг противовоспалительных и регенеративных эффектов.

Ключевые слова: локомотивный синдром, саркопения, остеоартрит, нарушения равновесия, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат
Для цитирования: Путилина М.В., Теплова Н.В., Лила А.М., Загородний Н.В. Локомотивный синдром: от парадигм до клинической реальности. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 613–621. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200798

REVIEW

Locomotive syndrome: from paradigms to clinical reality

Marina V. Putilina^{✉1}, Natalia V. Teplova¹, Aleksander M. Lila^{2,3}, Nikolay V. Zagorodniy^{4,5}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia;

⁵People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Locomotive syndrome is an unsatisfactory condition of patients over 60 years of age who need or may require outside help in the near future due to functional deterioration of the musculoskeletal system, including pathology of bone tissue, joints, muscles and nervous tissue. In real clinical practice, one often has to deal with the following manifestations of locomotive syndrome: osteoarthritis, sarcopenia, balance disorders, chronic musculoskeletal pain. Today, there is a clear understanding that drug therapy should be long-term, include comprehensive support for muscle tissue, balance training, and mandatory cognitive-behavioral therapy. Maximum safety of long-term drug therapy can be ensured by the use of vital micronutrients, which include highly purified forms of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate, which have a wide range of anti-inflammatory and regenerative effects.

Keywords: locomotive syndrome, senile asthenia, sarcopenia, osteoarthritis, falls, imbalance, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate

For citation: Putilina MV, Teplova NV, Lila AM, Zagorodniy NV. Locomotive syndrome: from paradigms to clinical reality. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 613–621. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200798

Введение

В 2007 г. Японской ортопедической ассоциацией (JOA) предложена новая концепция, названная «локомотивный синдром» (ЛС), для характеристики неустойчивого равновесия и затруднения подвижности вследствие структурного и функционального повреждения органов опорно-двигательной системы, ответственных за подвижность у пожилых паци-

ентов. В реальной клинической практике чаще приходится сталкиваться со следующими проявлениями ЛС: остеоартритом, саркопенией, нарушениями равновесия, хронической скелетно-мышечной болью. На сегодняшний день есть четкое понимание того, что терапия ЛС должна быть долговременной, включать комплексную поддержку мышечной ткани, тренировку баланса, обязательную когнитивно-поведенческую терапию. Максимальная безопасность длительной медикаментозной терапии может быть обеспечена использованием жизненно необходимых микронутриентов, к которым относятся высокоочищенные формы хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, имеющие широкий круг противовоспалительных и регенеративных эффектов.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Путилина Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: profput@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8655-8501

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7181-4680

Лила Александр Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Загородний Николай Васильевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. клиники эндопротезирования суставов ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» зав. каф. травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-6736-9772

Marina V. Putilina. E-mail: profput@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8655-8501

Natalia V. Teplova. ORCID: 0000-0002-7181-4680

Aleksander M. Lila. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Nikolay V. Zagorodniy. ORCID: 0000-0002-6736-9772

ентов [1]. ЛС – это неудовлетворительное состояние пациентов старше 60 лет, которым требуется или может потребоваться посторонняя помощь в ближайшем будущем из-за функционального ухудшения опорно-двигательного аппарата, включающего патологию костной ткани, суставов, мышц и нервной ткани [1]. Япония – страна долгожителей, неудивительно, что именно там был проведен анализ заболеваемости пожилых людей [2]. Однако рост числа пожилых людей фиксируется во всем мире, и в 2050-х годах их численность достигнет 2 млрд человек [2]. Заболеваемость в возрастной категории 60–74 года в 2 раза выше, в возрасте 75 лет и старше – в 6 раз выше, чем у лиц молодого возраста [3]; постепенно накапливается число заболеваний, особенно хронических, снижаются возможности адаптации как к экзогенным, так и эндогенным воздействиям [4]. Особенно увеличивается количество заболеваний опорно-двигательного аппарата, включая остеоартрит (ОА), остеохондроз, остеопороз, саркопению, учащаются падения [4]. У пациентов старше 60 лет при хронической боли в суставах на 57% увеличивается смертность [5–7].

Синдромы падений, недостаточности питания (мальнутриция), саркопении (уменьшение массы и силы мышечной ткани), недержания мочи, а также сенсорные дефициты, когнитивные нарушения, депрессия и тревога входят в структуру основного гериатрического синдрома – старческой астении (хрупкости) [2, 4, 8]; при наличии хрупкости продолжительность жизни пожилых пациентов снижается в среднем на 2,5 года [4]. Хрупкость у пожилых включает несколько составляющих [7]: й

- физическую хрупкость (ЛС);
- социальную хрупкость (социальная изоляция);
- когнитивную хрупкость (когнитивные нарушения, деменция, депрессия).

ЛС входит в структуру физической хрупкости, характеризуется появлением у пожилых хронической боли, ограничения подвижности суставов, нарушений равновесия, падений, трудностей при ходьбе, кинезофобии [9, 10]. Кинезофобия – страх движений, спровоцированный несколькими факторами: когнитивным снижением, болью, мышечной слабостью, депрессией [11]. Депрессия, как и деменция, – одни из ведущих проблем при ЛС: ОА повышает риск развития деменции почти в 2 раза, хронические боли в спине – в 1,5 раза [12, 13]. Низкие уровни физической активности пациентов напрямую связаны с повышенным риском развития депрессии [14]. Депрессия приводит к нарушениям клеточного иммунитета, повышению уровней провоспалительных цитокинов, влияющих на метаболизм нейротрансмиттеров, нейроэндокринную функцию и региональную активность мозга, провоцируя появление или усугубление когнитивных и хронических болевых синдромов [15]. Депрессия часто сопровождает различные типы деменции, как дегенеративные, так и сосудистые. Учитывая, что с возрастом частота болезни Альцгеймера, так же как и других типов деменции, возрастает в несколько раз, значимость выявления и дифференциальной диагностики депрессий становится очевидной. Наиболее распространенным видом маскированной депрессии является цефалгический синдром, диффузные мышечные боли (фибромиалгии) и любые хронические болевые синдромы [16].

В реальной клинической практике чаще приходится сталкиваться со следующими проявлениями ЛС: ОА, саркопенией, нарушениями равновесия, хронической скелетно-мышечной болью.

Остеоартрит

Среди многочисленных форм заболеваний опорно-двигательного аппарата на 1-м месте по распространенности

стоят дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и суставов, которыми страдает от 8 до 12% населения различных стран [17]. ОА выявляется у 10% мужчин и 20% женщин старших возрастных групп [18]. Это заболевание – главная причина инвалидизации пациентов старше 60 лет. ОА тазобедренного и коленного суставов занимает 11-е место в структуре общей инвалидности [17]. ОА ассоциируется с постоянной болью при ограничении подвижности и/или утрате функции суставов, в результате чего снижается качество жизни больных. При первичном ОА поражение, как правило, симметричное, нередко множественное. В отличие от ревматоидного артрита, боль усиливается при движении или нагрузке на сустав к концу дня, при охлаждении и в сырую погоду и уменьшается в покое и тепле, скованность в суставах кратковременная. При обследовании можно выявить увеличение объема и деформацию сустава, ограничение движений, крепитацию при пассивных и активных движениях. Системные проявления отсутствуют. При наличии предрасполагающих факторов (например, прием диуретиков) у пациентов возможно также развитие подагрического артрита [19]. Предполагаемыми причинами первичного ОА являются несоответствие между механической нагрузкой на суставной хрящ, генетически сниженная способность хряща противостоять механическим воздействиям и нарушение врожденного иммунитета. Следствием этих причин является развитие в хрящевой ткани низкоинтенсивного воспалительного процесса – так называемого «механовоспаления» (mechaflammation). В неврологической практике проблема ОА связана с поражением фасеточных суставов позвоночника, а также других сочленений: черепа (череп-атлант), крестцово-подвздошных, реберно-позвоночных. В последние годы в эту группу входят еще и так называемые новые суставы – суставы, образующиеся в патологических условиях между остистыми отростками поясничных позвонков или между чрезмерно большими диспластичными поперечными отростками последнего поясничного позвонка и боковыми массами крестца или крыльями подвздошных костей. Боль при спондилоартрозе, как правило, имеет локализованный характер и, в отличие от боли, вызванной грыжей диска, не иррадирует в конечности и не сопровождается онемением и слабостью. Остеофиты, образующиеся при остеохондрозе и спондилезе в области унковертебральных сочленений, оказывают наибольшее компрессирующее влияние, что может привести к развитию стеноза позвоночного канала и сдавлению нервных корешков. В этом случае могут появиться симптомы ишиалгии, такие как боль, онемение и слабость в нижних конечностях. Вторичный ОА возникает после травмы, инфекционных заболеваний, при подагре и псевдоподагре, остеохондропатии и асептическом некрозе головки бедренной кости, поэтому поражение суставов обычно асимметрично (происходит дегенерация уже предварительно измененного суставного хряща).

Для ОА любого типа характерна потеря мышечной силы (динапения) [20]. Динапения является наиболее распространенным заболеванием среди пожилых людей, за ней следуют саркодинапения и саркопения [21, 22].

Саркопения – прогрессирующее генерализованное повреждение скелетной мускулатуры, которое увеличивает риск неблагоприятных событий, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смерть [23, 24]. По оценкам международных экспертов, к 2045 г. саркопения станет общемировой проблемой [23]. Распространенность саркопении в мире при этом вырастет на 70% – с 19 млн (в 2016 г.) до 32 млн человек (в 2045 г.). Саркопения – самый сильный предиктор смерти у лиц старше 75 лет [24]. Диагноз

«саркопения» был официально включен в дополненную Международную классификацию болезней 10-го пересмотра под кодом М 62.84 в 2016 г. По рекомендациям международных экспертов для оптимального ведения пациентов с физической слабостью все люди старше 70 лет и все люди со значительной потерей веса ($\geq 5\%$) из-за хронического заболевания должны быть обследованы на предмет выявления мышечной слабости как проявления синдрома старческой астении [25]. Для первичной скрининговой оценки саркопии используется шкала SARC-F [26]. В ней оцениваются показатели физической активности пациентов, такие как подъем груза, ходьба по комнате, вставание с кровати, подъем по лестнице, непроизвольные падения. Саркопения выявляется при наличии 4 и более баллов.

Кроме этого теста у пациентов определяют массу аппендикулярной скелетной мускулатуры – АСМ (она представляет собой сумму скелетной мускулатуры верхних и нижних конечностей) и рассчитывают индекс АСМ [отношение АСМ (кг) к квадрату роста (м)]. Предельный уровень нормальности АСМ для мужчин – более 20 кг, для женщин – более 15 кг; предельный уровень нормальности индекса АСМ для мужчин – более 7,0 кг/м², для женщин – более 5,5 кг/м². Измеряют мышечную силу скелетной мускулатуры (предельным уровнем нормальности показателя мышечной силы скелетной мускулатуры по данным динамометрии рабочей руки считается более 27 кг для мужчин и более 16 кг для женщин) и работоспособность скелетной мускулатуры. Нормальной работоспособностью скелетной мускулатуры считается прохождение дистанции 400 м при выполнении 400-метрового прогулочного теста (400-meter walk or long-distance corridor walk) за 6 мин и менее; со скоростью ходьбы $\geq 0,8$ м/с при выполнении 4-метрового прогулочного теста [24]. Диагноз подтвержденной саркопии можно поставить только на основании инструментальных методов диагностики (табл. 1).

Ультразвуковое исследование мышц используется в клинической практике для подтверждения диагноза саркопии у пожилых людей. Разработан протокол использования ультразвука в оценке состояния мышц, который включает измерение толщины, определения площади поперечного сечения, длины пучка, угла перистости и экзогенности [27]. Преимущество ультразвука состоит в том, что он позволяет оценить как количество, так и качество мышц. Физическую работоспособность пациентов измеряют с помощью определения скорости походки, короткой батареи физической производительности (SPPB) и теста Timed-Up and Go (TUG) [24]. В рутинной клинической практике крайне сложно определять физическую

работоспособность у пациентов с деменцией, нарушением походки или нарушением равновесия.

Падения – основная причина заболеваемости и инвалидности у пожилых людей. Более 1/3 людей в возрасте 65 лет и старше падают каждый год, и 1/2 случаев падения повторяется [28, 29]. Независимые факторы риска падений в гериатрической практике: возраст старше 80 лет, женский пол, предыдущие падения, нарушение равновесия, снижение мышечной силы, нарушение зрения, полипрагмазия (более 4 препаратов) или прием психоактивных и противосудорожных препаратов, нарушение походки и/или трудности при ходьбе, депрессия, головокружение, ортостаз, функциональные ограничения, недержание мочи, когнитивные нарушения, артрит, диабет, хроническая боль [30, 31]. Когнитивные нарушения и предыдущие падения в анамнезе увеличивают в 2 или 3 раза частоту падений. При этом прослеживается четкая закономерность связи числа нарушений устойчивости в год с появлением новых факторов риска [32, 33].

У перенесших падения часто диагностируется ОА – в 61,6% случаев [19, 20]. Падения и нарушения равновесия прямо пропорциональны выраженности хронической скелетно-мышечной боли, количеству пораженных групп суставов и снижению мобильности в повседневной деятельности. Терапия боли (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, антиконвульсанты, антидепрессанты), к сожалению, часто увеличивает риск падений, в то же время отсутствие лечения может спровоцировать появление этого гериатрического синдрома [29]. Нарушения равновесия и падения провоцируют черепно-мозговые травмы и острые нарушения мозгового кровообращения [33]. Женщины, перенесшие инсульт, более подвержены риску и страху падений. Травмы возникают в 50% падений, как правило, заканчиваются получением травмы. Хотя большинство травм не являются серьезными (например, ушибы, ссадины), они составляют около 5% госпитализаций среди пациентов старше 65 лет. Около 5% падений заканчиваются переломами плечевой кости, запястья или таза. Около 2% падений заканчиваются переломами шейки бедра [30].

Хроническая скелетно-мышечная боль у пациентов с ЛС связана с увеличением частоты неблагоприятных исходов, включая функциональные нарушения, падения, депрессию и нарушения сна. Наиболее частой причиной хронической боли у пожилых людей являются заболевания опорно-двигательного аппарата, компрессионные переломы позвонков [34–36]. Хроническая боль также является фактором риска преждевременной смерти, ускоренного снижения когнитивных функций, что указывает на потенциальные общие механизмы между стойкой болью (или ее лечением) и деменцией. Снижение когнитивных функций само по себе уже влияет на восприятие боли и способность сообщать о боли, затрудняя точную оценку болевого синдрома. Традиционные шкалы для оценки интенсивности боли, такие как визуальная аналоговая шкала (ВАШ), шкала вербальных дескрипторов и шкала числовых оценок, необходимо с осторожностью использовать у пожилых пациентов, так как многие из них не могут правильно заполнить ВАШ или дают неполные ответы, что затрудняет выставление оценок. Для оценки сенсорных, аффективных, оценочных и других компонентов боли лучше использовать опросник Макгилла [37]. За пожилыми людьми с запущенной деменцией необходимо наблюдение, чтобы определить наличие боли, для чего можно использовать такие инструменты, как оценка боли при продвинутой деменции (PAINAD) и контрольный список по невербальным индикаторам боли (CNPI) [37].

Таблица 1. Инструментальные методы диагностики саркопии [24]

Table 1. Instrumental methods for the diagnosis of sarcopenia [24]

Метод	Критерии	Женщины	Мужчины
Калиперометрия	Площадь мышц плеча, см	<18	<32
Биоимпедансный анализ	Индекс тощей массы тела, кг/м ²	<15	<17
Магнитно-резонансная томография, компьютерная томография	Пояснично-скелетно-мышечный индекс, см ² /м ²	<39	<55

Кроме этого, не стоит забывать о связи хронической боли и депрессии. Так как они развиваются и у пациентов с объективными изменениями суставов, межпозвонковых дисков, головной болью, то диагностика и дифференциальная диагностика бывают трудны. Депрессия лишь способствует поддержанию и усилению боли, провоцируя ее хронизацию, формирует «болевое поведение» (щадающее положение больного участка тела, ограничение физических нагрузок, соблюдение строгой диеты, постоянное растирание болевой точки и т.д.). В связи с этим при диагностике синдрома «депрессия–боль» важно обращать внимание на несоответствие жалоб больного его состоянию, отсутствие объективных признаков патологии, нелокализованный характер боли, постоянную миграцию боли, неэффективность или плохую переносимость лечения, отсутствие четкости в описании характера и локализации боли при наличии других симптомов, например демонстративных черт личности, тоски, тревоги и колебаний настроения. Болевой синдром всегда сочетается с жалобами психопатологического и психовегетативного характера [16].

Диагностика ЛС

Диагностика отдельных компонентов ЛС из-за большого количество методик и инструментальных исследований часто вызывает трудности в реальной клинической практике, поэтому разработаны универсальные тесты, такие как 25-вопросная шкала гериатрических локомоторных функций GLFS-25, двухэтапный тест на ходьбу и стэнд-ап тест [34].

Шкала *гериатрической двигательной функции GLFS-25* – это комплексная оценка самим пациентом ответов на вопросы, касающиеся его физического состояния за предыдущий месяц. Шкала охватывает 4 аспекта с 25 вопросами: 4 вопроса о боли, 16 вопросов о повседневной деятельности, 3 вопроса о социальных функциях и 2 вопроса о состоянии психического здоровья. Каждый вопрос оценивается врачом по порядковой шкале от 0 до 4 баллов, причем более высокие баллы указывают на симптом большей степени тяжести. Балл GLFS-25 ≥ 7 рассматривается как ЛС стадии I, а балл GLFS-25 ≥ 16 – как ЛС стадии II. Показатели шкалы выявляют возрастающую отрицательную корреляцию каждой переменной в следующем порядке:

- использование приспособления для ходьбы;
- ежедневные задачи утомительно выполнять;
- слабость трехглавой мышцы бедра;
- сенсорные изменения голени;
- слабость мышц передней большеберцовой мышцы;
- трудности со зрением;
- боль в коленном суставе;
- нарушение слуха;
- люмбаго;
- чувство бессилия;
- слабость четырехглавой мышцы.

Двухэтапный тест. Обследуемый начинает тест в вертикальном положении и продвигается вперед максимум на 2 шага, не теряя равновесия. Если испытуемому удастся удерживать конечное положение стоя более 3 с без каких-либо дополнительных шагов, тест считается завершенным. Тест проводится дважды, и фиксируется лучший результат. В дальнейшем расстояние стандартизируется в соответствии с ростом объекта [7]. Если значение этого теста $< 1,3$ или 1,1, субъект считается имеющим ЛС стадии I или II соответственно.

Тест вставания со стула. Испытуемых просят встать со стульев разной высоты на одну или обе ноги. Высота стульев – от 10 до 40 см с шагом 10 см. Сначала испытуемые садятся на 40-сантиметровую табуретку и встают на одну

ногу [1]. Если испытуемому удается удерживать конечное положение стоя более 3 с без каких-либо дополнительных шагов, тест считается завершенным. Если испытуемые не могут выполнить это задание, им разрешается попробовать встать с 20-сантиметрового стула, используя обе ноги. Если испытание с высотой 40 см, стоя на одной ноге, не выполнено, то имеет место ЛС стадии I, если испытание со стулом высотой 20 см не завершено, то ставится ЛС II стадии.

Лабораторные исследования при ЛС. Рекомендуется оценивать уровни тестостерона, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста 1, дигидроэпиандростерона, метаболита витамина D – 25(OH)D (уровни которых снижаются при саркопении), а также уровни кортизола, креатинина, провоспалительных факторов интерлейкина-6, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α – ФНО- α (уровни которых повышаются при саркопении) [19].

Терапия ЛС у пожилых пациентов

Проблема терапии пожилых пациентов с ЛС актуальна для всех стран мира, особенно в контексте развития полипрагмазии [37–39]. Пациенты пожилого и старческого возраста часто принимают большое количество лекарственных препаратов (в среднем 8 препаратов при эпилепсии и 8,6 – при болезни Паркинсона), значительная часть которых (до 40%) нередко назначается без должных на то оснований [39]. Важно отметить, что большинство пожилых людей страдают множественными хроническими заболеваниями, которые могут повлиять на точную оценку ЛС, а также на эффективность лечения (табл. 2) [40].

