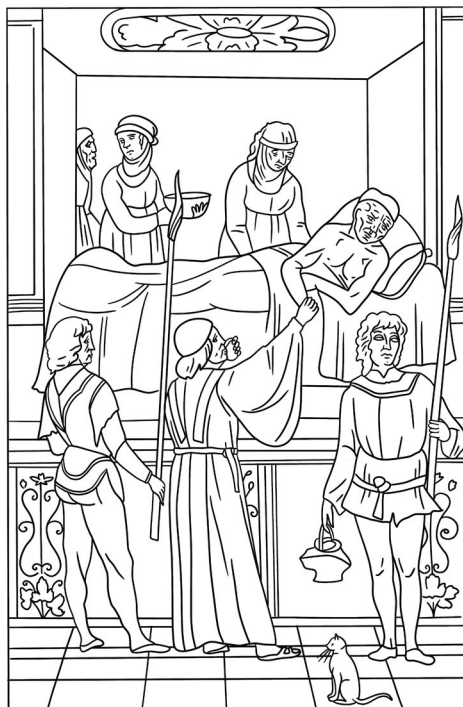


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 94

—
5.2022

CONSILIUM | OmniDoctor
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 Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований 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**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 314)

j.astrakhantseva@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.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 авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 23.05.2022
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 7800 экз.
Свободная цена

Адрес типографии: ООО «Буки Веди»
117393, Москва,
ул. Профсоюзная, 56

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 94

5.2022

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, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.В. ФОМИН, чл.-кор. 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), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),

В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),

Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),

А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),

К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),

А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),

J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),

М. LEJA (Рига, Латвия), К. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

М. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“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.) includ-
ed 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. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 314)

j.astrakhantseva@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru

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

The editors are not responsible for the content of ad-
vertising 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 au-
thors 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 of-
fer 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: 23.05.2022

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 7 800 copies.

Free price

Printing House: Buki Vedi

56 Profsoyuznaya st.,
Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 94

5.2022

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. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

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

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

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member 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), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),

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

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),

A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),

J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),

M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Е.Л. Насонов

Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: перспективы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.А. Мурадян, Д.А. Сычев, Д.А. Благовестнов, Д.И. Петров, Д.С. Скукин, И.П. Епифанова, Ж.А. Созаева, А.А. Качанова, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, Е.А. Гришина

Оценка ассоциации полиморфизмов гена CYP2C8 с эффективностью и безопасностью кеторолака у пациентов с послеоперационным болевым синдромом

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 функциональных ограничений у больных ревматоидным артритом

Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева, Е.Е. Губарь, С.И. Глухова, Е.А. Василенко, Е.Л. Насонов

Бремя прогрессирования псориатического артрита. Данные общероссийского регистра

Т.М. Решетняк, Ф.А. Чельдиева, М.В. Черкасова, А.М. Лапа, Е.Л. Насонов

Антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин у пациентов с антифосфолипидным синдромом

М.А. Королев, Е.А. Лetyагина, А.Э. Сизиков, Л.А. Богодерова, Ю.Б. Убшаева, В.О. Омельченко, А.А. Акимова, А.А. Муллагалиев, О.А. Чумасова, Ю.Д. Курочкина

Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами

Д.Г. Тимохина, Т.В. Дубинина, А.Б. Демина, О.А. Кричевская, Ш.Ф. Эрде

Достижение клинико-лабораторной и ASAS-частичной ремиссии пациентами с ранним аксиальным спондилоартритом по данным когорты КоРСАр на 3-м году наблюдения

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

Активность анкилозирующего спондилита у женщин в течение года после родов

EDITORIAL ARTICLE

605 Evgeny L. Nasonov

Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases

ORIGINAL ARTICLES

610 Andranik A. Muradian, Dmitry A. Sychev, Dmitry A. Blagovestnov, Demyan I. Petrov, Dmitry S. Skukin, Irina P. Epifanova, Zhannet A. Sozaeva, Anastasia A. Kachanova, Natalia P. Denisenko, Sherzod P. Abdullaev, Elena A. Grishina