Наличие или отсутствие старческой астении – важнейший фактор, определяющий тактику лечения. Функциональный статус пациента и его способность выполнять повседневную деятельность должны быть оценены для определения степени независимости, уровня потребности в лицах, осуществляющих уход, а также общего качества жизни [41]. Отсутствие старческой астении позволяет рекомендовать лекарственные препараты в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями с поправкой на возраст. Однако всем лицам старше 65 лет необходима профилактика ЛС (табл. 3). У нормально функционирующих пожилых людей фрагментированная ежедневная физическая активность менее 5 мин связана с более высоким риском смертности [7], поэтому физической активности отводится главная роль в профилактических подходах [42].

Практический подход к назначению лекарственной терапии у всех гериатрических пациентов включает адекватную терапию приоритетного на момент обращения заболевания. Для предотвращения необоснованного приема лекарственных средств пациентам 65 лет и старше следует пользоваться START/STOPP-критериями, не забывая при этом проводить оценку и безрецептурных препаратов (мази, капли в нос и т.д.). Необходимо помнить о том, что назначение или повышение дозы любого антигипертензивного препарата повышает риск падений в первые 2 нед приема, избыточное снижение артериального давления и ортостатическая гипотония также провоцируют нарушение равновесия и когнитивный диссонанс [43].

При выявлении у пациента старческой астении рекомендуется создать оптимальные условия для поддержания его функционального статуса, автономности и качества жизни. Главный принцип терапии ЛС – долговременность, лечение должно включать комплексную поддержку мышечной ткани (кинезотерапия, диета, прием определенных микронутриентов, таргетная лекарственная терапия).

Таблица 2. Гериатрические синдромы и некоторые потенциальные эффекты лекарственных средств (цит. по Р.Г. Оганову и соавт., 2019) [40]

Table 2. Geriatric syndromes and some potential effects of drugs (cited by R.G. Oganov et al., 2019) [40]

Синдром	Лекарственные средства (группы лекарственных средств), обладающие негативным влиянием на течение гериатрических синдромов
Падения	Седативные, снотворные, антихолинергические, антигипертензивные, атриовентрикулярную, сахароснижающие, диуретики, лекарственные средства, угнетающие атриовентрикулярную проводимость (β-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и др.), вазодилаторы (органические нитраты, α-адреноблокаторы и др.)
Ухудшение когнитивной функции	Антихолинергические, бензодиазепины, антигистаминные, трициклические антидепрессанты
Недержание мочи	α-Адреноблокаторы, антидепрессанты, седативные, диуретики
Запор	Антихолинергические, опиатные анальгетики, трициклические антидепрессанты, антагонисты кальция, препараты кальция
Делирий	Антидепрессанты, психотропные, противосудорожные, антигистаминные, ципрофлоксацин
Диарея	Антибиотики, ингибиторы протонной помпы, аллопуринол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы рецепторов ангиотензина II, психотропные препараты
Желудочно-кишечное кровотечение	НПВП, пероральные антикоагулянты

Физические нагрузки – существенная составляющая терапии ЛС. Доказано, что непродолжительные силовые нагрузки повышают способность мышечной ткани синтезировать белок [42]. Снижение физической активности напрямую связано со снижением работоспособности и увеличением частоты преждевременной смерти. Упражнения, рекомендованные для профилактики ЛС, могут быть использованы и в лечебных целях при акценте на упражнения для увеличения сил конечностей и тренировки баланса. Важными факторами замедления темпов прогрессирования ЛС являются профилактика переедания и отказ от курения. Для коррекции или замедления развития ЛС сегодня рассматриваются потенциальные стратегии, включающие коррекцию двигательного режима, рациона питания с повышением уровня качественного белка, снижением насыщенных жиров и простых сахаров, обеспеченностью глюкозамина сульфатом (ГС) и хондроитина сульфатом (ХС), витаминами D, C, омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, тиоктовой кислотой, магнием и другими микронутриентами.

Принципы лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста с коморбидностью и старческой астенией отличаются от стандартных подходов тем, что имеются особен-

Таблица 3. Немедикаментозные и медикаментозные подходы к профилактике ЛС у пожилых пациентов

Table 3. Non-drug and drug-based approaches to the prevention of locomotive syndrome in elderly patients

Подход	Описание
Физические упражнения	Поднять ногу на 5–10 см, стоять 1 мин; по 3 повторения для каждой ноги в день Приседания: одно приседание и возвращение в исходную позицию должно занимать 5 с; 1–3 раза в день по 5–15 приседаний Подъем на кончиках пальцев 2–3 раза в день по 10–20 подъемов
Диета	С адекватным содержанием белков, кальция, омега-3. Контроль веса
Витамин D	2000–4000 МЕ
Упражнения тай-чи или йога, средства для ходьбы, программы аутотренинга, кардиотренинг, тренировка баланса	Регулярно
Профилактика полипрагмазии и оценка когнитивного статуса	1 раз в 3–6 мес

ности дозирования лекарственных средств при обязательной оценке нежелательных лекарственных взаимодействий [39].

Дополнительный прием витамина D₃ увеличивает мышечную массу и силу в несколько раз [44]. Препараты витамина D имеют наиболее благоприятный профиль (соотношение эффективности и безопасности) для лечения пожилых пациентов. Полиморфизм рецептора витамина D сопровождается увеличением частоты падений и снижением мышечной силы. D-гормон влияет на скелетную мускулатуру на генетическом (изменение транскрипции генов) и тканевом уровне через регуляцию метаболизма кальция и контроль мышечных сокращений и расслаблений [45].

Однако все проблемы, связанные с ЛС, одним назначением витамина D устранить нельзя. Ряд факторов (сочетанный дефицит многих микронутриентов, избыточное потребление простых сахаров и продуктов их гликирования, курение, алкогольное или жировое поражение печени, гиподинамия, стресс) уже создают условия для усиления катаболизма мышц при патологии опорно-двигательного аппарата. Клинически это сопряжено с появлением саркопении, хронического болевого синдрома, ОА.

Фармацевтическое лечение хронической боли у пожилых людей обычно малоэффективно и сопряжено с повышенным риском побочных эффектов, включая задержку мочи, запор, седативный эффект, когнитивные нарушения и падения [39, 40]. Пожилые люди с умеренной или сильной болью чаще используют одно или несколько обезболивающих в день, особенно НПВП [39]. Проблема старческой астении у пациентов с ОА впервые актуализировалась в 2019 г. в рекомендациях Международного общества исследований ОА (OARSI), где впервые выделена группа пациентов со

старческой астенией [46]. НПВП любого класса не рекомендовались пациентам с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и старческой астенией из-за повышенного риска ССЗ. В то же время при необходимости возможно использовать минимальную дозу перорального НПВП с кратким сроком лечения вместе с защитой желудка с помощью ингибиторов протонной помпы. В гериатрической практике, особенно при наличии нарушений сердечного ритма, целесообразно назначать местные формы НПВП в виде гелей или мазей [47]. Снижение кардиорисков также возможно при совместном применении ГС и ХС [48]. ГС снижает смертность при наличии факторов риска ССЗ на 14–39% [49]. Текущее использование глюкозамина было связано со значительным снижением риска смерти от рака и со значительным снижением риска смерти от респираторных заболеваний, с приемом глюкозамина с хондроитином или без него связывают снижение общей смертности и сокращение ряда основных причин смерти [50, 51].

В последние годы в общемировой практике, в том числе США, систематически проводятся исследования влияния ХС на структуры опорно-двигательного аппарата. Структура соединительной ткани зависит от метаболизма внеклеточного матрикса, представляющего собой сложную конструкцию из коллагенов, гликопротеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов с различными паттернами сульфатирования. Состояние ХС – важный фактор развития/регенерации скелетных мышц и снижения дистрофии мышечной ткани. Изменения молекул ХС (сульфатирование, связывание с белками и др.) зависят от возраста, наличия ОА, сахарного диабета и других патологий [47, 49, 50–52]. Регенерация скелетных мышц сопровождается слиянием миофибрилл, осуществляющих процессы сокращения-расслабления [47]. Дистрофические изменения мышц сопровождаются постепенным замещением мышечных волокон фиброзно измененной тканью вследствие истощения резерва клеток-предшественников мышц и чрезмерного накопления патологического внеклеточного матрикса, образованного ХС и дерматансульфатом с нарушенным сульфатированием. Потеря мышечной массы во время атрофии скелетных мышц характеризуется хроническим воспалением, окислительным стрессом, митохондриальной депрессией миоцитов и активацией апоптоза миоцитов [47].

Хроническое воспаление, спровоцированное провоспалительными цитокинами и окислительным стрессом, может соответствовать как физиологическому, так и патологическому старению. Опубликованы корреляционные данные о роли системного воспаления в развитии заболеваний, в патогенезе которых долгое время не учитывали или не признавали воспалительный или иммунный механизмы (депрессия, деменция, саркопения). Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , играют сложные роли в регуляции метаболизма скелетных мышц. В нормальных условиях провоспалительные цитокины необходимы для баланса «анаболизм–катаболизм» и для нормального миогенеза. При саркопии избыточная экспрессия ФНО- α , интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов приводит к дальнейшему усилению деградации скелетных мышц. Провоспалительные цитокины проявляют свое действие, увеличивая, прежде всего, экспрессию кальпаинов, убиквитинлигаз E3, каскада транскрипционного фактора каппа-би (NF- κ B), при этом подавляя функции инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, снижая активность киназы Akt, которая является центральной точкой регуляции метаболизма углеводов, липидов и белков [25, 26]. Поэтому специфическое ингибирование NF- κ B молекулами ХС/ГС

противодействует прогрессированию ЛС. ХС/ГС взаимодействуют с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности миоцитов. Связываясь с рецептором CD44, ХС ингибирует провоспалительный NF- κ B, цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT и миграцию лейкоцитов.

Результаты метаанализов указывают на высокую эффективность ХС в лечении ОА и саркопии (в ряде случаев более выраженную, чем эффективность НПВП) [53]. Мышечные стволовые клетки, которые экспрессируют рецептор CD44, стимулируют регенерацию мышц у пациентов с остеоартрозом. ХС/ГС не только являются важным строительным материалом хряща, но также оказывают противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [54]. ХС уменьшает площадь резорбтивной поверхности в субхондральной области [55]. Недавний метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований пациентов с ОА коленного сустава продемонстрировал эффективность ХС для облегчения боли в суставах при ОА [54]. Однако в медицинских сообществах до сих пор неоднозначно интерпретируют лечебные эффекты ХС, полученные различными исследователями. Это объясняется, в первую очередь, различиями в качестве препаратов ХС, которые приводят к разной терапевтической активности [54]. Оценка молекулярной массы ХС является ключевым фактором, связанным с фармакологической активностью, так как деградированный ХС не может производить желаемые биологические эффекты. Только ХС фармацевтического класса обладают высокой стандартизированной чистотой и лечебными свойствами, в отличие от препаратов нефармацевтического уровня [53, 54], – это позиция Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO) в отношении глюкозамина и хондроитина, которое рекомендует препараты ХС и ГС фармацевтического класса для обеспечения клинического эффекта у пациентов с ОА [54, 55]. OARSI [48] и Американский колледж ревматологии не дают таких рекомендаций, прежде всего потому, что в них не делают различий в оценке качества субстанций ХС и ГС.

Качественными являются концентрированные до 99% действующего вещества микрокристаллические субстанции с оптимальным индексом сульфатирования, например Биоибрика (CS-Bioactive© – эталонная субстанция ХС из Европы). Она соответствует требованиям европейской и американской фармакопей. В Российской Федерации эта субстанция используется для производства препарата Хондрокард, раствора для внутримышечного и внутрисуставного введения [55].

Эффективность и безопасность данной субстанции подтверждены в 25 международных клинических исследованиях с участием более 5 тыс. пациентов, результаты которых были представлены на международных ревматологических симпозиумах EULAR, OARSI и других конгрессах и конференциях по изучению и лечению ОА. Часть ХС традиционно выпускается в формах для перорального приема [55]. При приеме *per os* ХС быстро адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, а его биодоступность составляет от 10 до 20%. При этом в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты, обладающие меньшей фармакологической активностью по сравнению с нативными молекулами. Для повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта препарат лучше использовать парентерально, в виде внутримышечных (в/м) инъекций [56]. При в/м введении ХС хорошо всасывается и через 30 мин обнаруживается в значительных концентрациях в крови, а спустя 15 мин – в синовиальной жидкости. Препарат накапливается, главным образом, в хрящевой ткани, при этом максимальная концентрация в суставном хряще достигается через 48 ч.

Он эффективен и безопасен у коморбидных пациентов пожилого возраста, в том числе со старческой хрупкостью.

Хондрогад – наиболее изученный ХС в РФ. Метаанализ 8 контролируемых исследований ($n=771$, возраст – $53,6 \pm 6,2$ года) применения препарата Хондрогад – 100 мг в/м первые 3 инъекции, с 4-й инъекции – по 200 мг в/м, через день, курс – 20–30 инъекций – в комплексной терапии ОА подтвердил, что препарат является высокоэффективным в терапии ОА при хорошем уровне безопасности [57]. В частности, при применении препарата Хондрогад значительно снижается боль по ВАШ (8 исследований, $n=771$, Хондрогад: снижение боли на $-28,3$ мм, контроль: $-11,6$; $p=0,042$), снижается скованность и улучшается функционирование суставов (5 исследований, $n=560$; Хондрогад: $-247,8$; контроль: $-11,2$; $p=0,0462$). Таким образом, Хондрогад с высокой степенью фармацевтической стандартизации (99,9% ХС) субстанции CS-Bioactive© Бионберика С.А.У (Испания), является безопасным и эффективным препаратом, поэтому целесообразно его применение у пациентов с ОА и старческой астенией и полиморбидными состояниями, такими как ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2-го типа, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, в том числе у пациентов в условиях гиподинамии и хронического стресса.

Следует помнить, что ожидать результатов применения ХС/ГС в комплексной терапии ЛС следует при условии

назначения длительных курсов, адекватных доз препаратов, в производстве которых используются субстанции с высоким фармацевтическим качеством. Эффективность лекарственного средства определяется с позиций доказательной медицины и выражается в уменьшении клинических проявлений заболевания и улучшении качества жизни больного. В то же время врачу следует помнить, что при общих закономерностях назначения лечения необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом возраста, пола, анамнеза, сопутствующих заболеваний, особенностей метаболизма и гемодинамики.

Заключение

На сегодняшний день есть четкое понимание того, что терапия ЛС должна быть долговременной, включать комплексную поддержку мышечной ткани, тренировку баланса, обязательную когнитивно-поведенческую терапию. Максимальная безопасность длительной медикаментозной терапии может быть обеспечена использованием жизненно необходимых микронутриентов, к которым относятся высокоочищенные формы ХС и ГС, имеющих широкий круг противовоспалительных и регенеративных эффектов. В то же время остается еще много нерешенных вопросов профилактики, стимулирования нейротрофики, торможения процессов нейродегенерации, при решении которых лечение ЛС будет более успешным.

Список сокращений

АСМ – аппендикулярная скелетная мускулатура
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
в/м – внутримышечно
ГС – глюкозамина сульфат
ЛС – локомоторный синдром
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОА – остеоартрит
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ХС – хондроитина сульфат
NF- κ B – транскрипционный фактор каппа-би

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ikemoto T, Arai YC. Locomotive syndrome: clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. 2018;13:819-27. DOI:10.2147/CIA.S148683
- Отчет «Мировые демографические перспективы: пересмотренное издание 2017 года». Режим доступа: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf. Ссылка активна на 20.12.2018 [Отчет «Мировые демографические перспективы: пересмотренное издание 2017 года». Available at: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf. Accessed: 20.12.2018 (in Russian)].
- Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(5):90-5 [Putilina MV. Risk factors, features of clinical course and treatment approaches in aged patients with cerebral stroke. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(5):90-5 (in Russian)].
- Lee Y, Kim J, Chon D, et al. The effects of frailty and cognitive impairment on 3-year mortality in older adults. *Maturitas*. 2018;107:50-5. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.10.006
- Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones GT. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1815-22. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211476
- Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;93:284-90. DOI:10.1016/j.pnpbp.2019.04.006
- Matsumoto H, Hagino H, Wada T, Kobayashi E. Locomotive syndrome presents a risk for falls and fractures in the elderly Japanese population. *Osteoporos Sarcopenia*. 2016;2(3):156-63. DOI:10.1016/j.afos.2016.06.001
- Tanimura C, Matsumoto H, Tokushima Y, et al. Self-care agency, lifestyle, and physical condition predict future frailty in community-dwelling older people. *Nurs Health Sci*. 2018;20:31-8. DOI:10.1111/nhs.12376
- Castell MV, Van der Pas S, Otero A, et al. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: results from the European Project on OsteoArthritis (EPOSA). *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:359. DOI:10.1186/s12891-015-0807-8
- Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. The Prognostic Importance of Frailty in Cancer Survivors. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(12):2538-43. DOI:10.1111/jgs.13819
- Ishak NA, Zahari Z, Justine M. Kinesiophobia, Pain, Muscle Functions, and Functional Performances among Older Persons with Low Back Pain. *Pain Res Treat*. 2017;2017:3489617. DOI:10.1155/2017/3489617
- Путилина М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):106-11 [Putilina MV. Comorbidity in elderly patients. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(5):106-11 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20161165106-111
- Yamada K, Kubota Y, Tabuchi T. A prospective study of knee pain, low back pain, and risk of dementia: the JAGES project. *Sci Rep*. 2019;9(1):10690. DOI:10.1038/s41598-019-47005-x

14. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Association between lower limb osteoarthritis and incidence of depressive symptoms: data from the osteoarthritis initiative. *Age Ageing*. 2017;46(3):470-6. DOI:10.1093/ageing/afw216
15. Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;14:135-51. DOI:10.1007/7854_2012_211
16. Путилина М.В. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. *ПМЖ*. 2011;9(19):569-73 [Putilina MV. Modern ideas about the therapy of anxiety-depressive disorders in chronic cerebral ischemia. *RMZh*. 2011;9(19):569-73 (in Russian)].
17. Zambon S, Siviero P, Denkiner M, et al. Role of Osteoarthritis, Comorbidity, and Pain in Determining Functional Limitations in Older Populations: European Project on Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:801-10. DOI:10.1002/acr.22755
18. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Деменок Д.В., и др. Возрастные костно-мышечные заболевания как ведущий фактор риска падений. *Лечебное дело*. 2019;1:28-39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastzavisimye-kostno-myshechnye-zabolevaniya-kak-vedushiy-faktor-riska-padeniy>. Ссылка активна на 12.01.2021 [Naumov AV, Khovasova NO, Demenok DV, et al. Age-related musculoskeletal diseases as a leading risk factor for falls. *Lechebnoye delo*. 2019;1:28-39. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastzavisimye-kostno-myshechnye-zabolevaniya-kak-vedushiy-faktor-riska-padeniy>. Accessed: 12.01.2021 (in Russian)].
19. Путилина М.В. Остеоартроз в практике невролога: «старые-новые возможности». *Неврология и ревматология. Consilium Medicum*. 2016;1:66-69 [Putilina MV. Osteoarthritis in the practice of a neurologist: "old-new opportunities". *Neurology and rheumatology. Consilium Medicum*. 2016;1:66-9 (in Russian)].
20. Alexandre TS, Duarte YA, Santos JL, Lebrão ML. Prevalence and associated factors of sarcopenia, dynapenia, and sarcodynepenia in community-dwelling elderly in São Paulo – SABC Study. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2019;21(Suppl. 2):e180009. DOI:10.1590/1980-549720180009.supl.2
21. Сафонова Ю.А. Саркопения как фактор риска падений и переломов. *Клиницист*. 2019;13(3-4):22-8 [Safonova YuA. Sarcopenia risk factor for falls and fractures. *The Clinician*. 2019;13(3-4):22-28 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-22-28
22. Ethgen O, Beaudart C, Buckinx F, et al. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(3):229-34. DOI:10.1007/s00223-016-0220-9
23. Yang M, Hu X, Wang H, et al. Sarcopenia predicts readmission and mortality in elderly patients in acute care wards: a prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;8(2):251-8. DOI:10.1002/jcsm.12163
24. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169 (Erratum in: *Age Ageing*. 2019;48(4):601).
25. Livshits G, Kalinkovich A. Inflammation as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. *Ageing Res Rev*. 2019;56:100980. DOI:10.1016/j.arr.2019.100980
26. Perkisas S, Baudry S, Bauer J, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements. *Eur Geriatr Med*. 2018;9:739-57. DOI:10.1007/s41999-018-0104-9
27. Leveille SG, Bean J, Bandeen-Roche K, et al. Musculoskeletal pain and risk for falls in older disabled women living in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(4):671-8. DOI:10.1046/j.1532-5415.2002.50161.x
28. Lo-Ciganic WH, Floden L, Lee JK, et al. Analgesic use and risk of recurrent falls in participants with or at risk of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(9):1390-8. DOI:10.1016/j.joca.2017.03.017
29. Al-Aama T. Falls in the elderly: spectrum and prevention. *Can Fam Physician*. 2011;57(7):771-6 (Erratum in: *Can Fam Physician*. 2014;60(3):225).
30. Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головокращения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):33-8 [Putilina MV, Baranova OA. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program "GLOBUS", (determination of the prevalence of dizziness and assessment of therapy regimens at the outpatient level). *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(5):33-8 (in Russian)].
31. Li Y, Liu M, Sun X, et al. Independent and synergistic effects of pain, insomnia, and depression on falls among older adults: a longitudinal study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):491. DOI:10.1186/s12877-020-01887-z
32. Путилина М.В., Солдатов М.А. Церебральные инсульты в старческом возрасте. Особенности клинической картины, течение, лечение. *Врач*. 2006;5:29-34 [Putilina MV, Soldatov M. Cerebral strokes in old age. Features of the clinical picture, course, treatment. *Doctor*. 2006;5:29-34 (in Russian)].
33. Ali A, Arif AW, Bhan C, et al. Managing Chronic Pain in the Elderly: An Overview of the Recent Therapeutic Advancements. *Cureus*. 2018;10(9):e3293. DOI:10.7759/cureus.3293
34. Ngamkham S, Vincent C, Finnegan L, et al. The McGill Pain Questionnaire as a multidimensional measure in people with cancer: an integrative review. *Pain Manag Nurs*. 2012;13(1):27-51. DOI:10.1016/j.pmn.2010.12.003
35. Lints-Martindale AC, Hadjistavropoulos T, Lix LM, Thorpe L. A comparative investigation of observational pain assessment tools for older adults with dementia. *Clin J Pain*. 2012;28(3):226-37. DOI:10.1097/AJP.0b013e3182290d90
36. Nishimura T, Imai A, Fujimoto M, et al. Adverse effects of the coexistence of locomotive syndrome and sarcopenia on the walking ability and performance of activities of daily living in Japanese elderly females: a cross-sectional study. *J Phys Ther Sci*. 2020;32(3):227-32. DOI:10.1589/jpts.32.227
37. Клинические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией. «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». 2018. Режим доступа: http://uzrf.ru/userfiles/file/rokgvv/GeriatricCenter/01-1-astenia_recomend.pdf. Ссылка активна на: 12.05.2021 [Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu patsientov so starchyeskoj asteniei. "Rossiiskaja assotsiatsiya gerontologov i geriatrov". 2018. Available at: http://uzrf.ru/userfiles/file/rokgvv/GeriatricCenter/01-1-astenia_recomend.pdf. Accessed: 12.05.2021 (in Russian)].
38. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54:247-65 [Nasonov E, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2016;54:247-65 (in Russian)].
39. Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2019;4:7-14 [Putilina MV, Teplova NV. Medicinal safety as a priority area of domestic medicine. *General Medicine*. 2019;4:7-14 (in Russian)]. DOI:10.24411/2071-5315-2019-12152
40. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66 [Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
41. Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии мозга. *Врач*. 2008;8:27-32 [Putilina MV. Neuroprotective therapy for chronic Evaluation of topical therapy of patients with osteoarthritis of small joints of the hands with Voltaren® Emulgel® 2% (diclofenac diethylamine 2%) cerebral ischemia. *Doctor*. 2008;8:27-32 (in Russian)].
42. Wanigatunga AA, Di J, Zipunnikov V, et al. Association of Total Daily Physical Activity and Fragmented Physical Activity With Mortality in Older Adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1912352. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.12352
43. Путилина М.В. Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. *ПМЖ*. 2009;17(4):261-6 [Putilina MV. Features of combined neuroprotective therapy for acute disorders of cerebral circulation. *RMZh*. 2009;17(4):261-6 (in Russian)].

44. Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults – The PROVIDE study. *Clin Nutr*. 2018;37(2):551-7. DOI:10.1016/j.clnu.2017.01.005
45. Nawai A, Leveille SG, Shmerling RH, et al. Pain severity and pharmacologic pain management among community-living older adults: the MOBILIZE Boston study. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(6):1139-47. DOI:10.1007/s40520-016-0700-9
46. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-89. DOI:10.1016/j.joca.2019.06.011
47. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117-24 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-1-117-124
48. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., и др. Дифференциальный хемотрекционный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. *Современная ревматология*. 2018;12(2):36-43 [Gromova OA, Torshin IYu, Leela AM, et al. Differential chemoreactom analysis of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic combinations. *Modern Rheumatology*. 2018;12(2):36-43 (in Russian)].
49. Ma H, Li X, Sun D, et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank. *BMJ*. 2019;365:l1628. DOI:10.1136/bmj.l1628
50. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:593-603. DOI:10.1007/s10654-012-9714-6
51. Honvo G, Bruyère O, Geerinck A, et al. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085-99. DOI:10.1007/s12325-019-00921-w
52. Railhac JJ, Zaim M, Saurel AS, et al. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin Rheumatol*. 2012;31(9):1347-57. DOI:10.1007/s10067-012-2022-4 (Erratum in: *Clin Rheumatol*. 2014;33(10):1527).
53. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci*. 2007;96(12):3168-80. DOI:10.1002/jps.20997
54. Духанин А.С. Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в лечении остеоартрита: от молекулы к клиническому эффекту (взгляд фармаколога). *Современная ревматология*. 2018;12(2):79-87 [Dukhanin AS. Symptom-modifying slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis: from molecule to clinical effect (a pharmacologist's view). *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):79-87 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-2-79-87
55. Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и коморбидностью. *Фарматека*. 2017;7:46-51 [Sharapova EP, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of the drug Chondrogard in patients with osteoarthritis of the knee joints and comorbidity. *Farmateka*. 2017;7:46-51 (in Russian)].
56. Удовика М.И. Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов. *РМЖ*. 2017;7:446-50 [Udovika MI. Comparative efficacy of injectable and oral symptomatic slow-acting drugs in the treatment of primary and post-traumatic osteoarthritis of the knee joints. *RMZh*. 2017;7:446-450 (in Russian)].
57. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. Фармакоэкономика. *Современная Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):399-410 [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of treatment of osteoarthritis with Chondrogard. *Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):399-410 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2021



OMNIDOCTOR.RU

Современные подходы к вакцинации больных с ревматическими заболеваниями

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

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

Аннотация

За последнее время в ревматологии существенно увеличилась значимость коморбидных инфекций, оказывающих существенное влияние на морбидность и летальность, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). В связи с этим все большее значение в профилактике инфекций у этих больных уделяется вакцинации. В настоящем обзоре представлен обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных с ИВРЗ, подготовленный экспертами Европейской антиревматической лиги. Отмечается низкий (субоптимальный) охват вакцинацией указанных пациентов отчасти по причине низкой частоты направления со стороны врачей. Подчеркивается роль ревматологического консилиума в решении проблем, связанных с иммунизацией больных с ИВРЗ, а также важность совместного принятия решений с учетом потребностей и предпочтения пациентов. Рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против гриппа, пневмококковой инфекции, гепатита В, герпеса и папилломы человека у ревматологических больных.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, инфекции, грипп, пневмония, вирус папилломы человека, вакцинация, рекомендации

Для цитирования: Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В. Современные подходы к вакцинации больных с ревматическими заболеваниями. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 622–627. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200794

REVIEW

Modern approaches to immunization of patients of rheumatologic profile

Boris S. Belov✉, Galina M. Tarasova, Natalia V. Muravyeva

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Recently, the importance of comorbid infections in rheumatology has increased significantly, which have a significant impact on morbidity and mortality, especially in immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD). In this regard, vaccination is becoming increasingly important in the prevention of infections in these patients. This review presents an updated version of the recommendations for vaccination of adult patients with IIRD, prepared by experts of the European Union League against Rheumatism (EULAR). There is a low (suboptimal) vaccination coverage of these patients, partly due to the low frequency of referral by doctors. The role of the rheumatology team in solving the problems associated with immunization of patients with IIRD is emphasized, as well as the importance of joint decision-making taking into account the needs and preferences of patients. The issues concerning the use of vaccines against influenza, pneumococcal infection, hepatitis B, herpes and human papilloma in rheumatologic patients are considered.

Keywords: immuno-inflammatory rheumatic diseases, infections, influenza, pneumonia, human papilloma virus, vaccination, guidelines

For citation: Belov BS, Tarasova GM, Muravyeva NV. Modern approaches to immunization of patients of rheumatologic profile. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 622–627. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200794

В современном мире проблема инфекционных заболеваний сохраняет свою значимость как в общемедицинском, так и социальном аспектах. Это обусловлено динамикой естественных и антропогенно детерминированных природных процессов, изменяющейся нозологической структурой инфекционных болезней, интенсификацией международных связей и туристических потоков и т.д. Инфекция по-прежнему остается одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем развития экономики.

Проблема инфекционных осложнений в ревматологии в последние годы приобретает все большую актуальность. Наряду с нарушениями иммунитета, обусловленными фоновой ревматической патологией, в этом значимую роль играет иммуносупрессивная терапия, особенно у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). В связи с изложенным все большее значение в профилактике инфекций при ИВРЗ приобретает вакцинация.

Иммунизация является одним из наиболее важных достижений медицины XX в. В то же время, несмотря на имеющиеся рекомендации международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему рассматривают ИВРЗ как противопоказание для вакцинации, в первую очередь из-за боязни обострения фоновой патологии. Не следует сбрасывать со счетов и общественное антипрививочное движение, особенно в развитых странах.

В 2019 г. увидел свет обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных с ИВРЗ, который подготовлен экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) [1]. В этом документе сформулировано 6 основополагающих принципов (табл. 1) и 9 рекомендаций (табл. 2) по различным вопросам вакцинации при ИВРЗ. По мнению авторов, охват вакцинацией указанных пациентов является недостаточным («субоптимальным») отчасти по

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Белов Борис Сергеевич** – зав. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии. Тел.: +7(495)109-29-10; e-mail: belovbor@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7091-2054

Тарасова Галина Михайловна – ст. науч. сотр. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии. ORCID: 0000-0001-9933-5350

Муравьева Наталья Валерьевна – науч. сотр. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии. ORCID: 0000-0003-4327-6720

✉ **Boris S. Belov.** E-mail: belovbor@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7091-2054

Galina M. Tarasova. ORCID: 0000-0001-9933-5350

Natalia V. Muravyeva. ORCID: 0000-0003-4327-6720

причине низкой частоты направления со стороны врачей. Так, в исследовании, выполненном в канадской провинции Квебек, частота охвата вакцинацией против гриппа среди больных ревматоидным артритом (РА) составила 48,5%, системными ИВРЗ – 42%, спондилоартропатиями – 31,9%; против пневмококковой инфекции – 42, 37,8 и 29,7%; против опоясывающего герпеса (*Herpes zoster* – HZ) – 5,6, 28,6 и 255 соответственно. Врачебная рекомендация являлась наиболее мощным независимым фактором, влияющим на охват вакцинацией против указанных инфекций (относительный риск 8,56, 314 (!) и 12,8 соответственно, $p < 0,001$ во всех случаях) [2].

К сожалению, определенный врачебный негативизм в отношении вакцинации больных с ИВРЗ – явление по-прежнему достаточно распространенное. С целью его преодоления, а также повышения охвата больных вакцинацией эксперты EULAR рекомендуют решать все вопросы, связанные с иммунизацией, в рамках ревматологического консилиума (*rheumatology team*), состоящего из специалистов, обладающих обширными знаниями и опытом, охватывающим все аспекты ИВРЗ, включая соответствующие методы лечения, применимые к данному больному. Функции консилиума также включают контроль ведения больных с ИВРЗ, поддержание связи с врачами первичного звена и (при необходимости) координацию междисциплинарных вопросов. При этом оценка вакцинального статуса должна быть включена в стандарты курации больных с ИВРЗ.

Несомненно, важным представляется принцип совместного решения вопросов относительно вакцинации, учитывая проблемы, потребности и предпочтения пациентов. Чтобы больные убедились в том, что вакцинация необходима, они должны получить полную, проверенную, однозначную, информацию от ревматологического консилиума о риске инфекций, показаниях к вакцинации, о соотношении риск/польза конкретной вакцины, а также рекомендации по соблюдению соответствующего графика вакцинации. Считается, что, принимая решение, больной двигается по направлению от информированности к осознанию необходимости иммунизации («...мудрый больной – союзник врача»). Как показали результаты опроса большой группы больных РА, осуществлению программы вакцинации также способствует тесная связь между ревматологическим консилиумом и врачами первичного звена [3].

Принцип предпочтительного проведения вакцинации в неактивную фазу фонового ИВРЗ представляется весьма diskutabelным. С одной стороны, существуют теоретические риски обострения болезни после иммунизации у нестабильных больных с ИВРЗ. С другой – имеются данные о достаточной безопасности и иммуногенности вакцинации у пациентов с активным заболеванием. В исследовании A. Ribeiro и соавт. [4], включавшем 340 больных РА, не выявлено взаимосвязи активности болезни с иммунным ответом на моновалентную вакцину против гриппа H1N1. Работы, выполняемые в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», также свидетельствуют о безопасности вакцинации у больных в активной стадии ИВРЗ. В частности, преобладание больных РА со средней и высокой степенью активности (84,7%) на исходном этапе одного из исследований, а также значимая положительная динамика индекса DAS28 на протяжении годовичного периода наблюдения позволяют вести речь о безопасности вакцинации 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ-23), выполненной не только в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), но и на фоне активного воспалительного процесса [5]. В другом исследовании показано, что иммуногенность ППВ-23 не зависела от степени активности

системной красной волчанки (СКВ). Развития значимых неблагоприятных реакций при вакцинации больных с высокой и средней активностью СКВ не отмечено. Данный факт снимает какие-либо ограничения в вакцинации при необходимости таковой у пациентов с высокой активностью болезни, например перед началом планируемой терапии анти-В-клеточными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [6]. Следует отметить, что эксперты EULAR также не исключают возможность вакцинации у больных с активной стадией болезни, но при этом решение должно приниматься с учетом особенностей каждого конкретного случая.

В настоящее время проблема влияния различных лекарственных средств, в первую очередь базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП, на результаты применения разных вакцин активно разрабатывается, обсуждается в печати и на международных форумах по ревматологии. В идеале было бы желательно вакцинировать больных с ИВРЗ до начала терапии БПВП и ГИБП. Однако в реальной клинической практике это условие в абсолютном большинстве случаев не соблюдается по ряду причин (трудности подбора терапии на начальном этапе, плохая переносимость препаратов, упомянутое негативное отношение врачей к вакцинации и др.). Более того, выполнение указанного условия ни в коей мере не должно препятствовать раннему назначению иммуносупрессивной терапии в клинически тяжелых случаях. Многочисленные публикации свидетельствуют о вариабельном влиянии БПВП и ГИБП на поствакцинальный ответ, однако у большинства больных удается добиться удовлетворительного результата. Вакцинация должна быть назначена до начала лечения анти-В-клеточными препаратами, так как последние обладают выраженным ингибирующим влиянием на концентрацию постиммунизационных антител. Если такая терапия уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 6 мес после очередного введения анти-В-клеточного препарата, но не менее чем за 4 нед до следующей инфузии. При невозможности соблюдения этих условий назначение вакцинации не возбраняется на фоне анти-В-клеточной терапии, однако в данном случае следует принимать во внимание возможный субоптимальный (недостаточный) уровень постиммунизационного ответа.

По данным крупных когортных исследований, пациенты с ИВРЗ болеют гриппом значительно чаще по сравнению с популяцией. Результаты исследования, выполненного в США, свидетельствуют о 10–40% приросте частоты гриппа среди больных РА над популяционными данными. Параллельно отмечено увеличение встречаемости ассоциированных с гриппом осложнений (пневмония, инсульт, инфаркт миокарда) в 2,75 раза [7]. Голландские авторы констатировали двукратное нарастание заболеваемости гриппом среди больных РА при сопоставлении со средними показателями по стране. При этом вероятность развития гриппа среди больных РА, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α), повышалась в 2,4 раза [8]. В итальянской когорте пациентов с воспалительными заболеваниями суставов (РА, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит – АС, спондилоартропатия), по поводу которых проводилось лечение ГИБП, заболеваемость гриппом превышала популяционную в 1,75 раза [9].

В настоящее время накоплен большой опыт применения вакцин против гриппа у больных с различными ИВРЗ, в том числе получающих терапию БПВП и ГИБП. Так, иммунизация 3-валентной вакциной против сезонного гриппа у больных с ИВРЗ привела к снижению частоты

данной инфекции и ее бактериальных осложнений, госпитализации и летальных исходов [10, 11]. Показана достаточная иммуногенность данной вакцины у больных с ИВРЗ при лечении противовоспалительными препаратами всех классов, исключая ритуксимаб [12]. Анализ крупнейшей базы данных Министерства здравоохранения Великобритании (Clinical Practice Research Datalink) не выявил взаимосвязи между иммунизацией инактивированной гриппозной вакциной и обращаемостью к врачам первичного звена по поводу обострения РА, появления лихорадочного синдрома или развития васкулита. По мнению авторов, эти данные служат убедительным подтверждением безопасности вакцинации против гриппа у больных с ИВРЗ [13].

В исследовании, выполненном в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», включавшем 126 испытуемых лиц (РА – 52, АС – 34, контроль – 40), продемонстрирована полная клиническая эффективность 3-валентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа и положительная иммунная реакция на нее. Доля «ответчиков» на вакцину среди больных составила 70%, в контроле – 75%. Проводимая терапия иФНО- α и метотрексатом (МТ) не оказывала значимого влияния на поствакцинальный ответ. У большинства (77,4%) обследованных отмечено бессимптомное течение поствакцинального периода. Локальные реакции и общие реакции слабой степени выраженности наблюдали в 15 и 7,6% соответственно. Это типичные поствакцинальные реакции, которые претерпели обратное развитие в течение суток без дополнительных корригирующих мероприятий. За весь период наблюдения обострения РА или АС либо развития новых клинически значимых аутоиммунных феноменов не отмечали ни в одном случае [14].

Пневмонии занимают лидирующее положение в структуре инфекционных осложнений у больных с ИВРЗ (22–67%). По данным американских авторов, РА и СКВ идентифицированы как состояния риска пневмонии, а также иных инвазивных пневмококковых инфекций [15]. Летальность от пневмонии при ИВРЗ в целом составляет 11–22%, СКВ – 23–27%, РА – 8–22%, системной склеродермии – 12% [16–19].

По данным S. Coulson и соавт. [20], у больных РА, получавших МТ и не вакцинированных от пневмококковой инфекции, риск развития пневмонии в 9,7 раза превышал таковой у вакцинированных. Во многих исследованиях показаны достаточная иммуногенность и безопасность вакцинации от пневмококка у больных РА, СКВ и другими ИВРЗ [21–23]. В нашей работе, включавшей 34 больных СКВ, через 1 год после назначения ППВ-23 значимое нарастание концентрации пневмококковых антител (более чем в 2 раза) сохранялось у 22 (64,7%) пациентов. Среди 11 больных, получавших терапию анти-В-клеточными препаратами, доля «ответчиков» на вакцину ниже, чем у других пациентов (36,4 и 78,3% соответственно, $p=0,04$) [24].

Как указывается в рекомендациях Американского комитета по практике иммунизации [25] и Федеральных клинических рекомендациях РФ [26], вакцинация взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, должна быть начата с 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-13), после которой не менее чем через 8 нед может быть введена ППВ-23, вторая доза ППВ-23 – через 5 лет. В то же время целесообразность такого подхода не подтверждена в клинических исследованиях и нуждается в дальнейшем изучении. В первую очередь необходимо уточнить вопрос об иммуногенности пневмококковых конъюгированных вакцин у больных с ИВРЗ на фоне проводимой терапии. Имеющиеся данные литературы позволяют констатировать следующее.

Назначение 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-7) у больных РА не приводит

к сохранению необходимого поствакцинального ответа через 1,5 года после иммунизации [27].