Evaluation of the association of polymorphisms of the CYP2C8 gene with the efficacy and safety of ketorolac in patients with postoperative pain syndrome

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

Successful psychopharmacotherapy of anxiety and depressive disorders improve functional limitations in patients with rheumatoid arthritis

622 Yulia L. Korsakova, Elena Yu. Loginova, Tatiana V. Korotaeva, Elena E. Gubar, Svetlana I. Glukhova, Elizaveta A. Vasilenko, Evgeny L. Nasonov

The burden of progression of psoriatic arthritis. All-Russian register data

628 Tatiana M. Reshetnyak, Fariza A. Cheldieva, Mariya V. Cherkasova, Aleksander M. Lila, Evgeny L. Nasonov

Antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex in the diagnosis of antiphospholipid syndrome

636 Maxim A. Korolev, Elena A. Letyagina, Alexey E. Sizikov, Larisa A. Bogoderova, Yuliya B. Ubshaeva, Vitaly O. Omelchenko, Anna A. Akimova, Arsen A. Mullagaliev, Oksana A. Chumasova, Yuliya D. Kurochkina

Immuno-inflammatory rheumatic diseases and COVID-19: analysis of clinical outcomes according to the data of the register of patients of the Novosibirsk region receiving therapy with genetically engineered biological drugs

642 Daria G. Timokhina, Tatyana V. Dubinina, Anastasia B. Demina, Olga A. Krichevskaya, Shandor F. Erdes

Achievement of clinical-laboratory and ASAS-partial remission in patients with early axial spondyloarthritis according to the ESAC cohort at the 3rd year of follow-up

647 Olga A. Krichevskaya, Tatyana V. Dubinina, Ekaterina V. Ilinykh, Svetlana I. Glukhova, Anastasia B. Demina, Irina A. Andrianova

Activity of ankylosing spondylitis in women within one year after childbirth

О.В. Добровольская, Н.В. Торопцова, А.Ю. Феклистов, Н.В. Демин, А.О. Сорокина, О.А. Никитинская
Фенотипы состава тела, физическая работоспособность и качество жизни у женщин с ревматоидным артритом

654 Olga V. Dobrovolskaya, Natalia V. Toroptsova, Alexey Yu. Feklistov, Nikolay V. Demin, Arina O. Sorokina, Oksana A. Nikitinskaya
Phenotypes of body composition, physical performance and quality of life in women with rheumatoid arthritis

Е.А. Галушко, А.В. Гордеев, Е.В. Матьянова, Ю.А. Олюнин, Е.Л. Насонов
Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты

661 Elena A. Galushko, Andrey V. Gordeev, Elena V. Matyanova, Yuri A. Olyunin, Evgeny L. Nasonov
Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results

А.И. Хрипун, А.В. Старшинин, Ю.О. Антипова, М.А. Лысенко, Ю.В. Урожаева, О.Ф. Гавриленко, Н.А. Русанцова, А.А. Тяжельников, Е.Ю. Тихановская, Н.В. Околот, М.В. Соколова, Д.С. Фомина, Е.Н. Симонова, Т.С. Круглова, А.А. Чернов, А.И. Загребнева
Опыт применения левилимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе

668 Alexei I. Khripun, Andrey V. Starshinin, Yulia O. Antipova, Mariana A. Lysenko, Yulia V. Urozhayeva, Olga F. Gavrilenko, Natalya A. Rusanova, Andrei A. Tyazhelnikov, Elena Yu. Tikhonovskaya, Natalia V. Okolot, Maria V. Sokolova, Daria S. Fomina, Elena N. Simonova, Tatiana S. Kruglova, Anton A. Chernov, Alena I. Zagrebneva
Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment

У.А. Маркина, Д.С. Фомина, М.С. Лебедкина, Т.С. Круглова, А.А. Чернов, А.И. Загребнева, З.Ю. Мутувина, А.В. Караулов, Е.И. Алексеева, М.А. Лысенко
Эффективность и безопасность регданвимаба у пациентов с легким/среднетяжелым течением COVID-19 и высоким риском прогрессирования заболевания: ретроспективное исследование в условиях стационара кратковременного пребывания

675 Ulyana A. Markina, Daria S. Fomina, Marina S. Lebedkina, Tatiana S. Kruglova, Anton A. Chernov, Alena I. Zagrebneva, Zinaida Yu. Mutovina, Alexander V. Karaulov, Ekaterina I. Alexeeva, Mariana A. Lysenko
Efficacy and safety of regdanvimab in patients with mild/moderate COVID-19 and high risk of progression of the disease: a retrospective study in a short-term stay unit

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Т.С. Паневин, А.О. Бобкова, А.Е. Каратеев, Е.Г. Зоткин
Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли

683 Taras S. Panevin, Anastasia O. Bobkova, Andrey E. Karateev, Evgeniy G. Zotkin
Endogenous estrogen deficiency and the development of chronic musculoskeletal pain: A review

Ю.В. Быков, Р.А. Беккер
Специфическое лечение астенических состояний: в фокусе сульбутиамин

689 Yuri V. Bykov, Roman A. Bekker
On the specific treatment of asthenic states: focus on sulbutiamine

ЛЕКЦИИ

LECTURES

Т.В. Бекетова
Неинфекционное воспалительное поражение аорты и крупных артерий

695 Tatiana V. Beketova
Non-infectious diseases of the aorta and large arteries

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

Н.М. Буланов, П.И. Новиков, М.А. Литвинова, С.В. Моисеев
Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям

704 Nikolay M. Bulanov, Pavel I. Novikov, Mariia A. Litvinova, Sergey V. Moiseev
Classification of systemic vasculitis: evolution from eponyms to modern criteria

Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: перспективы

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

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), приведшие к существенному улучшению прогноза у многих пациентов, фундаментальные медицинские проблемы этой патологии – восстановление качества жизни и снижение летальности до популяционного уровня – далеки от разрешения. Это послужило стимулом к изучению новых подходов к фармакотерапии ИВРЗ, один из которых связан с использованием низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы – Янус-киназы. Рассмотрены современные достижения, касающиеся применения ингибиторов Янус-киназы в лечении ИВРЗ и COVID-19.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, цитокины, ингибиторы Янус-киназы, COVID-19

Для цитирования: Насонов Е.А. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: перспективы. Терапевтический архив. 2022;94(5):605–609. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201501

EDITORIAL ARTICLE

Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases

Evgeny L. Nasonov✉

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

Abstract

Despite great advances in the diagnosis and treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases, which have led to a significant improvement in the prognosis in many patients, the fundamental medical problems of this pathology – the restoration of the quality of life and the reduction of mortality to the population level – are far from being resolved. This served as a stimulus for the study of new approaches to the pharmacotherapy of IVRD, one of which is associated with the use of low molecular weight chemically synthesized drugs that inhibit intracellular "signaling" molecules – Janus kinase. Modern advances regarding the use of Janus kinase inhibitors in the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases and COVID-19 are considered.

Keywords: immunoinflammatory rheumatic diseases, cytokines, Janus kinase inhibitors, COVID-19

For citation: Nasonov EL. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):605–609. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201501

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ), которые на основе ведущих механизмов патогенеза условно подразделяются на аутоиммунные и аутовоспалительные [1, 2], характеризуются хроническим, прогрессирующим течением, обычно поражают лиц детского, молодого и среднего возраста, их частота в популяции колеблется от 3 до 7%. В спектре ИВЗ особое место занимают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), к универсальным характеристикам ИВРЗ можно отнести генетическую предрасположенность, определяющую «чувствительность» к факторам внешней среды (вирусные инфекции, курение, пародонтоз, ожирение, биомеханический и психический стрессы) и нарушению процессов иммунорегуляции и воспаления; неконтролируемый «провоспалительный» иммунопатологический процесс, определяющий эффективность противовоспалительной терапии и характеризующийся уникальным «цитокиновым» автографом для каждой нозологической формы; высокую частоту коморбидной патологии, связанной с неконтролируемым воспалением и включающей интеркуррентные вирусные и бактериальные

инфекции, раннее ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов и патологии миокарда, остеопоротические переломы костей скелета и саркопения, поражение нервной системы, проявляющееся депрессией, усталостью, нарушением восприятия боли; ухудшение качества и сокращение продолжительности жизни [3, 4].