МТ – препарат выбора для больных РА, значимо снижает уровень гуморального ответа на ПКВ-7 и ПКВ-13 у этих пациентов [28].

Ингибиторы ФНО- α – препараты выбора из группы ГИБП для больных РА и АС, подавляют индукцию Т-зависимого иммунного ответа, что ведет к блокаде профилактического эффекта всех конъюгированных вакцин, в том числе ПКВ-7 и ПКВ-13. Т-независимый гуморальный ответ (в том числе на ППВ-23) блокируется значительно в меньшей степени [29].

Применение ПКВ-13 и ППВ-23 у больных СКВ является безопасным, однако оно не ведет к повышению иммуногенности по сравнению с таковой после назначения ППВ-23 в отдельности [30].

Наряду с указанным остается нерешенным вопрос о длительности поддержания протективного эффекта пневмококковых вакцин и, следовательно, сроков ревакцинации у больных с ИВРЗ. По данным израильских исследователей, ревакцинация ППВ-23, возможно, требуется не всем ревматологическим пациентам, так как в отдельных случаях ответ на вакцину сохранялся более 10 лет [31]. В ходе выполненного в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» 5-летнего проспективного наблюдения отмечена достаточная и длительная иммуногенность ППВ-23 у больных РА. Значимое повышение поствакцинального ответа сохранялось на протяжении указанного периода у 78% больных. Клиническая эффективность вакцинации (94,4%) расценена как высокая. Обострений РА, ассоциированных с вакцинацией, а также новых аутоиммунных феноменов не выявлено [32].

По мнению экспертов EULAR, вакцинацию против пневмококковой инфекции следует настоятельно рекомендовать для большинства больных с ИВРЗ. В то же время, как подчеркивают авторы, «...нет оснований рекомендовать конкретную политику в отношении определенной пневмококковой вакцины на основе имеющихся данных об эффективности, иммуногенности и безопасности. Определенную роль в принятии решения о выборе вакцины может играть ее стоимость» [1].

Вакцинация против вирусного гепатита В (ВГВ) рекомендуется только серонегативным по ВГВ больным с ИВРЗ из групп риска (путешествие или проживание в эндемичных регионах, медицинский персонал, инфицированные домочадцы или сексуальные партнеры, наркомания с зависимостью от внутривенного введения наркотиков, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с ВГВ-инфекцией (инфицированные иглы, укушенные раны и т.д.) назначают бустерную вакцинацию или пассивную иммунизацию.

В целом мировой клинический опыт, накопленный в течение последних 5 лет, позволяет констатировать достаточную эффективность и безопасность инактивированных вакцин у больных с различными ИВРЗ, в том числе получающих активную иммуносупрессивную терапию за исключением анти-В-клеточных препаратов.

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос назначения живых аттенуированных вакцин больным с ИВРЗ. Поскольку указанные вакцины содержат живые микроорганизмы, теоретически существует вероятность развития инфекции у иммунокомпрометированных пациентов. По данным большинства международных и национальных рекомендаций, такие вакцины следует назначать за 4 нед до начала иммуносупрессивной терапии или у больных с низкой степенью иммуносупрессии. В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней

(IDSA) низкую степень иммуносупрессии имеют пациенты, получающие следующие терапевтические схемы: глюкокортикоиды (ГК) в дозах <20 мг/сут или <2 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон в течение <2 нед, МТ $<0,4$ мг/кг в неделю, азатиоприн $<3,0$ мг/кг в сутки, 6-меркаптопурин $<1,5$ мг/кг в сутки [33]. С ревматологических позиций к этой же группе относят пациентов, не получающих таргетные БПВП (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб) и ГИБП.

В отношении вакцин против кори, паротита и краснухи (measles, mumps and rubella – MMR), а также HZ, вероятно, могут быть сделаны исключения. Так, учитывая имеющиеся данные, эксперты EULAR полагают, что бустерная вакцинация против кори (в отличие от первичной иммунизации) может быть рассмотрена у больных с ИВРЗ с низким уровнем иммуносупрессии при риске заражения данной инфекцией (например, при путешествиях). Кроме того, принимая во внимание результаты двух крупных исследований по эффективности и безопасности иммунизации более 450 тыс. больных с ИВРЗ (в том числе 633 случая терапии ГИБП – преимущественно иФНО- α) [34, 35], применение живой вакцины против HZ-инфекции может рассматриваться для этих пациентов.

Важно отметить, что в настоящее время создана рекомбинантная субъединичная вакцина против HZ-инфекции (Shingrix). В соответствии с данными выполненного американскими авторами систематического обзора, включавшего 41 исследование, назначение указанной вакцины показано всем больным псориазом/псориазическим артритом старше 50 лет и больным моложе 50 лет, получающим тофацитиниб, системные ГК или комбинированную (ГИБП+БПВП) терапию. Применение этой вакцины оптимально до начала активной системной терапии, но возможно и на фоне продолжающегося лечения БПВП и ГИБП. Для пациентов моложе 50 лет, получающих иную иммуносупрессивную терапию, иммунизация данной вакциной обсуждается в каждом конкретном случае с индивидуальной оценкой риска [36]. Необходимо заметить, что данная вакцина лицензирована Европейским медицинским агентством в марте 2018 г. и после проведения клинических исследований, вероятно, заменит живую вакцину у больных с другими ИВРЗ.

Таблица 1. Основопологающие принципы вакцинации взрослых больных с ИВРЗ [1]

Table 1. Basic principles for vaccination in adult patients with IIRZ [1]

1. Вакцинальный статус и показания к дальнейшей вакцинации больных с ИВРЗ следует оценивать ежегодно консилиумом ревматологов (rheumatology team)
2. Индивидуальная программа вакцинации должна быть разъяснена больному консилиумом ревматологов, обеспечивая основу для совместного принятия решений, и реализовываться коллегиально врачом первичного звена, консилиумом ревматологов и пациентом
3. Вакцинацию больных с ИВРЗ следует назначать преимущественно в период неактивной фазы болезни
4. Вакцины следует назначать преимущественно до планируемой иммуносупрессии, в частности анти-В-клеточной терапии
5. Инактивированные вакцины могут быть назначены на фоне терапии ГК и БПВП/ГИБП
6. Живые аттенуированные вакцины больным с ИВРЗ назначаются с осторожностью

Таблица 2. Рекомендации по вакцинации взрослых больных с ИВРЗ [1]

Table 2. Recommendations for vaccination in adult patients with IIRZ [1]

1. Вакцинацию против гриппа следует настоятельно рекомендовать большинству больных с ИВРЗ
2. Вакцинацию против пневмококковой инфекции следует настоятельно рекомендовать большинству больных с ИВРЗ
3. Больные с ИВРЗ должны получать вакцинацию против столбняка в соответствии с рекомендациями для общей популяции. Пассивную иммунизацию следует рассматривать для больных, получающих анти-В-клеточную терапию
4. Вакцинацию против гепатитов А и В следует назначать больным с ИВРЗ из группы риска (путешествие или проживание в эндемичных регионах, медицинский персонал, инфицированные домохозяева, внутривенная наркомания, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с инфекцией, обусловленной ВГВ (инфицированные иглы, укушенные раны и т.д.), показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация
5. Вакцинация против HZ может быть рассмотрена для больных с ИВРЗ из групп высокого риска (ДМ/ПМ и СКВ) в любом возрасте
6. Назначения вакцинации против желтой лихорадки больным с ИВРЗ следует избегать в большинстве случаев
7. Больные с ИВРЗ, в частности пациенты с СКВ, должны получать вакцинацию против ВПЧ в соответствии с рекомендациями для общей популяции
8. Иммунокомпетентные члены семей больных с ИВРЗ должны получать вакцинацию в соответствии с национальными рекомендациями, исключая пероральные вакцины против полиомиелита
9. Следует избегать назначения живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 мес жизни детям, рожденным от матерей, пролеченных ГИБП в течение 2-й половины беременности

Примечание. ДМ/ПМ – дерматомиозит/полимиозит.

Больным с ИВРЗ вакцинация против желтой лихорадки в целом не показана из-за возможности индукции активной инфекции. Однако в ситуациях риска (необходимость поездки в эндемичный регион или проживание в нем) этим пациентам перед вакцинацией необходимо прервать терапию иммуносупрессивными средствами на определенный срок с учетом фармакокинетики препарата. В зависимости от схемы терапии у больных с ИВРЗ между отменой препарата и вакцинацией против желтой лихорадки рекомендуется соблюдать следующие минимальные интервалы:

- 1) гидроксихлорохин, сульфасалазин, ацитретин, МТ ≤ 20 мг/нед, лефлуномид 20 мг/день (поскольку риск иммунизации больных, получающих лефлуномид, не изучен, перед вакцинацией рекомендуется проведение процедуры «отмывки»: холестирамин 8 г 3 раза в день или активированный уголь 50 г 4 раза в день в течение 11 дней) – без интервала;
- 2) преднизолон >20 мг/сут или пульс-терапия метилпреднизолоном или МТ >20 мг/нед – 1 мес;
- 3) тофацитиниб – 2 мес;
- 4) азатиоприн, микофенолата мофетил или микофенолат натрия, циклоспорин, такролимус, циклофосфамид – 3 мес;

5) антицитокиновые препараты и ингибитор костимуляции – 4–5 периодов полувыведения;

6) анти-В-клеточные препараты – 6–12 мес [37].

По данным бразильских исследователей, у пациенток с СКВ распространенность инфекций, вызываемых вирусом папилломы человека (ВПЧ), практически в 3 раза превышала таковую в контрольной группе (20,2 и 7,3% соответственно, $p=0,0001$). Отмечены значимые взаимосвязи показателей инфицированности с терапией иммуносупрессивными препаратами [38]. В рамках исследования «случай–контроль» показана достаточная иммуногенность и безопасность квадριвалентной ВПЧ-вакцины у больных СКВ. За период наблюдения частота обострений в вакцинированной и невакцинированной группах пациенток не различалась ($p=0,81$) [39].

В рекомендациях EULAR подчеркивается, что у иммунокомпетентных родственников, проживающих с больными с ИБРЗ, может быть выполнена иммунизация инактивированными и живыми вакцинами в соответствии с национальными рекомендациями (исключая пероральную вакцину против полиомиелита). Пациентам с высокой степенью иммуносупрессии не следует контактировать с новорожденными, вакцинированными против ротавирусной инфекции, как минимум в течение 4 мес. Эти же больные должны избегать контактов с лицами, у которых имеются поражения кожи, развившиеся после HZ-вакцинации.

Принципиально новой и достаточно важной с практической точки зрения является рекомендация EULAR относительно вакцинации новорожденных, матери которых

получали иммуносупрессивную терапию во время беременности. Известно, что иФНО- α , исключая цертолизумаб пэгол, могут проникать через плацентарный барьер и циркулировать в крови новорожденных вплоть до 6 мес [40–42]. Поэтому у детей, рожденных от матерей, которые получали иФНО- α во 2-й половине беременности, следует избегать назначения живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 мес жизни [43–45]. Если женщина получала указанные препараты в срок до 22 нед беременности, вакцинацию новорожденных осуществляют по стандартным протоколам, включая применение живых вакцин [46].

Таким образом, на сегодняшний день вакцинация представляет собой мощнейший метод предупреждения инфекционных заболеваний, которые являются крайне важной проблемой для пациентов с ИБРЗ. По сути, вакцинация – это надежный «союзник» ревматолога в курации таких больных. Она необходима даже для пациентов, у которых ожидается субоптимальный ответ. Экспертами EULAR подчеркивается, что в эпоху персонифицированной медицины требуются дальнейшие исследования, имеющие целью оптимизировать оценку индивидуального риска инфекции у больных с ИБРЗ. Результаты этих исследований в ближайшем будущем дадут возможность проводить вакцинопрофилактику у каждого конкретного больного с ИБРЗ с максимальной пользой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АС – анкилозирующий спондилит
БПВП – базисные противовоспалительные препараты
ВГВ – вирусный гепатит В
ВПЧ – вирус папилломы человека
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГК – глюкокортикоиды
ИБРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
иФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли α

МТ – метотрексат
ПКВ-7 – 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
ПКВ-13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
ППВ-23 – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина
РА – ревматоидный артрит
СКВ – системная красная волчанка
EULAR – Европейская антиревматическая лига
HZ (Herpes zoster) – опоясывающий герпес

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39–52. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215882
2. Qendro T, de la Torre ML, Panopalis P, et al. Suboptimal Immunization Coverage among Canadian Rheumatology Patients in Routine Clinical Care. *J Rheumatol*. 2020;47(5):770–7. DOI:10.3899/jrheum.181376
3. Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, et al. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:322. DOI:10.1186/s12891-016-1187-4
4. Ribeiro AC, Guedes LK, Moraes JC, et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2144–7. DOI:10.1136/ard.2011.152983
5. Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.И., и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):674–80 [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a two-year follow-up study. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):674–80 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-674-680
6. Тарасова Г.М., Белов Б.С., Буханова Д.В., и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):433–8 [Tarasova GM, Belov BS, Bukhanova DV, et al. Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):433–8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-433-438
7. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:158. DOI:10.1186/1471-2474-13-158
8. Dirven L, Huizinga TW, Allaart CF. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(5):359–65. DOI:10.3109/03009742.2012.670729
9. Bello SL, Serafino L, Bonali C, et al. Incidence of influenza-like illness into a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents. *Reumatismo*. 2012;64(5):299–306. DOI:10.4081/reumatismo.2012.299
10. Chang CC, Chang YS, Chen WS, et al. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2016;6:37817. DOI:10.1038/srep37817
11. Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(6):445–50. DOI:10.3109/03009742.2013.788733
12. Van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):75–81. DOI:10.1002/art.25033

13. Nakafero G, Grainge MJ, Myles PR, et al. Association between inactivated influenza vaccine and primary care consultations for autoimmune rheumatic disease flares: a self-controlled case series study using data from the Clinical Practice Research Datalink. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1122-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215086
14. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, et al. Assessment of efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent split-virus influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6 Suppl. 2):A676. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-eular.3663
15. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024. DOI:10.1093/ofid/ofu024
16. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):481-94.
17. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:273-6.
18. Nossent J, Cices N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007;16:309-17
19. Narata R, Wangkaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38(3):528-36
20. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1289-91. DOI:10.1136/ard.2010.144451
21. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):818-22. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204427
22. Rezende RP, Ribeiro FM, Albuquerque EM, et al. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment. *Lupus*. 2016;25:1254-9. DOI:10.1177/0961203316636472
23. Winthrop KL, Bingham CO 3rd, Komocsar WJ, et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):102. DOI:10.1186/s13075-019-1883-1
24. Tarasova G, Belov B, Bukhanova D, et al. Use of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: the relationship of immunogenicity with therapy. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6 Suppl. 2):A785. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-eular.3646
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:816-9
26. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019;29(1):19-34 [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal Infections in Adults. *Russian Pulmonology*. 2019;29(1):19-34 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
27. Kapetanovic CM, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R1. DOI:10.1186/ar4127
28. Kapetanovic CM, Nagel J, Nordström I, et al. Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine*. 2017;35(6):903-8. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.12.068
29. Salinas GF, De Rycke L, Barendregt B, et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1037-43. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-201270
30. Grabar S, Groh M, Bahaud M, et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine*. 2017;35(37):4877-85. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.07.094
31. Elkayam O, Ablin J, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2007;6(5):312-4.
32. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results from 5-year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6 Suppl. 2):A336. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-eular.3173
33. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-18. DOI:10.1093/cid/cit816
34. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012;308:43-9. DOI:10.1001/jama.2012.7304
35. Yun H, Xie F, Baddley JW, et al. Longterm Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine among Patients with Autoimmune and Inflammatory Diseases. *J Rheumatol*. 2017;44(7):1083-7. DOI:10.3899/jrheum.160685
36. Baumrin E, Van Voorhees A, Garg A, et al. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):102-10.
37. Pileggi GS, Da Mota LMH, Kakehasi AM, et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):17. DOI:10.1186/s42358-019-0056-x
38. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*. 2010;19(13):1485-91. DOI:10.1177/0961203310372952
39. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):659-64. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-201393
40. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016;151:110-9. DOI:10.1053/j.gastro.2016.04.002
41. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228-33. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212196
42. Förger F, Zbinden A, Villiger PM. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: Low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients. *Joint Bone Spine*. 2016;83(3):341-3. DOI:10.1016/j.jbspin.2015.07.004
43. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:286-92. DOI:10.1016/j.cgh.2012.11.011
44. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1053-8. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04617.x
45. Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology*. 2010;49:2225-7. DOI:10.1093/rheumatology/keq185
46. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208840



Статья поступила в редакцию /
The article received: 17.01.2020

OMNIDOCOR.RU

Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена

М.С. Елисеев¹, Т.С. Паневин^{✉1}, О.В. Желябина¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Метформин является одним из старейших и вместе с тем актуальных и эффективных препаратов для лечения сахарного диабета типа 2. Вместе с тем механизм сахароснижающего эффекта до недавнего времени не был полностью ясен. Современные данные позволяют предполагать, что механизм действия метформина способствует развитию противовоспалительного эффекта, а также снижению уровня мочевой кислоты, и его прием может быть потенциально полезен для пациентов с гиперурикемией и подагрой.

Ключевые слова: метформин, подагра, сахарный диабет типа 2, гиперурикемия

Для цитирования: Елисеев М.С., Паневин Т.С., Желябина О.В., Насонов Е.Л. Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 628–634. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200795

REVIEW

Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism

Maksim S. Eliseev¹, Taras S. Panevin^{✉1}, Olga V. Zhelyabina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Metformin is one of the oldest and at the same time relevant and effective drugs for the treatment of type 2 diabetes. At the same time, the mechanism of the hypoglycemic effect was not completely clear until recently. Current data suggest that the mechanism of action of metformin contributes to the development of an anti-inflammatory effect, as well as a decrease in the level of uric acid, and its use can be potentially useful in patients with hyperuricemia and gout.

Keywords: metformin, gout, type 2 diabetes mellitus, hyperuricemia

For citation: Eliseev MS, Panevin TS, Zhelyabina OV, Nasonov EL. Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 628–634. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200795

Введение

Подагра и сахарный диабет (СД) – обменные заболевания, в основе патогенеза которых лежит избыток в организме органических молекул, в первом случае – мочевой кислоты (МК), во втором – глюкозы. Предполагается, что МК может принимать участие и в патогенезе СД типа 2 (СД 2). Потенциальные механизмы развития уратиндуцированного нарушения обмена глюкозы могут быть обусловлены уратной ингибцией пролиферации β-клеток островков поджелудочной железы через внеклеточную сигнальную регуляцию киназ и ингибирования аденозинмонофосфат-протеинкиназного (adenosine monophosphate-activated protein kinase – AMPK) пути, что способствует глюконеогенезу [1, 2]. В условиях гиперурикемии (ГУ) уратиндуци-

рованное снижение продукции клетками эндотелия оксида азота сопровождается редукцией инсулин-опосредованного поглощения глюкозы, при этом происходит высвобождение активных молекул кислорода, что приводит к повышению местного парциального давления кислорода, развитию воспалительной реакции, снижению чувствительности к инсулину [3, 4], а также гликированию белков и снижению транскрипции генов инсулина [5]. И наоборот, наличие нарушений углеводного обмена может способствовать ГУ: и гиперинсулинемия, и инсулинорезистентность снижают почечную экскрецию МК [6, 7].

Связь ГУ и подагры с СД 2 реализуется на популяционном уровне. Проспективное в среднем 10-летнее на-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Паневин Тарас Сергеевич** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(914)207-43-67; e-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X; SPIN-код: 7839-3145

Елисеев Максим Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: elicmax@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1191-5831; SPIN-код: 2524-7320

Желябина Ольга Владимировна – мл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: olga-sheliabina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5394-7869; SPIN-код: 8038-6195

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

✉ **Taras S. Panevin.** E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Maksim S. Eliseev. ORCID: 0000-0003-1191-5831

Olga V. Zhelyabina. ORCID: 0000-0002-5394-7869

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

блюдение за 4536 лицами, исходно не страдающими СД, показало, что отношение рисков его развития, скорректированное по ряду ключевых факторов, включая индекс массы тела, артериальное давление и другие, в верхнем квартиле (МК сыворотки $>6,2$ мг/дл) составило 1,68 (95% доверительный интервал – ДИ 1,22–2,30) по отношению к нижнему квартилю (МК сыворотки $\leq 4,5$ мг/дл) [8]. В метаанализе, исследующем влияние уровня урикемии на риск развития СД 2, показано, что увеличение уровня МК в сыворотке на 1 мг/дл приводило к возрастанию риска развития СД 2 в среднем на 17% [9]. Предполагается также, что высокий риск выявления СД 2 при подагре, а также подагры у пациентов с СД 2 имеют генетическую природу и отождествляются с наличием ряда общих генетических маркеров [10].

Лечение обоих заболеваний стратегически схоже: при подагре целью является достижение нормального уровня МК крови, при СД 2 – нормализации гликемии, а частое сочетание указанных обменных заболеваний требует учитывать влияние лекарственной терапии на сопутствующие заболевания. Так, например, аллопуринол и фебуксостат защищали крыс от вызванной фруктозой гиперинсулинемии и других проявлений метаболического синдрома [11, 12]. Важным представляется изучение плейотропных эффектов, обуславливающих возможность влияния сахароснижающих препаратов на уратный обмен и кристаллиндуцированное воспаление [13, 14]. Среди подобных веществ выделяется метформин (МФ), различные не связанные с непосредственным влиянием на уровень гликемии эффекты которого предопределяют все более и более широкие возможности применения препарата, в том числе у пациентов с подагрой.

МФ (диметилбигуанид) применяется для лечения СД 2 уже более 60 лет, а гипогликемические свойства *Galega officinalis* – растения, содержащего бигуаниды, известны с конца XVIII в. [15]. На сегодняшний день МФ рекомендован в качестве стартового сахароснижающего препарата при СД 2, в составе комбинированной сахароснижающей терапии при превышении индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина более чем на 1,0% [16]. МФ также используется с целью профилактики развития СД 2 у лиц с нарушениями углеводного обмена. Отмечено снижение заболеваемости СД 2 на 31% в сравнении с плацебо после 2,8 года наблюдения, которое сохранялось на уровне 18% через 10 и 15 лет [17]. По данным федерального регистра пациентов с СД на 2018 г. [18], среди пациентов, получающих 1 сахароснижающий препарат, 63,4% принимают МФ, а в составе 2- и 3-компонентной комбинированной терапии МФ назначается более чем в 98% случаев. По данным исследований в Великобритании, МФ назначен 83,6% пациентов с СД 2 в 2013 г. [19]. Препарат обладает сравнительно выраженным сахароснижающим эффектом, в среднем снижая уровень гемоглобина HbA_{1c} на 1,0–1,5% [20], однако выраженность гипогликемического эффекта варьирует у отдельных пациентов, что может быть обусловлено генетическими факторами [21].

Согласно результатам метаанализов, МФ не оказывает значимого влияния на динамику массы тела, уступая агонистам глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [22]. МФ снижает частоту возникновения макрососудистых заболеваний по крайней мере у лиц с ожирением [23]. Полученные данные свидетельствуют о том, что МФ снижает риск общей смертности на 16% [24]. В проспективном исследовании 5500 пациентов с СД 2 в Великобритании продемонстрировано достоверное положительное влияние терапии МФ на сердечно-сосудистые исходы, относительное

снижение риска общей смертности составило 36%, а от инфаркта миокарда – 39% [25]. Кроме того, отмечена более низкая онкологическая смертность у лиц, получавших МФ, по сравнению группой пациентов, получавших инсулин или производные сульфонилмочевины [26].

Основные побочные эффекты МФ включают желудочно-кишечный дискомфорт, тошноту и нарушение стула, развитие которых может быть предотвращено титрованием дозы. Крайне редко может развиваться дефицит витамина B_{12} , в связи с чем при постоянном приеме МФ рекомендован скрининг данного показателя не реже 1 раза в 3 года. Наиболее опасным осложнением является лактацидоз, обусловленный нарушением утилизации лактата, что является прямым следствием механизма действия МФ (торможение глюконеогенеза, в том числе из молочной кислоты, а также активация процессов гликолиза, в том числе анаэробного, конечным продуктом которого является лактат) [27]. Следует отметить, что данное осложнение развивается крайне редко и наиболее часто – у пациентов с состояниями, сопровождающимися гипоксией. Еще одним фактором риска лактацидоза является нарушение функции почек, в связи с чем препарат противопоказан при расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, а при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин необходимо уменьшение суточной дозы. Значительно увеличивает риск развития лактацидоза острое почечное повреждение, в том числе вследствие контрастиндуцированной нефропатии, что обуславливает необходимость временной отмены МФ за 48 ч до и после рентгенологических исследований с использованием контраста [28].

Механизм противоподагрического эффекта

МФ является препаратом со множеством положительных эффектов не только в отношении углеводного обмена, однако механизм действия длительное время оставался не до конца понятным. В настоящее время доминирующей концепцией является активация АМРК, что приводит к множеству эффектов, в том числе ингибированию мишени рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin – mTOR) [29]. Сахароснижающий эффект МФ связан с улучшением поглощения и метаболизма глюкозы периферическими тканями, а также ингибированием глюконеогенеза в печени. Кроме того, предполагается торможение всасывания глюкозы в кишечнике [30]. Отмечены плейотропные эффекты МФ, включая кардио- и нефропротективное действие, а также антипролиферативные, антифибротические и антиоксидантные эффекты [31]. В последние годы диметилбигуанид рассматривается как потенциально «антивозрастная» молекула [32].

Исследования показывают, что основной субклеточной мишенью МФ являются митохондрии, где препарат накапливается, достигая концентраций в 1000 раз более высоких в сравнении с внеклеточной средой [33]. На мембране митохондрий МФ обратимо ингибирует НАДН-убихинон-оксидоредуктазу («комплекс I» цепи переноса электронов). Ингибирование данного фермента приводит к снижению энергетического потенциала клетки, что проявляется снижением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и увеличением соотношения аденозинмонофосфата и АТФ. Избыток аденозинмонофосфата приводит к активации АМРК, которая реагирует на дефицит энергии. Эффекты АМРК направлены на восстановление физиологического энергетического баланса путем активации катаболических путей, что приводит к генерации АТФ, и одновременным ингибированием анаболических процессов, потребляющих АТФ. Нарушение данного соотношения объясняет

гипогликемический эффект МФ преимущественно за счет торможения активности глюкозо-6-фосфатазы – ключевого фермента глюконеогенеза [30].

Активация AMPK приводит к фосфорилированию молекул TSC2 и Raptor, что способствует снижению активности C1-фрагмента и образованию комплекса mTORC1. Таким образом, mTOR находится под ингибирующим влиянием AMPK. Данный путь участвует в регуляции энергетического гомеостаза с помощью модуляции клеточных процессов, таких как синтез белка и аутофагия, а также регулирует ангиогенез [34]. Сигнальный путь mTOR частично регулирует продукцию интерлейкина (ИЛ)-8 и ИЛ-1 β и, следовательно, может представлять интерес в качестве мишени для ингибирования хронического воспаления у пациентов с подагрой [35]. Наиболее мощным клинически одобренным препаратом, который ингибирует mTOR, является рапамицин, который используется в качестве иммунодепрессанта у пациентов с трансплантатом и в качестве покрытия для коронарных стентов. Кроме того, опубликован ряд сообщений об использовании рапамицина в качестве дополнительной терапии при ревматоидном артрите, системной красной волчанке (СКВ) и болезни Шегрена. Менее известным, слабым ингибитором mTOR, но более широко используемым, является МФ [36].

Также mTOR играет важную роль в активации и дифференцировке иммунных клеток через сигнальный путь преобразователя и активатора пути транскрипции (signal transducer and activator of transcription proteins) [37]. Показано, что МФ подавляет передачу сигналов mTOR с помощью AMPK-зависимых или независимых механизмов. МФ может регулировать и другие пути, имеющие отношение к аутоиммунитету, включая путь ядерного фактора κ B (NF- κ B) и митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК)/c-Jun NH2-терминальную киназу (JNK) [38]. Данные ингибирующие механизмы реализуются в первую очередь в иммунных клетках (нейтрофилах, М1-субпопуляции макрофагов и эффекторных Т-лимфоцитах), поскольку они наиболее активно используют гликолиз в качестве субстрата АТФ. Активация AMPK способствует окислению субстратов в митохондриях, ограничивая тем самым гликолитическую способность клеток [39].

Макрофаги являются наиболее широко представленными иммунными клетками в тканях, обеспечивая ответ 1-й линии против патогенов. После активации макрофаги поляризуются в двух фенотипах: провоспалительные М1 и М2, связанные с разрешением воспаления и репарацией. Макрофаги М1 продуцируют в основном провоспалительные цитокины (т.е. фактор некроза опухоли α – ФНО- α , ИЛ-1, 6, 12, 23 и моноцитарный хемоаттрактантный белок моноцитин-1), а макрофаги М2 – цитокины с противовоспалительными свойствами (ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста β) [36]. Пр продемонстрировано, что МФ дозозависимо ингибирует индуцированный липополисахаридом (ЛПС) синтез про-ИЛ-1 β , в то же время усиливая экспрессию ИЛ-10 в макрофагах, полученных из костного мозга мыши [40]. В данном случае влияние не зависит от активации AMPK и ассоциировано со снижением продукции активных форм кислорода как прямое следствие подавления митохондриального комплекса I, вызванного МФ. В макрофагах человека МФ способен подавлять индуцированную ЛПС экспрессию ФНО- α и моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) и активных форм кислорода через путь AMPK. Данный эффект связан со снижением активности NF- κ B и митоген-активируемой протеинкиназы [41]. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, получавших фенофибрат, добавление МФ в течение 12 нед способно снизить индуцируемую ЛПС продукцию ФНО- α и ИЛ-6 [42] моноцитами периферической крови. Аналогично у пациентов с нарушенной

глюкозой натошак, получавших симвастатин, добавление МФ приводило к снижению уровней индуцированных ЛПС ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и MCP-1 [43].

Другие важные иммунные клетки, играющие роль в подагрическом воспалении, – нейтрофилы. В большой группе больных СД 2 продемонстрировано, что терапия МФ в сравнении с препаратами сульфонилмочевины значимо снижает нейтрофил/лимфоцитарное соотношение через 8–16 мес [44]. Важной особенностью нейтрофилов является образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (Neutrophil extracellular traps – NET), которые представляют собой структуры ДНК, выделяющиеся при деконденсации и распространении хроматина во внеклеточном пространстве. Предполагается, что избыточный NET-оз участвует в патогенезе аутоиммунных заболеваний [45]. Назначение МФ больным СКВ сопровождалось снижением числа обострений и потребности в увеличении дозы глюкокортикоидов [46], что может быть также актуально для пациентов с подагрой с связи с тем, что некоторые из них с целью профилактики могут получать низкие дозы глюкокортикоидов [47]. NET-оз может быть индуцирован избыточным воздействием глюкозы, что подтверждается результатами исследований у пациентов с СД 2 [48], МФ ингибирует NET-оз у пациентов с СД 2, а также при наличии предиабета вне зависимости от уровня гликемии [49].

В голландском исследовании N. Vazirpanah и соавт. [36] среди 89 пациентов в межприступном периоде подагры и 89 человек контрольной группы изучено влияние МФ на mTOR. Отмечено, что иммунные клетки (моноциты, В- и Т-лимфоциты) *ex vivo* от пациентов с подагрой демонстрируют более высокую экспрессию генов пути mTOR под действием кристаллов моноурата натрия (МУН) *in vitro*. Моноциты являются наиболее известными экспрессорами mTOR. Показано, что кристаллы МУН инициируют клеточную гибель моноцитов, что сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов. В моноцитах пациентов контрольной группы также наблюдалось увеличение экспрессии mTOR под действием МУН. Кроме того, после инкубирования клеток периферической крови в течение 6 и 24 ч в среде, богатой МУН, наблюдалось увеличение доли Т-лимфоцитов и NK-клеток. При угнетении mTOR рапамицином или МФ отмечалось ингибирующее влияние на гибель моноцитов. Ингибирующий эффект МФ стабилен через 6 ч и достиг своего минимума после 12 ч стимуляции, что соответствует фармакокинетике препарата. В этих же моноцитах наблюдалось значимое ингибирование NF- κ B. При воздействии на моноциты МУН и рапамицином (56% живых клеток) или МФ (59% живых клеток) доля живых клеток достоверно больше, чем в среде только с МУН (живые клетки 35%) через 7 ч ($p < 0,0001$). В присутствии МФ наблюдалось снижение уровней ИЛ-1 β , 6, 8, 10, 18, ФНО- α , MCP-1, MIP-1 и IP-10.

Последующий ретроспективный анализ 23 пациентов с подагрой, принимавших МФ, по сравнению с 19 пациентами с подагрой и диабетом, не принимавшими МФ, показал, что использование комбинации аллопуринол + МФ достоверно ассоциировалось с более низкой частотой приступов подагры в сравнении с группой, получающей только аллопуринол ($p = 0,010$). Средняя частота возникновения приступов составила 2,04 в год (95% ДИ от 1,29 до 2,38) в группе аллопуринол + МФ и 4,00 в год (95% ДИ от 2,57 до 5,43) в группе сравнения. В данное исследование включены только пациенты с кристалл-верифицированной подагрой, что соответствует «золотому стандарту» диагностики, а исследования *in vitro* косвенно подтверждаются результатами *in vivo*. Недостатком исследования является небольшая когорта,

использованная для ретроспективного анализа. Кроме того, отсутствовали данные о показателях углеводного обмена и функции почек.

Другое большое ретроспективное исследование «случай–контроль» 7536 пациентов с СД 2 показало, что использование МФ снижает отношение шансов развития подагры по сравнению с пациентами, не использующими МФ [50].

Кроме того, активирование АМРК-зависимых механизмов МФ приводит к ингибированию синтеза жирных кислот, что способствует снижению уровня свободных жирных кислот (СЖК) [51]. В отечественном исследовании [52] влияния МФ (1500 мг/сут) на пуриновый обмен и инсулинорезистентность у 30 пациентов в межприступном периоде подагры со средней длительностью заболевания 6 лет, не имеющих СД 2, показано среднее снижение уровня МК с $569,5 \pm 109,5$ до $442,8 \pm 107,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$) через 12 мес терапии. Отмечено достижение нормоурикемии (< 360 мкмоль/л) у 11 пациентов, достоверное снижение уровня инсулина крови натощак (с $23,9$ [14,3; 33,8] до $15,9$ [11,5; 24,0] мкЕд/мл; $p < 0,01$), индекса НОМА (с $6,5$ [3,7; 9,1] до $3,7$ [2,9; 5,6]; $p < 0,01$), липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. При этом гипоурикемический эффект МФ не связан с почечной экскрецией МК, снижением артериального давления и уменьшением массы тела. Предполагается, что снижение уровня МК обусловлено ингибированием синтеза СЖК в печени, что приводит к снижению синтеза пуринов *de novo* [53]. Ограничениями данного исследования являлось отсутствие группы контроля, а также то, что не изучено влияние различных доз МФ. Важным преимуществом является отсутствие у исследуемых пациентов нарушений углеводного обмена.

Значительную роль в патогенезе подагры играет воспаление через путь NF-κB. МФ уменьшает экспрессию NF-κB опосредованно через АМРК-зависимое снижение активности ФНО-α, а также фосфорилирование MAP-киназ (p38, JNK и Erk) [54]. Активность NF-κB контролируется семейством ингибиторных молекул IκB, а также белками p50, p52 и др. В покое NF-κB находится в цитоплазме и инактивирован при помощи IκB. При воздействии цитокинов IκB-киназа инактивирует IκB, что обеспечивает внутриядерное перемещение NF-κB и в итоге приводит к активации синтеза провоспалительных цитокинов и фагоцитарных хемоаттрактантов, поддерживая таким образом воспаление [55]. Показано, что МФ в концентрации 100–1000 мкмоль/л ингибирует фосфорилирование IκB-киназы и деградацию IκBα в эндотелиальных клетках пупочной вены человека через АМРК [56]. Помимо этого активация пути NF-κB реализуется посредством взаимодействия различных молекул с Toll-подобными рецепторами (ТПР), в том числе под действием СЖК, что также является точкой приложения МФ. Необходимо отметить, что при ожирении наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов, ассоциированных с канцерогенезом: лептина, адипонектина, ИЛ-1β и 6, ингибитора активации плазминогена 1 и ФНО-α [57]. При активации АМРК происходит снижение выделения провоспалительных цитокинов из макрофагов и адипоцитов, что предполагает возможное влияние МФ на хроническое воспаление [58]. Наконец, применение МФ в течение 12 мес снижало уровень С-реактивного белка в крови [59].

Показано, что кристаллы МУН активируют неспецифические воспалительные реакции, взаимодействуя с ТПР-2 и ТПР-4, а также его корецептором CD14 на мембране иммунных клеток. Взаимодействие МУН с ТПР приводит к последующему эндоцитозу данного комплекса

и активации инфламасомы криопирина (NLPR3), что способствует активации каспазы-1 и в последующем – увеличению выработки ИЛ-1β и 18 [60]. ИЛ-1β стимулирует продукцию простагландина E2, оксида азота, матриксных металлопротеиназ и дезинтергаторов и металлопротеиназ с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS) [61]. Однако для активации данного воспалительного пути необходимо наличие не только МУН, но и кофакторов, таких как ЛПС кишечного микробиома или СЖК. Данные кофакторы взаимодействуют с ЛПС-связывающим белком, расположенным в тесной связи с ТПР и CD14 [62–64]. В экспериментах на животных показано, что при более высоком содержании ЛПС в плазме отмечено увеличение содержания провоспалительных молекул в синовиальной жидкости и крови [65].

Насколько мощными и клинически важными могут быть противовоспалительные эффекты МФ, показано в ретроспективном анализе применения препарата у пациентов с COVID-19 и СД 2, где ассоциированное с его приемом снижение смертности определялось, как предполагается, более низкими сывороточными уровнями ФНО-α и ИЛ-6, а также, возможно, повышением уровня ИЛ-10 [66]. При этом реализация данного механизма ограничивалась пациентами женского пола, что авторы объясняют меньшим ингибирующим влиянием МФ на синтез указанных цитокинов у мужчин [67], что может быть обусловлено влиянием половых гормонов и эпигенетическими изменениями Y-хромосомы [68].

Среди потенциально полезных механизмов противовоспалительного действия МФ при ревматических заболеваниях рассматривается влияние препарата и на изменение популяции Th17- и регуляторных Т-клеток. На модели коллагениндуцированного артрита у мышей продемонстрировано, что потребление мышьями в рамках эксперимента МФ в сравнении с получавшими физиологический раствор приводило к снижению культивирования Th17-клеток и увеличению количества регуляторных Т-клеток [69]. При этом одним из малоизученных механизмов развития подагрического артрита является роль в нем регуляторных Т-клеток и Th-17, дисбаланс соотношения которых меняется по ходу развития острого подагрического воспаления [70]. Таким образом, влияние МФ на популяцию Т-клеток у пациентов с подагрой также может быть важной компонентой противовоспалительного действия и предполагает его дальнейшее изучение.

Изменения в составе микробиома кишечника ассоциированы с развитием ряда аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, СКВ, системная склеродермия и болезнь Бехчета [38]. В исследованиях на мышах в условиях высоко обогащенной жирами диеты пероральное введение бактерии *Akkermansia muciniphila* уменьшало синтез адипокинов жировой ткани и повышало толерантность к глюкозе [71]. В другом исследовании [72] отмечено, что численность *A. muciniphila* и *Clostridium cocleatum* значительно увеличилась после лечения МФ на мышинной модели. В другом исследовании [73] у мышей, получавших МФ, отмечено более высокое содержание *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Butyricimonas* и *Parabacteroides*, что коррелировало со сниженной экспрессией ИЛ-1β и 6 в жировой ткани. Также показано, что применение МФ увеличивает количество *Lactobacillus* в проксимальных отделах тонкого кишечника [74].

Существует несколько клинических исследований, посвященных изучению влияния МФ на состав кишечного микробиома у пациентов с СД 2. К. Forslund и соавт. проанализировали 784 образца метагенома человека и наблюдали сдвиг в микробиоме во время лечения МФ с истощением таксонов, продуцирующих бутират. Предполагается потен-

циальная роль микробного влияния на эффекты МФ, которые могут быть связаны с продукцией короткоцепочечных жирных кислот [75]. В исследовании 28 пациентов с СД 2 (14 получали МФ) и 84 из группы контроля подтверждена связь между толерантностью к глюкозе и составом микробиома кишечника на фоне приема МФ [76]. Таким образом, МФ, вероятно, способен модифицировать состав кишечного микробиома, оказывая иммуномодулирующее действие, что может приводить к предотвращению активации провоспалительных путей и снижению инсулинорезистентности.