Расшифровка механизмов патогенеза ИВРЗ послужила основой для разработки широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела (мАТ) или рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов или патологическую активацию клеток иммунной системы [5–7]. В ряду достижений в инновационной терапии ИВРЗ особое место занимает создание препаратов нового класса – ингибиторов Янус-киназ (Janus kinase – JAK) [8, 9] которые в 2022 г. отмечают 10-летний юбилей [10]. Материалы, касающиеся молекулярных механизмов действия этих препаратов, заключающихся в обратной и селективной ингибции различных изоформ JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и tyrosine kinase 2 – TYK2), суммированы

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», зав. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@iramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

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

Таблица 1. Общая характеристика ингибиторов JAK, зарегистрированных в России [13–16]
Table 1. General characteristics of JAK inhibitors registered in Russia [13–16]

	Упадацитиниб (Rinvoq)	Тофацитиниб (Xeljanz)	Барицитиниб (Olmiant)
Ингибция JAK	JAK1	JAK1>JAK3>JAK2	JAK1=JAK2
Доза	15 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза в день	2 мг 1 раз в день
Зарегистрированные показания	РА, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит	РА, псориатический артрит (ювенильный псориатический артрит >2 лет), язвенный колит, полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (>2 лет)	РА, атопический дерматит, COVID-19
Клинические рекомендации	РА, псориатический артрит	РА, псориатический артрит	РА

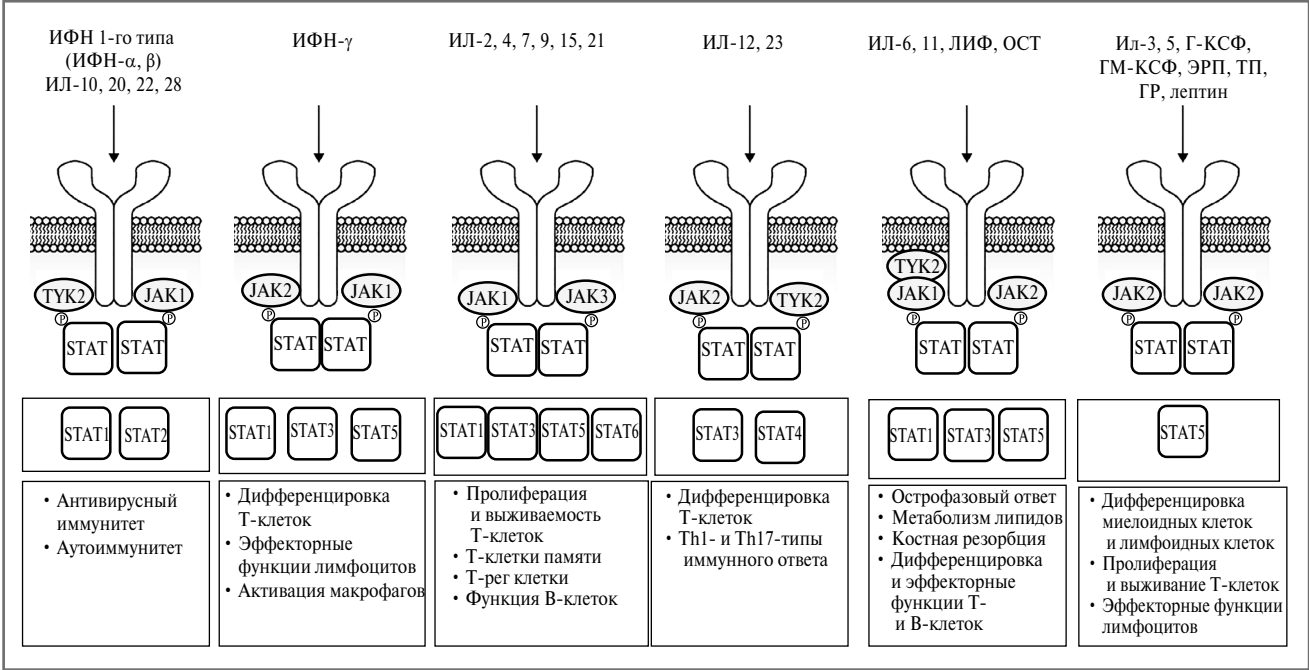


Рис. 1. Сигнальный путь JAK-STAT и селективность ингибиторов JAK.
Fig. 1. JAK-STAT signaling pathway and selectivity of JAK inhibitors.

в серии обзоров [8–11]. Класс-специфическими фармакологическими характеристиками ингибиторов JAK являются быстрое развитие и прекращение противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов после назначения и отмены препаратов. Следует особо подчеркнуть, что, хотя сигнализация нескольких патогенетически значимых при ИВЗ цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ)-1α/β и ИЛ-17, не опосредуется JAK-STAT, их конечные биологические эффекты могут напрямую (или опосредованно) быть связаны с JAK-зависимыми цитокинами как на молекулярном уровне (взаимодействие с сигнальными путями этих цитокинов), так и в рамках регуляции «цитокиновой» сети (рис. 1).

Иммуновоспалительные ревматические заболевания

В ревматологии ингибиторы JAK классифицируются как «таргетные» синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [12]. Их внедрение в клиническую практику существенно расширило возможности фармакотерапии ревматоидного артрита (РА), а в последующем и других ИВЗ [9, 11]. Общая характеристика ингибиторов JAK суммирована в табл. 1.

В настоящее время ингибиторы JAK (наряду с ГИБП) включены в международные и национальные рекомендации по лечению РА [17, 18], псориатического артрита (тофацитиниб, упадацитиниб) [19] и язвенного колита (тофацитиниб) [20].

Хотя сравнительных рандомизированных контролируемых исследований, касающихся сравнений ингибиторов JAK при РА, не проводилось, данные метаанализов свидетельствуют об их сходных эффективности и безопасности при раннем и развернутом РА (в комбинации с метотрексатом), не уступающих ингибиторам ФНО-α (адалимумаб), в виде монотерапии, замедлении прогрессирования деструкции суставов, преодолении резистентности к одному или нескольким ГИБП с различными механизмами действия [13–16, 21]. Ингибиторы JAK (тофацитиниб и упадацитиниб) обладают сходной эффективностью с ГИБП, используемыми для лечения псориатического артрита (мАТ к ФНО-α, ИЛ-17 и 23) [22] и спондилоартритом (мАТ к ФНО-α и ИЛ-17) [23].

Ингибиторы JAK характеризуются благоприятным профилем безопасности. Большинство нежелательных лекарственных реакций (НЛР) предсказуемо, так как связано с блокированием «JAK-зависимой» физиологической регуля-

ции иммунитета и гомеостаза [24, 25]. Поскольку ингибиторы JAK подавляют эффекты цитокинов, принимающих участие в противоинфекционном иммунитете, развитие инфекционных осложнений (верхние дыхательные пути, мочеполовая система и желудочно-кишечный тракт) относится к числу наиболее частых НЛР. Однако инфекционные осложнения в большинстве случаев не тяжелые и не приводят к прерыванию лечения. Частота тяжелых инфекций, в том числе оппортунистических (туберкулез, грибковые инфекции, пневмоцистная пневмония), сходна с таковой на фоне лечения ГИБП. Исключением является герпетическая инфекция (*Herpes zoster*), риск которой выше, чем на фоне лечения ГИБП, особенно при сопутствующем применении глюкокортикоидов и метотрексата. Поскольку JAK2 регулирует сигнализацию цитокинов и факторов роста, участвующих в пролиферации и выживаемости гемопоэтических клеток, ингибция JAK2, характерная для барицитиниба, ассоциируется с развитием гематологических нарушений (анемия, нейтропения, тромбоцитопения). К другим НЛР относятся транзиторное нарушение функции почек, увеличение концентрации печеночных трансаминаз и риск перфорации кишечника. Данные, касающиеся риска венозных тромбозов, на которые обращалось внимание при анализе результатов рандомизированных контролируемых исследований, не нашли подтверждения в последующих мета-анализах этих исследований [26]. В то же время материалы длительного лечения тофацитинибом ($n=1455$) пациентов с РА (ORAL Surveillance) [27] и данные регистра STAR-RA (Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis), включающего 102 263 пациента [28], свидетельствуют об умеренном нарастании частоты кардиоваскулярных осложнений у пациентов, получавших тофацитиниб, а по данным исследования ORAL Surveillance, кроме того, частоты злокачественных новообразований и тяжелых НЛР по сравнению с пациентами, лечеными ингибиторами ФНО- α . Поэтому лечение ингибиторами JAK следует проводить с особой осторожностью у пациентов старше 60 лет и имеющих факторы риска кардиоваскулярных осложнений.