Заключение

МФ является одним из самых часто назначаемых препаратов у пациентов с метаболическим синдромом и уже несколько десятков лет «сопровождает» уратснижающую терапию аллопуринолом у пациентов с подагрой и нарушениями углеводного обмена, однако полное понимание его

влияния на пуриновый обмен и воспаление приходит лишь в последнее время, что связано с подробным изучением внутриклеточных сигнальных путей, а также микробиоты. В целом эффект МФ у пациентов с подагрой можно охарактеризовать как противовоспалительный, обусловленный воздействием на большинство звеньев реализации аутовоспаления, начиная с клеточной мембраны (активации ТПР). Влияние на липидный обмен может обуславливать прямой гипоурикемический эффект МФ, что позволяет говорить о разностороннем действии у пациентов с подагрой. Благодаря сравнительно невысокой стоимости МФ является широкодоступным лекарственным средством и должен быть использован у всех пациентов с подагрой в сочетании с нарушениями углеводного обмена при отсутствии противопоказаний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АТФ – аденозинтрифосфат
ГУ – гиперурикемия
ДИ – доверительный интервал
ИЛ – интерлейкин
ЛПС – липополисахарид
МК – мочевая кислота
МУН – моноурат натрия
МФ – метформин
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет типа 2
СЖК – свободные жирные кислоты

СКВ – системная красная волчанка
ТПР – Toll-подобные рецепторы
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
АМРК (adenosine monophosphate-activated protein kinase) – аденозин-монофосфат-активируемая протеинкиназа
mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина у млекопитающих
NET (Neutrophil extracellular traps) – нейтрофильные внеклеточные ловушки
NF-κB – нуклеарный фактор κB

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;375(1-2):89-96. DOI:10.1016/j.mce.2013.04.027
- Lanaspa MA, Cicerchi C, Garcia G, et al. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. *PLoS One*. 2012;7(11):e48801. DOI:10.1371/journal.pone.0048801
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67(5):1739-42. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x
- Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*. 2009;30(1):96-116. DOI:10.1210/er.2008-0033
- Matsuoka T, Kajimoto Y, Watada H, et al. Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest*. 1997;99(1):144-50. DOI:10.1172/JCI119126
- 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):3008-11. DOI:10.1001/jama.1991.03470210076036
- Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1996;9(8):746-52. DOI:10.1016/0895-7061(96)00098-2
- Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(2):361-2. DOI:10.2337/dc07-1276
- Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1737-42. DOI:10.2337/dc09-0288
- Lai HM, Chen CJ, Su BY, 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):715-20. DOI:10.1093/rheumatology/ker373
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(3):F625-31. DOI:10.1152/ajprenal.00140.2005
- Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(4):F710-8. DOI:10.1152/ajprenal.00454.2007
- Паневин Т.С., Желябина О.В., Елисеев М.С., Шестакова М.В. Уратснижающие эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы-4. *Сахарный диабет*. 2020;23(4):349-56 [Panevin TS, Zhelyabina OV, Eliseev MS, Shestakova MV. Urate-lowering effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):349-56 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12412
- Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):110-8 [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):110-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000633
- Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566-76. DOI:10.1007/s00125-017-4318-z
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1-144 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1-144 (in Russian)]. DOI:10.14341/dm221s1
- Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, et al. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia*. 2017;60(9):1601-11. DOI:10.1007/s00125-017-4361-9
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(2S):4-61 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK,

- et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2S):4-61 (in Russian)]. DOI:10.14341/dml2208
19. Sharma M, Nazareth I, Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(1):e010210. DOI:10.1136/bmjopen-2015-010210
 20. DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, Wintle ME. Relationship of baseline HbA_{1c} and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med*. 2010;27(3):309-17. DOI:10.1111/j.1464-5491.2010.02941
 21. Zhou K, Yee SW, Seiser EL, et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nat Genet*. 2016;48(9):1055-9. DOI:10.1038/ng.3632
 22. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):363-70. DOI:10.1210/jc.2014-3421
 23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-65. DOI:10.1016/S0140-6736(98)07037-8
 24. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1620-9. DOI:10.1007/s00125-017-4337-9
 25. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249-58. DOI:10.2337/diabetes.44.11.1249
 26. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased Cancer-Related Mortality for Patients With Type 2 Diabetes Who Use Sulfonylureas or Insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(2):254-8. DOI:10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1558
 27. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. DOI:10.1002/14651858.cd002967
 28. Connelly PJ, Lonergan M, Soto-Pedre E, et al. Acute kidney injury, plasma lactate concentrations and lactic acidosis in metformin users: A GoDarts study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1579-86. DOI:10.1111/dom.12978
 29. Coperchini F, Leporati P, Rotondi M, Chiovato L. Expanding the therapeutic spectrum of metformin: from diabetes to cancer. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(10):1047-55. DOI:10.1007/s40618-015-0370-z
 30. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85. DOI:10.1007/s00125-017-4342-z
 31. Anabtawi A, Miles JM. Metformin: nonglycemic effects and potential novel indications. *Endocr Pract*. 2016;22(8):999-1007. DOI:10.4158/ep151145.ra
 32. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab*. 2016;23(6):1060-5. DOI:10.1016/j.cmet.2016.05.011
 33. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000;348(3):607-14. DOI:10.1042/bj3480607
 34. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;12(1):21-35. DOI:10.1038/nrm3025
 35. Lin HH, Chang KT, Hung CC, et al. Effects of the mTOR inhibitor Rapamycin on Monocyte-Secreted Chemokines. *BMC Immunol*. 2014;15(1). DOI:10.1186/s12865-014-0037-0
 36. Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M, 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):663-71. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-214656
 37. Saleiro D, Platanias LC. Intersection of mTOR and STAT signaling in immunity. *Trends Immunol*. 2015;36(1):21-9. DOI:10.1016/j.it.2014.10.006
 38. Ursini F, Russo E, Pellino G, et al. Metformin and Autoimmunity: A "New Deal" of an Old Drug. *Front Immunol*. 2018;9. DOI:10.3389/fimmu.2018.01236
 39. O'Neill LAJ, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature*. 2013;493(7432):346-55. DOI:10.1038/nature11862
 40. Kelly B, Tannahill GM, Murphy MP, O'Neill LAJ. Metformin Inhibits the Production of Reactive Oxygen Species from NADH: Ubiquinone Oxidoreductase to Limit Induction of Interleukin-1 β (IL-1 β) and Boosts Interleukin-10 (IL-10) in Lipopolysaccharide (LPS)-activated Macrophages. *J Biol Chem*. 2015;290(33):20348-59. DOI:10.1074/jbc.m115.662114
 41. Buldak Ł, Machnik G, Buldak RJ, et al. Exenatide and metformin express their anti-inflammatory effects on human monocytes/macrophages by the attenuation of MAPKs and NF κ B signaling. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2016;389(10):1103-15. DOI:10.1007/s00210-016-1277-8
 42. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Okopień B. Monocyte-suppressing effect of high-dose metformin in fenofibrate-treated patients with impaired glucose tolerance. *Pharmacol Rep*. 2013;65(5):1311-6. DOI:10.1016/S1734-1140(13)71489-0
 43. Krysiak R, Okopień B. The effect of metformin on monocyte secretory function in simvastatin-treated patients with impaired fasting glucose. *Metabolism*. 2013;62(1):39-43. DOI:10.1016/j.metabol.2012.06.009
 44. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res*. 2016;119(5):652-65. DOI:10.1161/circresaha.116.308445
 45. Yang H, Biermann MH, Brauner JM, et al. New Insights into Neutrophil Extracellular Traps: Mechanisms of Formation and Role in Inflammation. *Front Immunol*. 2016;7. DOI:10.3389/fimmu.2016.00302
 46. Wang H, Li T, Chen S, et al. Neutrophil Extracellular Trap Mitochondrial DNA and Its Autoantibody in Systemic Lupus Erythematosus and a Proof-of-Concept Trial of Metformin. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3190-200. DOI:10.1002/art.39296
 47. Чикина М.Н. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):760-6 [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):760-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-760-766
 48. Menegazzo L, Ciciliot S, Poncina N, et al. NETosis is induced by high glucose and associated with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014;52(3):497-503. DOI:10.1007/s00592-014-0676-x
 49. Menegazzo L, Scattolini V, Cappellari R, et al. The antidiabetic drug metformin blunts NETosis in vitro and reduces circulating NETosis biomarkers in vivo. *Acta Diabetol*. 2018;55(6):593-601. DOI:10.1007/s00592-018-1129-8
 50. Bruderer SG, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a decreased risk of incident gout: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;74(9):1651-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205337
 51. Шестаков А.В., Саприна Т.В., Ануфрак И.А., и др. Метформин: новые перспективы в химиопрофилактике и терапии рака. *Российский био-терапевтический журнал*. 2018;17(3):12-9 [Shestakov AV, Saprina TV, Anufra IA, et al. Metformin: new perspectives in chemoprevention and therapy of cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018;17(3):12-9 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9784-2018-17-3-12-19
 52. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудяева Ф.М., и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность. *Клиническая медицина*. 2009;87(7):41-6 [Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, et al. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical Medicine*. 2009;87(7):41-6 (in Russian)].
 53. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: Visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism*. 1998;47(8):929-33. DOI:10.1016/S0026-0495(98)90346-8
 54. Morales DR, Morris AD. Metformin in Cancer Treatment and Prevention. *Ann Rev Med*. 2015;66(1):17-29. DOI:10.1146/annurev-med-062613-093128
 55. Lawrence T. The Nuclear Factor NF- κ B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(6):a001651. DOI:10.1101/cshperspect.a001651
 56. Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, Kasai K. Metformin Inhibits Cytokine-Induced Nuclear Factor κ B Activation Via AMP-Activated Protein

- Kinase Activation in Vascular Endothelial Cells. *Hypertension*. 2006;47(6):1183-8. DOI:10.1161/01.hyp.0000221429.94591.72
57. Bijland S, Mancini SJ, Salt IP. Role of AMP-activated protein kinase in adipose tissue metabolism and inflammation. *Clin Sci*. 2013;124(8):491-507. DOI:10.1042/cs20120536
 58. Hirsch HA, Iliopoulos D, Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2012;110(3):972-7. DOI:10.1073/pnas.1221055110
 59. The Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive Lifestyle Intervention or Metformin on Inflammation and Coagulation in Participants With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2005;54(5):1566-72. DOI:10.2337/diabetes.54.5.1566
 60. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-41. DOI:10.1038/nature04516
 61. Jacques C, Gosset M, Berenbaum F, Gabay C. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm*. 2006;74:371-403. DOI:10.1016/S0083-6729(06)74016-X
 62. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3237-48. DOI:10.1002/art.27667
 63. Nishimura A, Akahoshi T, Takahashi M, et al. Attenuation of monosodium urate crystal-induced arthritis in rabbits by a neutralizing antibody against interleukin-8. *J Leukoc Biol*. 1997;62(4):444-9. DOI:10.1002/jlb.62.4.444
 64. Huang Z, Kraus VB. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(2):123-9. DOI:10.1038/nrrheum.2015.158
 65. Collins KH, Paul HA, Reimer RA, et al. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1989-98. DOI:10.1016/j.joca.2015.03.014
 66. Bramante C, Ingraham N, Murray T, et al. Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalized with Covid-19. *MedRxiv*. 2020;2020.06.19.20135095. DOI:10.1101/2020.06.19.20135095
 67. Matsiukevich D, Piraino G, Lahni P, et al. Metformin ameliorates gender-and age-dependent hemodynamic instability and myocardial injury in murine hemorrhagic shock. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(10 Pt. B):2680-91. DOI:10.1016/j.bbdis.2017.05.027
 68. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-38. DOI:10.1038/nri.2016.90
 69. Son HJ, Lee J, Lee SY, et al. Metformin attenuates experimental autoimmune arthritis through reciprocal regulation of Th17/Treg balance and osteoclastogenesis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:973986. DOI:10.1155/2014/973986
 70. Dai XJ, Tao JH, Fang X, et al. Changes of Treg/Th17 Ratio in Spleen of Acute Gouty Arthritis Rat Induced by MSU Crystals. *Inflammation*. 2018;41(5):1955-64. DOI:10.1007/s10753-018-0839-y
 71. Shin N-R, Lee J-C, Lee H-Y, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2013;63(5):727-35. DOI:10.1136/gutjnl-2012-303839
 72. Lee H, Ko G. Effect of Metformin on Metabolic Improvement and Gut Microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(19):5935-43. DOI:10.1128/aem.01357-14
 73. Lee H, Lee Y, Kim J, et al. Modulation of the gut microbiota by metformin improves metabolic profiles in aged obese mice. *Gut Microbes*. 2018;9(2):155-65. DOI:10.1080/19490976.2017.1405209
 74. Bauer PV, Duca FA, Waise TMZ, et al. Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway. *Cell Metab*. 2018;27(1):101-17.e5. DOI:10.1016/j.cmet.2017.09.019
 75. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262-6. DOI:10.1038/nature15766
 76. De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading *Akkermansia muciniphila* and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care*. 2016;40(1):54-62. DOI:10.2337/dc16-1324

Статья поступила в редакцию /
The article received: 10.12.2020



OMNIDOCTOR.RU



Роль семейства ангиотензинов в патогенезе воспалительных заболеваний суставов

А.В. Гордеев, Е.А. Галушко✉, Н.М. Савушкина

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

Аннотация

Значимое гуморальное влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на регуляцию деятельности сердечно-сосудистой системы и уровня артериального давления издавна и широко известно. Однако идентификация и расшифровка новых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в последние годы позволяет значительно расширить диапазон ее потенциального воздействия на организм. Практически значимым для терапевтов широкого профиля может стать противовоспалительный эффект препаратов, блокирующих ангиотензин II и его рецепторы, в том числе и при ревматических заболеваниях, посредством их воздействия на снижение концентрации медиаторов воспаления и процессов ангиогенеза. Продемонстрированные в экспериментах *in vitro* и *in vivo* органопротективные и противовоспалительные потенциалы лекарственных препаратов, уменьшающих выработку ангиотензина, позволяют рассматривать их как ангиотропные средства 1-го ряда у пациентов с ревматоидным артритом, особенно при наличии патологии сердечно-сосудистой системы и почек.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ангиотензины, воспаление, ревматоидный артрит

Для цитирования: Гордеев А.В., Галушко Е.А., Савушкина Н.М. Роль ангиотензинов в патогенезе воспалительных заболеваний суставов. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 635–639. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200796

REVIEW

The role of the angiotensins in the pathogenesis of inflammatory joint disease

Andrei V. Gordeev, Elena A. Galushko✉, Natalia M. Savushkina

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

The significant humoral effect of the renin-angiotensin-aldosterone system on the regulation of the cardiovascular system and blood pressure has long been widely known. However, the identification and interpretation of new components of renin-angiotensin-aldosterone system in recent years can significantly expand the range of its potential effects on the body. The anti-inflammatory effect of drugs that block angiotensin II and its receptors, including in rheumatic diseases, can become practically significant for General therapists by their effect on reducing the concentration of inflammatory mediators and angiogenesis processes. The organoprotective and anti-inflammatory potentials of drugs that reduce the production of at demonstrated *in vitro* and *in vivo* experiments allow us to consider them as first-line angiotropic agents in patients with rheumatoid arthritis, especially in the presence of pathology of the cardiovascular system and kidneys.

Keywords: renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensins, inflammation, rheumatoid arthritis

For citation: Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM. The role of the angiotensins in the pathogenesis of inflammatory joint disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 635–639. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200796

Введение

В числе основных групп хронических заболеваний показано, что именно ревматические заболевания, и в первую очередь ревматоидный артрит (РА), представляющий собой аутоиммунное воспалительное заболевание, сопровождающееся прогрессирующей деструкцией суставов, поражением внутренних органов и широким мультиморбидным спектром, способствуют значительному увеличению роста обращаемости к специалистам первичного звена [1–3]. Последнее ввиду развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и патологии почек обуславливает более высокий риск смерти больных РА по сравнению с общей популяцией [4, 5]. Так, в масштабном популяционном проспективном многоцентровом международном исследовании COMORA (COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis), посвященном оценке распространенности мультиморбидной патологии при РА и ее терапии,

включавшем 3920 пациентов (средний возраст 56 ± 13 лет, женщин 81,7%, длительность болезни $9,6 \pm 8,7$ года, DAS28 $3,7 \pm 1,6$) из 17 стран с 5 континентов, вероятность сердечно-сосудистого риска (включая измерение артериального давления, общего сыровоточного холестерина, уровня глюкозы в крови и креатинина сыворотки) определялась у 59,4% пациентов [6]. Сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда/инсульт) стали одной из наиболее часто встречаемых сопутствующих РА патологий и регистрировались у 236 (6%) пациентов с РА. Стоит отметить, что непосредственно ревматологами в ходе исследования впервые зафиксирована ранее не диагностированная артериальная гипертензия (18% пациентов). В продолжение этой работы в 2018 г. корейскими учеными представлены данные по сравнению мультиморбидного спектра у пациентов с РА с

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Галушко Елена Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. ранних артритов. Тел.: 8(903)154-62-36; e-mail: egalushko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2776-4276

Гордеев Андрей Викторович – д-р мед. наук, зав. лаб. ранних артритов. ORCID: 0000-0001-9820-8851

Савушкина Наталья Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. ранних артритов. ORCID: 0000-0001-8562-6077

✉ Elena A. Galushko. E-mail: egalushko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2776-4276

Andrei V. Gordeev. ORCID: 0000-0001-9820-8851

Natalia M. Savushkina. ORCID: 0000-0001-8562-6077

продемонстрированными ранее данными в рамках того же исследования COMORA – полученные результаты сопоставимы [7]. Высокая частота сопутствующих ССЗ при РА неоднократно демонстрировалась и другими авторами [8, 9].

С другой стороны, не менее важной причиной возможной гибели пациентов, страдающих РА, является патология почек, что продемонстрировано профессором В.Н. Сороцкой и соавт. [10]. При этом, по данным авторов, по результатам именно вскрытий самой частой причиной гибели больных РА стала именно хроническая почечная недостаточность, другими словами, – хроническая болезнь почек (ХБП), причем не РА-специфическая и уж тем более не вторичный амилоидоз. Сочетание кардиоваскулярной и почечной патологии, вызывающее взаимное прогрессирование каждой из патологий, что зачастую встречается у больных РА, получило название «кардиоренальный, или ренокардиальный континуум» [11]. Существование подобного континуума давно и хорошо известно кардиологам и нефрологам, причем его положения давно и прочно входят в международные и национальные рекомендации по лечению так называемых изолированных ССЗ и ХБП [1, 8, 12].

За последние десятилетия список препаратов, применяемых для лечения РА, претерпел значительное расширение – от глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) до генно-инженерных базисных препаратов и ингибиторов янус-киназ [13]. В то же время при рассмотрении пациента с РА с позиций мультиморбидного подхода требуется поиск альтернативных путей воздействия на его патогенез с учетом предупреждения развития патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта и почек. В рамках данной концепции большой интерес представляет применение препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Условно терапевтически выгодными, но очевидно «побочными эффектами» ингибиторов РААС, не воздействующих собственно на РА, являются классические проявления последнего: анемия, гиперурикемия, стероидная гипергликемия, не только НПВП-индуцированная ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, задержка жидкости, хроническая сердечная недостаточность, латентно (для врача) и явно протекающая ХБП, периферические сосуды, легкие и др. [8, 12].

Особенности функционирования РААС при РА

История изучения функционирования и возможных механизмов воздействия на организм тех или иных компонентов РААС насчитывает более 100 лет с того момента, как в 1898 г. физиологами R. Tigerstedt и P. Bergman открыт ренин. Полученные в последующем данные о различных гормонах, медиаторах и ферментах позволили рассматривать РААС в качестве уникальной регуляторной системы, компоненты которой вырабатываются в различных органах и системах [14]. В 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald предложена концепция «сердечно-сосудистого континуума», описывающая «непрерывную цепь взаимосвязанных событий качественного перехода от генетически обусловленных и поведенческих факторов риска развития ССЗ и их осложнений вплоть до терминальной стадии сердечной недостаточности и смертельного исхода» [15]. Именно гиперактивация РААС является универсальным механизмом, функционирующим на всех этапах сердечно-сосудисто-почечного континуума и определяющим прогрессирование структурно-функциональных нарушений, а также вовлечение в общий патологический процесс других органов и систем, многие из которых мы считаем коморбидными для РА [15, 16].