Другие ИВЗ

Новое направление применения ингибиторов JAK связано с группой заболеваний и синдромов, определяющихся как интерферопатии 1-го типа, которые подразделяются на моногенные и полигенные (спорадические). Напомним, что интерферон (ИФН) 1-го типа (ИФН- α и β) – «провоспалительные» цитокины, обладающие противовирусной активностью и многообразными гематологическими и иммунными эффектами, сигнализация которых опосредуется JAK1/TYK2 [29, 30]. Получены данные об эффективности ингибиторов JAK у пациентов с моногенными интерферопатиями 1-го типа [31], при системной красной волчанке, дерматомиозите, гигантоклеточном артериите, синдроме Шегрена, системной склеродермии, которые рассматриваются как спорадические интерферопатии 1-го типа [32], а также при различных иммуновоспалительных дерматологических заболеваниях [33, 34].

Коронавирусная болезнь – 2019

Пандемия коронавирусной болезни – 2019 (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, в первую очередь ИВРЗ [35, 36]. Хотя инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется легким/умеренно тяжелым течением

и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов развиваются тяжелая пневмония, реже – острый респираторный дистресс-синдром, коагулопатия и потенциально летальная мультиорганная недостаточность [37]. Эти осложнения рассматриваются как проявления COVID-19-ассоциированного гиперовоспалительного синдрома (цитокиновый шторм), в определенной степени напоминающего синдром активации макрофагов при ИВРЗ [38]. Увеличение синтеза ФНО- α , ИЛ-1, 18 и JAK-зависимых цитокинов (ИЛ-6, ИФН- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор – ГМ-КСФ) коррелирует с тяжестью COVID-19 и неблагоприятным прогнозом [39]. Это послужило основанием для «репозиционирования» (drug repurposing) противовоспалительных препаратов, ранее специально разработанных для лечения ИВРЗ, к которым относятся глюкокортикоиды, ГИБП (в первую очередь МАТ к ИЛ-6 и 1) и ингибиторы JAK [40]. Кроме того, данные биоинформатики (искусственный интеллект) и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что барицитиниб может обладать дополнительным антивирусным механизмом действия за счет специфической блокады киназ семейства NAK (Numb-associated kinases) – AAK1 (AP2-associated protein kinase) и GAK (cyclin G-associated kinase), участвующих в рецептор-опосредованном эндоцитозе SARS-CoV-2 [41]. Эффективность барицитиниба у пациентов с COVID-19, проявляющаяся в более быстрой положительной динамике маркеров воспаления, улучшении респираторного статуса, снижении потребности в искусственной вентиляции легких и летальности, продемонстрирована в 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях и большой серии наблюдательных исследований [42]. Эффективность терапии барицитинибом не зависела от сопутствующего применения глюкокортикоидов и противовирусного препарата ремдесивир (Remdesivir). Частота НЛР у пациентов, получавших барицитиниб, не отличалась от плацебо, включая частоту развития венозных тромбозов. Сходные данные получены и при лечении тофацитинибом, хотя этот препарат не обладает противовирусной активностью.