Одним из основных компонентов комплексного терапевтического подхода к регуляции деятельности ССС является воздействие на РААС, дисрегуляция которой способна привести к развитию дисбаланса водно-электролитного обмена и различным ССЗ. Ангиотензин (АТ) II, образующийся из продукта гидролиза ангиотензиногена под влиянием ренина, АТ I, представляет собой центральное звено РААС, основная функция которого заключается в регуляции артериального давления и поддержании гомеостаза организма, в том числе метаболического. Описанные каскадные реакции происходят в организме преимущественно под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), довольно широко представленного в различных тканях, в том числе и эндотелии (см. рисунок). Тем не менее АТ II является одним из многочисленных биологически активных конечных продуктов, наряду с которым образуются АТ III, АТ IV и АТ I–VII [17]. Два других пептида, АТ A и аламандин, могут быть сформированы путем замены аспарагина на аланин в процессе, включающем декарбоксилирование радикала аспартата.

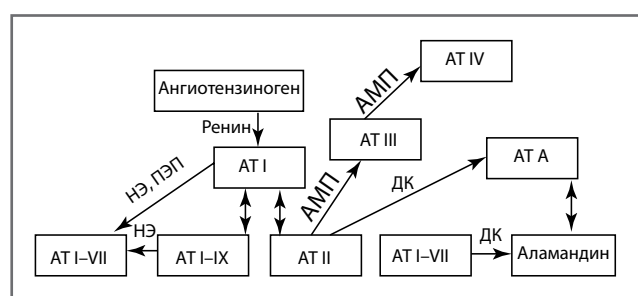


Рис. 1. Каскадные реакции функционирования РААС.

Примечание. ДК – декарбоксидаза, НЭ – нейтральная эндопептидаза (неприлизин), ПЭП – пролилэндопептидаза.

Fig. 1. Functioning cascading reactions of renin-angiotensin-aldosterone system.

АТ II – мощный провоспалительный медиатор индукции РА?

В последние 20 лет научной общественностью активно обсуждается роль системного воспаления в развитии ССЗ у больных РА, учитывая некую общность в патогенезе последнего и атеросклероза [4]. Также на повестке дня стоит вопрос не только увеличения рисков развития ССЗ на ранних стадиях РА, но и их абсолютного роста у пациентов с РА при сравнении с лицами без аутоиммунной патологии в более старших возрастных категориях. Описанное способствовало активному проведению исследований для разработки терапевтических подходов к сокращению суммационных рисков развития ССЗ – с одной стороны и РА – с другой. В этой связи интерес ученых обратился к лекарственным средствам, воздействующим на ангиотензиновый путь, особенно на АТ II и его рецепторы, способным, как теперь стало известно, профилактировать развитие и прогрессирование не только ССЗ и ХБП, но и, возможно, РА.

Ввиду появления новых данных рядом авторов выдвинута концепция о роли АТ II не только в регуляции кровообращения, но и патогенезе воспаления, где он может выступать в качестве мощного провоспалительного медиатора [18]. Отдельными авторами продемонстрировано, что увеличение концентрации АТ II повышает проницаемость сосудов, а также стимулирует выработку простагландинов и эндотелиального фактора роста (ЭФР), который, в свою очередь, тоже инициирует

воспалительный процесс [19]. АТ II также способен усиливать экспрессию моноцитов, хемоаттрактантного белка 1-го типа, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)-6 и 8, которые являются мощными хемоаттрактантами и активаторами нейтрофилов [20]. Кроме того, АТ II повышает уровень такого маркера острого воспаления, как С-реактивный белок, с помощью воздействия на рецепторы АТ II 1-го типа (АТ₁-рецепторы) – опосредованного образования активных форм кислорода и активации нуклеарного фактора κ B [21]. Все описанное явилось опорной базой для проведения дальнейших испытаний лекарственных препаратов, блокирующих АПФ и АТ₁-рецепторы, *in vitro* и *in vivo*.

Так же остро вопрос эффективности и безопасности использования препаратов, влияющих на систему РААС (помимо ССЗ), обсуждается и при других заболеваниях, в частности COVID-19 [22].

SARS-CoV-2, коронавирус, вызывающий COVID-19, проникает в клетки человека путем связывания его вирусного спайкового белка с мембраносвязанной формой аминопептидазы (АМП) АПФ-2. С точки зрения физиологии человека ингибиторы АПФ-2 играют важную регуляторную роль в РААС, метаболизируя АТ II (мощный вазоконстриктор) для выработки АТ I–VII (вазодилатор). Исследования на животных показали, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) могут повышать экспрессию АПФ-2, тем самым повышая доступность молекул-мишеней для SARS-CoV-2. Эти соображения привели к предположению, что ингибиторы АПФ и БРА могут быть небезопасны для пациентов с COVID-19 как в плане повышенной восприимчивости человека к этому заболеванию, так и влияния на течение инфекционной болезни. Хотя это всего лишь гипотеза, требующая дальнейшего подтверждения, но в настоящее время этот аргумент вызывает потенциальную озабоченность у врачей [22, 23].

Возможности применения лекарственных средств, воздействующих на ангиотензиновый путь, в качестве компонента противовоспалительной терапии у пациентов, страдающих РА

Ввиду инновационности теории применения препаратов, блокирующих АТ II и его рецепторы, в качестве одного из компонентов противовоспалительной терапии, у пациентов с РА на настоящий момент не проводилось популяционных многоцентровых исследований по оценке возможностей их использования. К настоящему времени в литературе имеются данные о применении данной группы препаратов в немногочисленных работах *in vitro* и *in vivo*.

Группой авторов апробированы терапевтические возможности АТ-рецепторов (лозартана) в экспериментальной модели адьювантного артрита [24]. В процессе исследования отмечалось выраженное снижение воспаления суставов и повреждения тканей. Помимо описанного прием препарата вызывал снижение свертывания крови, адгезии лейкоцитов, образования новых нейтрофилов и продукцию провоспалительных цитокинов. D. Refaat и соавт. показали выраженный противовоспалительный эффект монотерапии лозартаном на течение адьювантного артрита у крыс [25]. В то же время добавление к АТ-рецепторам базисного противовоспалительного препарата (метотрексат) в большей степени способствовало нормализации уровней С-реактивного белка, ИЛ-1 β , ФНО- α и улучшению гистологической картины костей запястья и печени. На основании описанного авторами сделан вывод о достоверном повышении эффективности и снижении вероятности нежелательных реакций на фоне применения комбинации метотрексата и лозартана, что выражалось в нормализации уровней аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы.

В проведенной D. Wang и соавт. работе *in vivo* на крысах с адьювантным артритом терапевтический эффект лозартана коррелировал с повышением экспрессии рецепторов АТ II 2-го типа (АТ₂-рецепторы) и пониженной экспрессией АТ₁-рецепторов [26]. Кроме того, внутрисуставные инъекции блокаторов АТ₂-рецептора достоверно уменьшали степень его выраженности.

В серии работ, проводившихся с использованием моделей артрита у животных, сообщалось о позитивном терапевтическом эффекте блокаторов АТ₂-рецепторов и ингибиторов АПФ. Так, препарат квинаприл в значительной мере подавлял активность артрита, индуцированного коллагеном, что связано авторами с уменьшением продукции ФНО- α в суставах [27]. В другой работе авторами продемонстрирован выраженный **противовоспалительный** эффект БРА олмесартана, который за счет уменьшения пролиферации лимфоцитов и продукции интерферона γ подавлял развитие тяжелого артрита и разрушение суставов даже на развернутых стадиях заболевания у мышей, иммунизированных коллагеном [28]. Кроме того, как лозартан, так и ирбесартан уменьшали уровень супероксида, экспрессию и активность НАДФН-оксидаз, а также уменьшали эндотелиальную дисфункцию при антигениндуцированном артрите [29].

Другой терапевтической точкой приложения БРА у пациентов с РА может стать участие в подавлении **ангиогенеза** посредством снижения выработки ЭФР – специфического фактора роста, локализуемого в синовиальной оболочке при РА [30]. Роль ангиогенеза в патогенезе РА широко известна: возникая в синовиальной оболочке уже на самых ранних стадиях РА, новая сеть кровеносных сосудов не только способствует лейкоцитарной инфильтрации и образованию паннуса, но и поддерживает развитие синовиита посредством поступления дополнительных порций кислорода и питательных веществ к воспаленной синовиальной оболочке [31, 32]. Одним из ранних признаков ревматоидного синовиита является увеличение концентрации ЭФР в синовиальной жидкости и сыворотке крови, который способствует увеличению выраженности припухлости суставов за счет последовательного повышения проницаемости сосудов и увеличения секреции синовиальной жидкости, что неоднократно демонстрировалось в сравнении со здоровым контролем и пациентами с остеоартритом [31, 33]. Единичные описания снижения экспрессии ЭФР под действием ингибиторов АПФ и БРА в основном относятся к пациентам с онкологическими заболеваниями [34]. S. Kim и соавт. сообщают, что комбинация лозартана и гемцитабина улучшает выживаемость крыс с ортотопическим раком поджелудочной железы за счет уменьшения экспрессии ЭФР и подавления распространения раковых клеток [35]. Y. Park и соавт. показали, что сочетанное применение блокатора АТ₁-рецепторов лозартана и блокатора АТ₂-рецепторов (CGP42112A) синергически уменьшало выживание клеток рака яичника, что сопряжено с понижением концентрации ЭФР [36]. Изложенное может служить обоснованием применения БРА при РА не только в рамках терапии коморбидной патологии (сердечно-сосудистой и нефрологической), но и в качестве препаратов, воздействующих на патогенез основного заболевания.

Новые терапевтические аспекты применения лекарственных средств, воздействующих на ангиотензиновый путь, у пациентов с РА?

Накопленные в экспериментальных моделях данные позволили перейти к изучению возможностей применения

лекарственных средств, воздействующих на ангиотензиновый путь, в реальной клинической практике. Более того, проведение подобного рода работ основывалось и на результатах альтернативных исследований: выявления экспрессии АТ₁- и АТ₂-рецепторов в суставных хондроцитах у пациентов с РА и возможности ее регулирования под действием ИЛ-1, а также повышенной активности АПФ в ревматоидных узелках и синовиальной оболочке пациентов с РА [37–39].

Ввиду идентификации новых компонентов РААС, в том числе АТ I–VII, АТ I–IX и аламандина, стали рассматриваться возможности применения лекарственных средств, воздействующих на ангиотензиновый путь, для лечения не только сердечно-сосудистых, но и целого ряда других заболеваний. Так, применение неперитидного аналога АТ I–VII (AVE099) привело к снижению накопления нейтрофилов и выработки провоспалительных цитокинов, а также уменьшению воспалительных изменений по данным гистологического исследования синовиальной оболочки коленных суставов в экспериментах у мышей и крыс [40].

В настоящее время уже имеются данные о возможном участии РААС в развитии воспалительных процессов в различных органах, включая печень, мозг и почки [41]. Как упоминалось ранее, поражение последних является крайне неблагоприятным фактором жизненного прогноза у пациентов с РА [10]. Хроническая активация тканевой РААС в почках сопровождается дисфункцией эндотелия капилляров клубочков и нарушением проницаемости их стенки, уменьшением площади фильтрационной поверхности, прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации и развитием ХБП. Учитывая роль АТ II в регулировке клеточного роста и фиброза в почках, блокаторы АТ-рецепторов и АТ I–VII предложены в качестве препаратов, препятствующих развитию воспаления в них. Результаты отдельных экспериментов подтвердили верность данной теории [40, 41].

Заключение

Подводя итоги, отметим, что в настоящее время не подвергается сомнению высокая частота поражения ССС и почек [4, 8, 11] у пациентов с РА, что значимо сказывается не только на качестве жизни больных, но и на ее продолжительности. Увеличение частоты заболеваемости и накопленные в экспериментах данные способствовали более подробному изучению функционирования РААС и рассмотрению лекарственных средств, воздействующих на ангиотензиновый путь, в первую очередь БРА и ингибиторов АПФ, в качестве одного из возможных компонентов комплексной противовоспалительной терапии у больных РА ввиду их плеiotропных эффектов (органопротективный и противовоспалительный). Таким образом, несмотря на очевидность в необходимости приема традиционных базисных противовоспалительных препаратов у пациентов с ревматическими заболеваниями, **выраженный противовоспалительный и мощный антипролиферативный потенциал АТ-рецепторов** позволяет рассматривать их в качестве ангиотропных препаратов 1-го ряда при наличии сопутствующих ССЗ и патологии почек у больных РА [42].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

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

All authors were involved into conducting of the research and preparing of the manuscript. All authors accepted the final version of the manuscript. The authors received no fees.

Список сокращений

АМП – аминопептидаза
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АТ – ангиотензин
АТ₁-рецепторы – рецепторы ангиотензина II 1-го типа
АТ₂-рецепторы – рецепторы ангиотензина II 2-го типа
БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов
ИЛ – интерлейкин
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

РА – ревматоидный артрит
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
ХБП – хроническая болезнь почек
ЭФР – эндотелиальный фактор роста

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насонов Е.Л., Лиля А.М., Галушко Е.А., и др. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):339–43 [Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, et al. Rheumatology development strategy: from scientific achievements to practical health care. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):339–43 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-339-343
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–38. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2328–37. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):465–73 [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: contribution to and lessons of rheumatology. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):465–73 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-465-473
- Вайсман Д.Ш., Сороцкая В.Н., Никитина Е.С. Анализ смертности от болезней костно-мышечной системы по первоначальной и множественным причинам у жителей Тульской области. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):616–20 [Vaysman DSh, Sorotskaya VN, Nikitina ES. Analysis of mortality from diseases of the musculoskeletal system for the initial and multiple causes in the inhabitants of the Tula region. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):616–20 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-616-620
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62–8. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204223
- Choi IA, Park SH, Cha HS. Prevalence of co-morbidities and evaluation of their monitoring in Korean patients with rheumatoid arthritis: comparison with the results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Int J Rheum Dis*. 2018;21(7):1414–22. DOI:10.1111/1756-185X.13013
- Гордеев А.В., Галушко Е.А., Савушкина Н.М., и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Современная ревматология*. 2019;13(3):10–6 [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10–6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-3-10-16

9. Meune C, Touze E, Trinquart L, et al. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:253-61. DOI:10.1016/j.acvd.2010.03.007
10. Сороцкая В.Н., Никитина Е.С., Плахова А.О., и др. Анализ по первоначальной и множественным причинам смерти при ревматоидном артрите у жителей Тульской области. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(S2-1):120 [Sorockaya VN, Nikitina ES, Plahova AO, et al. Analysis of the initial and multiple causes of death in rheumatoid arthritis in residents of the Tula region. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(S2-1):120 (in Russian)].
11. Мутovina 3.Ю., Загребнева А.И., Галушко Е.А., Гордеев А.В. Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2019;13(3):82-6 [Mutovina ZYu, Zagrebneva AI, Galushko EA, Gordeev AV. Cardiorenal syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):82-6. (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-3-82-86
12. Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Ревматические заболевания и мультиморбидность. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):4-9 [Nasonov EL, Gordeev AV, Galushko EA. Rheumatic diseases and multimorbidity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(5):4-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20158754-9
13. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-8-16
14. Morgan L, Broughton PF, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol*. 1996;28:1211-22. DOI: 10.1016/s1357-2725(96)00086-6
15. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121(4 Pt. 1):1244-63. DOI:10.1016/0002-8703(91)90694-d
16. Wagner M, Tiffe T, Morbach C, et al. STAAB-Consortium. Characteristics and Course of Heart Failure Stages A – B and Determinants of Progression – design and rationale of the STAAB cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(5):468-79. DOI:10.1177/2047487316680693
17. Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: targets for pharmacological therapy. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:439-65. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.010909.105610
18. Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29:367-74. DOI:10.1016/j.tips.2008.05.003
19. Williams B, Baker AQ, Gallacher B, et al. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 1995;25:913-7. DOI:10.1161/01.HYP.25.5.913
20. Nobuhiko A, Suganuma E, Babaev VR, et al. Angiotensin II amplifies macrophage-driven atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:2143-8. DOI:10.1161/01.ATV.0000145607.03879.e0
21. Han C, Liu J, Liu X, Li M. Angiotensin II induces C-reactive protein expression Accepted through ERK1/2 and JNK signaling in human aortic cells. *Atherosclerosis*. 2010;212:206-12. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.020
22. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-32 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-32 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-123-132
23. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Covid-19. *New Engl J Med*. 2020;4(5):1-3. DOI:10.1056/NEJMoa2008975
24. Silveira KD, Coelho FM, Vieira AT, et al. Mechanisms of the antiinflammatory actions of the angiotensin type 1 receptor antagonist losartan in experimental models of arthritis. *Peptides*. 2013;46:53-63. DOI:10.1016/j.peptides.2013.05.012
25. Refaat R, Salama M, Abdel Meguid E, et al. Evaluation of the effect of losartan and methotrexate combined therapy in adjuvant-induced arthritis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;698(13):421-8. DOI:10.1016/j.ejphar.2012.10.024
26. Wang D, Hu S, Zhu J, et al. Angiotensin II type 2 receptor correlates with therapeutic effects of losartan in rats with adjuvant-induced arthritis. *J Cell Mol Med*. 2013;17(12):1577-87. DOI:10.1111/jcmm.12128
27. Dalbeth N, Edwards J, Fairchild S, et al. The non-thiol angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril suppresses inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(1):2431. DOI:10.1093/rheumatology/keh398
28. Sagawa K, Nagatani K, Komagata Y, et al. Angiotensin receptor blockers suppress antigen-specific T cell responses and ameliorate collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1920-8. DOI:10.1002/art.21040
29. Sakuta T, Morita Y, Satoh M, et al. Involvement of the renin-angiotensin system in the development of vascular damage in a rat model of arthritis: effect of angiotensin receptor blockers. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1319-28. DOI:10.1002/art.27384
30. Schroeder M, Viezens L, Fuhrhop I, et al. Angiogenic growth factors in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):523-7. DOI:10.1007/s00296-011-2210-6
31. Марченко Ж.С., Лукина Г.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(1):5760 [Marchenko ZhS, Lukina GV. Role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):57-60 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-44842005-558
32. Vreju F, Ciurea M, Rosu A, et al. Power Doppler sonography, a non-invasive method of assessment of the synovial inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):637-43
33. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-277-294
34. Napoleone E, Cutrone A, Cugino D, et al. Inhibition of the renin-angiotensin system downregulates tissue factor and vascular endothelial growth factor in human breast carcinoma cells. *Thromb Res*. 2012;129(6):736-42. DOI:10.1016/j.thromres.2011.11.047
35. Kim S, Toyokawa H, Yamao J, et al. Antitumor effect of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan for orthotopic rat pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2014;43(6):886-90. DOI:10.1097/MPA.0000000000000125
36. Park YA, Choi CH, Do IG, et al. Dual targeting of angiotensin receptors (AGTR1 and AGTR2) in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014;135(1):108-17. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.06.031
37. Kawakami Y, Matsuo K, Murata M, et al. Expression of angiotensin II receptor-1 in human articular chondrocytes. *Arthritis*. 2012;2012:648537. DOI:10.1155/2012/648537
38. Goto M, Sasano M, Fuzisawa M, et al. Constitutive production of angiotensin converting enzyme from rheumatoid nodule cells under serum free conditions. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(6):7412. DOI:10.1136/ard.51.6.741
39. Veale D, Yanni G, Bresnihan B, et al. Production of angiotensin converting enzyme by rheumatoid synovial membrane. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(4):476-80. DOI:10.1136/ard.51.4.476
40. Da Silveira KD, Coelho FM, Vieira AT, et al. Anti-inflammatory effects of the activation of the angiotensin-(1-7) receptor, MAS, in experimental models of arthritis. *J Immunol*. 2010;185(9):5569-76. DOI:10.4049/jimmunol.1000314
41. Mori J, Patel VB, Ramprasath T, et al. Angiotensin 1-7 mediates renoprotection against diabetic nephropathy by reducing oxidative stress, inflammation and lipotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(8):812-21. DOI:10.1152/ajprenal.00655.2013
42. Gounder VK, Arumugam S, Arozal W, et al. Olmesartan protects against oxidative stress possibly through the Nrf2 signaling pathway and inhibits inflammation in daunorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *Int Immunopharmacol*. 2014;18(2):282-9. DOI:10.1016/j.intimp.2013.11.018



Статья поступила в редакцию /
The article received: 20.01.2021

OMNIDOCOR.RU

Согласие. Современная трактовка: «Добровольное Информированное Согласие»

А.Г. Чучалин✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Статья посвящена добровольному информированному согласию. В ней затронуты исторические вопросы становления этой проблемы в современном здравоохранении и медицинской науке. Подчеркивается историческая роль Нюрнбергского кодекса, который взят за основу Всеобщей декларации прав человека, Этического кодекса Всемирной медицинской ассоциации (The World Medical Association, WMA), Декларации о биоэтике и правах человека, т.е. документов, определивших миропорядок после окончания Второй мировой войны.

Ключевые слова: добровольное информированное согласие, этический кодекс, Всемирная Ассоциация Врачей (WMA), Декларация о биоэтике и правах человека

Для цитирования: Чучалин А.Г. Согласие. Современная трактовка: «Добровольное Информированное Согласие». Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 640–644. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200797

HISTORY OF MEDICINE

Consent. Modern interpretation: "Voluntary Informed Consent"

Alexandr G. Chuchalin✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The article is devoted to voluntary informed consent. It considers the historical issues of the formation of this concept in modern health care and medical science. The article highlights a historical role of the Nuremberg Code which was taken as the basis for the Universal Declaration of Human Rights, the World Medical Association (WMA) Code of Ethics, the Declaration on Bioethics and Human Rights, i.e. documents that defined the world order after the end of World War II.

Keywords: voluntary informed consent, code of ethics, World Medical Association (WMA), Declarations on Bioethics and Human Rights

For citation: Chuchalin AG. Consent. Modern interpretation: "Voluntary Informed Consent". Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 640–644. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200797

Основным мотивом написания данной статьи явился выход в свет электронного издания «Guide to Informed Consent Compliance» (май 2020 г.). Это обширный документ, в котором освещены современные подходы в трактовке «Добровольного Информированного Согласия» (ДИС). Статья состоит из двух частей: в первой описано становление понятия ДИС, вторая содержит основные положения современных этических взглядов на данную проблему.

История формирования понятия ДИС тесно связана с международным трибуналом над фашистскими преступниками, который известен как Нюрнбергский процесс. Международный трибунал давал правовую оценку фашизму. В процессе слушаний возникла необходимость выделить в отдельное дело производство деятельности врачей фашистской Германии. На скамье подсудимых оказались 28 врачей во главе с личным врачом Адольфа Гитлера доктором Брандтом.

Он осуществлял курацию медицинских центров, в которых велась подготовка врачебного персонала для работы в лагерях смерти. Трибунал установил факты, вопиющие по своей жестокости и античеловечности. Это по своей сущности являлось этической катастрофой нацистской Германии. Результатом работы трибунала стал документ, известный как Нюрнбергский кодекс. В табл. 1 приводятся десять положений кодекса.

Так впервые в истории человечества провозглашен принцип ДИС. На смену патернализму пришло уважение достоинства и прав человека в принятии решения о своем здоровье, что осуществлялось через процесс ДИС. В меди-

цине произошли качественные изменения взаимоотношения врача и его пациента.

Нюрнбергский кодекс оказал существенное влияние на последующую разработку целого ряда международных документов, которые сыграли важную роль в формировании поствоенного миропорядка. К таким документам, бесспорно, следует отнести Всеобщую декларацию прав человека, принятую Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций (ООН) 10 декабря 1948 г. (резолюция 217А).

Мировое врачебное сообщество объединилось во Всемирную медицинскую ассоциацию (WMA). Этический кодекс WMA является основополагающим документом, который включил основные положения Нюрнбергского кодекса. WMA на протяжении последних 70 лет проводит активную работу по распространению этических принципов в здравоохранении и медицине. В табл. 2 перечисляются Ассамблеи WMA, в повестку сессий которых включались этические вопросы.

Перечисление прошедших Ассамблей WMA свидетельствует о том, насколько этическая тематика напряжена в дискуссиях последнего времени.

Нюрнбергский кодекс и Всеобщая декларация по правам человека легли в основу подготовки такого документа, как Декларация о биоэтике и правах человека, которая подготовлена экспертами специализированного учреждения ООН по вопросам образования, науки и культуры (ЮНЕСКО) и опубликована в 2005 г. Большой вклад в подготовку этого всеобъемлющего документа внесли российские философы Б.Г. Юдин и Р.Г. Апресян.

Информация об авторе / Information about the author

✉ Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(499)780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6808-5528

✉ Alexandr G. Chuchalin. E-mail: pulmomoskva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6808-5528

Таблица 1. Нюрнбергский кодекс (1947 г.)
Table 1. Nuremberg Code (1947)

1. Добровольное информированное согласие
2. Эксперимент должен быть на благо человечества, а его результаты невозможно получить другими методами
3. Эксперимент должен быть основан на предшествующих исследованиях на животных
4. Нужно избегать физических, умственных страданий и травм
5. Эксперимент не должен приводить к смерти или инвалидности
6. Понимание риска и пользы
7. Нужно защищать участников научных исследований от травм, инвалидности или смерти
8. Эксперименты над людьми должны проводиться только научно квалифицированным персоналом
9. Участники научных исследований вправе прекратить свое участие
10. В ходе эксперимента исследователь, отвечающий за его проведение, должен быть готов прекратить его на любой стадии, если профессиональные соображения, добросовестность и осторожность в суждениях, требуемые от него, дают основания полагать, что продолжение эксперимента может привести к ранению, инвалидности или смерти испытуемого

Таблица 2. Ассамблеи WMA, в повестку сессий которых включались этические вопросы
Table 2. WMA Assemblies with Ethical Issues on the Agenda

- На 18-й Генеральной Ассамблее WMA, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., исправлена и дополнена
- На 29-й Генеральной Ассамблее WMA, Токио, Япония, октябрь 1975 г.
- На 35-й Генеральной Ассамблее WMA, Венеция, Италия, октябрь 1983 г.
- На 41-й Генеральной Ассамблее WMA, Гонконг, сентябрь 1989 г.
- На 48-й Генеральной Ассамблее WMA, Сомерсет Вест, ЮАР, октябрь 1996 г.
- На 52-й Генеральной Ассамблее WMA, Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.
- На 53-й Генеральной Ассамблее WMA, Вашингтон, США, 2002 г. (добавлено разъяснение)
- На 55-й Генеральной Ассамблее WMA, Токио, Япония, 2004 г. (добавлено разъяснение)
- На 59-й Генеральной Ассамблее WMA, Сеул, Южная Корея, октябрь 2008 г.
- На 64-й Генеральной Ассамблее WMA, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.



Рис. 1. Биоэтика.

Fig. 1. Bioethics.

Этические принципы, согласно Декларации, рассматриваются достаточно широко; они отражают всестороннюю деятельность человека. Декларация включила 15 принципов:

1. Человеческое достоинство и права человека.
2. Благо и вред.
3. Автономия и индивидуальная ответственность.
4. Согласие.
5. Лица, не обладающие правоспособностью давать согласие.
6. Признание уязвимости человека и уважение целостности личности.
7. Неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность.
8. Равенство, справедливость и равноправие.
9. Недопущение дискриминации и стигматизации.
10. Уважение разнообразия культур и плюрализма.
11. Солидарность и сотрудничество.
12. Социальная ответственность и здоровье.
13. Совместное использование благ.
14. Защита будущих поколений.
15. Защита окружающей среды, биосферы и биоразнообразия.

Впервые включен такой раздел, как этика окружающей среды. На **рис. 1** суммирована разнообразная деятельность человека и этические аспекты его деятельности.

В структуре ЮНЕСКО открыто несколько комитетов, которые занимаются текущими вопросами биоэтики. Следует подчеркнуть, что каждый из перечисленных международных документов начинается с признания достоинства и уважения прав человека, т.е. основное положение Нюрнбергского кодекса легло в основу разработки перечисленных выше деклараций и Этического кодекса WMA.

Наконец, необходимо подчеркнуть этические принципы научных исследований, разработанные в США и известные как Бельмонтский отчет (1974 г.). В **табл. 3** приводятся этические принципы организации научного исследования.

Актуальность этических проблем современного общества возросла в XXI в. На повестку дня вышли такие этические вызовы текущего столетия, как искусственный интеллект, редактирование генома человека, новое родительство, новые технологии педагогического процесса.

Особую остроту текущего момента представляют новые инфекционные заболевания XXI века. Человеческое общество впервые столкнулось с новыми инфекционными заболеваниями, к которым следует отнести SARS (2002 г.),

Таблица 3. Бельмонтский отчет (Belmont report), 1974 г.**Table 3. Belmont report, 1974**

В 1974 г. Национальный комитет США по защите прав участников биомедицинских и поведенческих исследований получил задание определить основополагающие этические критерии этих исследований

В 1979 г. результатом работы специалистов стал Бельмонтский отчет, основными положениями которого являются:

1. Уважение к человеку
2. Милосердие
3. Справедливость

В настоящее время Бельмонтский отчет служит в качестве фундаментальных принципов научно-исследовательской работы в США

MERS (2012 г.), COVID-19, возбудителем которого является SARS-CoV-2. Этиологию перечисленных вирусных заболеваний связывают с мутацией генома коронавируса. Перечисляя инфекционные заболевания этого столетия, следует также указать на пандемию гриппа, которая произошла в 2009 г. Возбудителем гриппа явился калифорнийский штамм H1N1, который впервые идентифицирован в человеческой популяции. Среди других заболеваний большое беспокойство вызывают лихорадка Эбола (страны Африканского континента) и болезнь Зика (страны Латинской Америки). Одной из остро обсуждаемых тем является проблема новых инфекционных заболеваний, а также вновь возвращающихся инфекционных заболеваний, как, например, оспы и др. Эти новые вызовы цивилизации подчеркивают уязвимость человека и остро ставят вопрос о его бытии.

Все перечисленные события текущего столетия остро поставили вопросы об этике современного общества. Выход в свет «Guide to Informed Consent Compliance» (2020 г.) в этом отношении является своевременным и требует всестороннего обсуждения, новой трактовки ДИС.

Актуальность данной темы обосновывается еще и тем, что в период пандемии инфекционного заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, возникла необходимость проведения широкомасштабных исследований. По своему охвату и интенсивности равных исследований в истории нет, они коснулись таких разделов, как эпидемиология инфекционного процесса, профилактические мероприятия, антивирусная терапия, терапия пневмонического процесса и методов интенсивной терапии, а также апробации вакцин нового поколения. С этических позиций возник целый ряд конфликтов, которые достаточно широко обсуждались не только обществом профессиональных врачей, но и общественностью. В этой связи актуальность ДИС приобрела особую остроту. Необходимо соблюдать традиционные этические принципы врачевания: «Primum non nocere! Voluntas aegroti suprema lex! Salus aegroti suprema lex!» Вся деятельность врача и медицинского персонала должна быть подчинена интересам больного, при этом необходимо уйти от принципов патернализма и реализовать принцип ДИС. Далее более подробно рассматривается смысловая составляющая каждого из этих ключевых слов.

«Добровольное» – подразумевает глубокое уважительное отношение к достоинству человеческой личности, его правам и его свободам, а также его автономии. В Декларации о биоэтике и правах человека в параграфе №3 рассмат-

ривается достоинство как принцип этической деонтологии. Человеческое достоинство является внутренней ценностью личности, способной к мышлению, чувствованию, словесному общению, свободному выбору и самоопределению в своем поведении и созидательной деятельности. Этика – это наука о человеке (Н.А. Бердяев); человеческое достоинство – это цель в себе. Разное понимание человеческого достоинства можно констатировать в разных культурных и моральных традициях и в разных типах обществ. В академическом словаре Российской академии наук достоинство определяется осознанием человеком своей высокой ценности в качестве члена группы, из-за чего он стремится вести себя так, как должен вести себя член этой группы. «Добровольное» как этическая концепция включает также и правовую сторону. Следует подчеркнуть тонкую грань между правом и обязанностями, поэтому вновь хотелось бы вернуть читателя к толкованию достоинства индивидуума, он должен вести себя как член группы, к которой относится.

Добровольное принятие решения человеком подразумевает, что на него не оказывается какое-либо давление извне; он должен быть свободен в принятии своего решения по проблемам своего здоровья. Таким образом, «добровольное» подразумевает уважительное отношение к достоинству человеческой личности, ее правам и обязанностям, и человек принимает свое решение, будучи свободным. Ф.М. Достоевский, разбирая проблему свободы человека, определил ее следующим образом: «Свобода не в том, чтобы сдерживать себя, а в том, чтобы владеть собой». Н.А. Бердяев – философ свободы – исходит из определения свободы, сделанного Ф.М. Достоевским, и добавляет, что этика есть философия свободы.

Наконец, «добровольное» подразумевает автономию и индивидуальную ответственность человека. Статья №5 Декларации о биоэтике и правах человека рассматривает понятия автономии и ответственности.

Автономия как способность человека к самоопределению, независимым решениям, действиям и оценкам. Автономия подразумевает свободу от патерналистического вмешательства, способность действовать на основе рациональных принципов и правил в соответствии с тем, как данный человек понимает свое благо, личное достоинство и счастье. Согласно кантовскому подходу, автономия – это способность воли самостоятельно устанавливать закон своего действия; согласно утилитарному подходу – способность человека следовать своим собственным предпочтениям.

Вторая часть статьи №5 касается ответственности. Ответственность – это осознание человеком долга принимать решения, действовать надлежащим образом исходя из некоторых обязательств (например, в отношении родителей и т.д.).

В этике понятия автономии и ответственности взаимосвязаны. Ответственность означает автономию; без ответственности нет автономии. Если нет ответственности, автономия превращается в произвол, когда при принятии решения человек не ставит во внимание интересы других.

Некоторая детализация смысла «добровольного» возникла из опыта работы в Этическом комитете при Минздраве России. Большинство проектов, которые приходили на экспертизу в комитет, упускали слово «добровольное», и мы как эксперты понимали, что спонсоры и ученые недооценивали значимость этого ключевого понятия в процессе взаимодействия врача и пациента, тем самым понижая уровень своего проекта.

Таким образом, в термин «добровольное» мы вкладываем смысл уважительного отношения к достоинству человеческой личности, его правам и его свободе, а также его автономии и ответственности.



Рис. 2. Питирим Александрович Сорокин (1889–1968). Редкая фотография в период его эмиграции в США.

Fig. 2. Pitirim Alexandrovich Sorokin (1889–1968). A rare photograph during his migration to the United States.

Центральное место в подготовке документа ДИС играет текст информированного согласия; его не следует рассматривать как листок, который нужно подписать, т.е. рассматривать процедуру ДИС формально. Возникает, естественно, вопрос, кто является автором данного документа: спонсор, научный руководитель проекта, организация пациентов? Изначально составление документа инициируется спонсором и рассматривается на заседании экспертов по конкретной теме с участием научного руководителя проекта. Следующий немаловажный этап – это утверждение документа. Предпочтение следует отдать научно-практическим обществам, иногда их несколько, с тем, чтобы текст информированного согласия получил одобрение. Однако в обществе должна существовать структура, которая бы утверждала текст информированного согласия. Примером могут служить США, где в структуре Национального института здоровья и Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) функционирует организация Institution Review Board (IRB), которой предписано утверждение текста информированного согласия. Важную роль играет также и ассоциация врачей США. Наконец, в процессе прохождения ДИС он рассматривается на заседании этического комитета. Эксперты этического комитета рассматривают документ проекта исследования в целом, но особое внимание уделяют экспертной оценке текста информированного согласия. Практика показывает, что эта часть проекта наиболее уязвима. Некоторым эталоном является опыт международных фармакологических компаний, что касается российских проектов, то данная его часть часто содержит замечания совета по этике. Причиной тому является необходимость обучения как спонсора, так и научных руководителей процессу составления текста информированного согласия.

Базовым элементом информированного согласия является та его часть, в которой рассматриваются цель исследования, продолжительность исследования, в котором будет участвовать волонтер; четкое описание всех процедур исследования.

Важным разделом ДИС является описание возможных нежелательных реакций; при некоторых исследованиях необходимо рассматривать и побочные реакции на проводимое лечение или же инструментальное обследование. Эта часть документа должна быть тщательно проанализирована экспертами и в понятной и доступной форме объяснена пациенту. В обязанность свидетеля входит контроль над тем, как врач доходчиво объясняет это больному или же членам его семьи.

Относительно новым условием формирования документа ДИС является участие свидетеля, на что ранее обращено внимание. Свидетель процедуры информированного согласия должен быть убежден в том, что врач изложил в доходчивой форме возможность развития нежелательных реакций, а пациент их понял. В этом состоит роль свидетеля; он должен отметить в документе, что этот процесс осуществлен профессионально.

Врачу предстоит при обсуждении исследовательского проекта обсудить также с больным преимущества, которые он получает, участвуя в этом исследовании или проведении определенных методов лечения и обследования.

Специальное место занимает раздел финансовой заинтересованности человека: участвуя в предполагаемом исследовании, он должен получить четкую и ясную информацию по финансовой компенсации своего участия.

На всех этапах реализации проекта у больного сохраняется право выхода из него.

Современные требования к тексту информированного согласия предусматривают две его формы: развернутый текст и короткая форма, с изложением самого проекта и целей исследования.

Особая ситуация может сложиться, когда при жизнеугрожающих заболеваниях возникает необходимость ускоренного прохождения процедуры ДИС. Подобное решение на государственном уровне принимается в структурах организации здравоохранения. Такая ситуация сложилась при регистрации вакцин нового поколения для профилактики инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Возникла необходимость проведения всей процедуры апробации вакцин в более сжатые сроки, чем это обычно принято в повседневной практике.

Особое место занимает прохождение ДИС у лиц, которые по разным причинам не могут самостоятельно принимать решения. В первую очередь это касается больных психиатрического профиля с нарушением когнитивной функции.

Этические проблемы пронизывают весь процесс формирования и прохождения ДИС. Необходимо подчеркнуть этические аспекты плацебо и ноцебо. Последний редко освещается в отечественной литературе. Под эффектом ноцебо понимается процесс ухудшения состояния здоровья пациента под влиянием той информации, которая ему сообщается в процессе общения его с врачом или же медицинским персоналом. Выделяют следующие формы ноцебо: психосоматическое ухудшение состояния здоровья вследствие ожидания развития побочных реакций; психосоматическое ухудшение в желании ухудшения своего здоровья, наконец, ухудшение состояния здоровья вследствие исходного настроения пациента на такой сценарий развития событий.

В современных исследованиях редко учитываются и анализируются эффекты плацебо и ноцебо, особенно это касается последнего.

Таким образом, ДИС играет исключительно важную роль в современной медицинской практике, затрагивая ее основные направления, в первую очередь это касается этики. Она предназначена отличить добро от зла, что достигается через осознание ценности. Самая высокая ценность есть здоровье человека и его бытие.

Одним из основоположников теорий социальной стратификации и социальной мобильности является русский и американский ученый, социолог и культуролог, основатель социологического факультета в Гарвардском университете и в последующем президент Американской социологической ассоциации Питирим Александрович Сорокин. В своем труде «Социальная и культурная динамика» он писал: «Что бы ни случилось со мной в будущем, я уверен, что три вещи

навсегда останутся убеждениями моего сердца и ума. Жизнь, как бы ни тяжела она была, – это самая высшая, самая прекрасная, самая чудесная ценность в этом мире. Превратить ее в служение долгу – вот еще одно чудо, способное сделать жизнь счастливой. В этом я также убежден. И, наконец, я убежден, что ненависть, жесткость и несправедливость не могут и никогда не смогут построить на земле Царство Божие. К нему ведет лишь один путь: путь самоотверженной творческой любви, которая заключается не в молитве только, а, прежде всего – в действии».

Этические вызовы XXI в. остро поставили вопросы этического образования общества, этического мониторинга складывающихся событий в мире, подготовки этических деклараций при проведении научных исследований. Для достижения этих целей необходимо создать стройную систему принятия этических решений; эту задачу необходимо отнести к проблеме национальной безопасности нашего государства.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Список сокращений

ДИС – добровольное информированное согласие

WMA – Всемирная медицинская ассоциация

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.01.2021



OMNIDOCTOR.RU