Другой аспект применения ингибиторов JAK в период пандемии COVID-19 связан с потенциальным риском инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и влиянием на течение и исходы у пациентов с ИВРЗ, заболевшими COVID-19 [43–45]. Противовоспалительная терапия, в том числе и ингибиторами JAK, потенциально может оказывать как отрицательное, так и положительное влияние на течение COVID-19 [40]. С одной стороны, подавляя противовирусный иммунитет, ингибиторы JAK могут способствовать персистенции и генерализации вирусной инфекции, тем самым утяжеляя течение COVID-19, с другой – их иммуномодулирующая активность позволяет контролировать интенсивность вирусиндуцированного воспаления. Материалы, касающиеся эффективности вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов с ИВРЗ, получающих лечение ингибиторами JAK, свидетельствуют об удовлетворительном эффекте вакцинации [46]. По мнению большинства исследователей, польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием НЛР и недостаточной эффективностью, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 [44, 47].

Заключение

Ингибиторы JAK – новый класс противовоспалительных и иммуномодулирующих таблетированных препаратов, уникальный механизм действия которых связан с обратимым

подавлением сигнализации широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, обеспечивает быстрый и стабильный эффект при различных фенотипах и эндотипах ИВЗ за счет влияния на ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития этих заболеваний [9, 10, 12, 13]. Ингибиторы JAK как класс препаратов могут иметь потенциальные преимущества по сравнению с ГИБП. ГИБП блокируют только один «провоспалительный» цитокин, патогенетическое значение которого при различных субтипах заболеваний и на разных стадиях иммунопатологического процесса может существенно различаться [48] и непредсказуемо влиять на продукцию других «провоспалительных» или «антивоспалительных» цитокинов. С этим может быть связана недостаточная эффективность терапии или развитие НЛР, в том числе «парадоксальных», на фоне лечения ГИБП, например, псориаза [49]. Следует принимать во внимание и иммуногенность ГИБП, индуцирующих синтез антилекарственных антител, которые могут приводить к «вторичной» неэффективности ГИБП [50]. Важным достоинством ингибиторов JAK является таблетированная форма препаратов, способствующая лучшей приверженности лечению по сравнению с парентеральным введением ГИБП, которые, кроме того, требуют особых

условий транспортировки и хранения. Наконец, ингибиторы JAK представляют собой химически синтезированные субстанции, что в перспективе может привести к существенному снижению стоимости терапии, по крайней мере сравнимому с биоаналогами ГИБП.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

БПВП – базисные противовоспалительные препараты
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания
ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
ИЛ – интерлейкин
ИФН – интерферон

МАТ – моноклональные антитела
НЛР – нежелательные лекарственные реакции
РА – ревматоидный артрит
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
JAK (Janus kinase) – Янус-киназа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. DOI:10.1371/journal.pmed.0030297
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-95. DOI:10.1038/s41584-021-00652-9
- Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med.* 2021;385(7):628-39. DOI:10.1056/NEJMra1909094
- Van Wesemael T, Huizinga TW, Toes REM, van der Woude D. From phenotype to pathophysiology – placing rheumatic diseases in an immunological perspective. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(3):E166-7. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00369-6
- 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
- Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(7):443-8. DOI:10.1038/nrrheum.2017.95
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-62. DOI:10.1038/nrd.2017.201
- Насонов Е.Л., Лила 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
- Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, Gadina M. JAK inhibitors: Ten years after. *Eur J Immunol.* 2021;51(7):1615-27. DOI:10.1002/eji.202048922
- Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayama S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(3):133-45. DOI:10.1038/s41584-021-00726-8
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):3-5. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204317
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лила А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):62-79 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):62-79 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-62-79
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лила А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):214-24 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immunemediated inflammatory rheumatic diseases (Part II). *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):214-24 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-214-224
- 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
- Насонов Е.Л., Лила А.М. Перспективы применения упадациитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(5):532-43 [Nasonov EL, Lila AM. The progress of rheumatology in the 21st century potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(5):532-43 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-532-543

17. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216655
18. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-23. DOI:10.1002/art.41752
19. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-12. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217159
20. Nwaogu A, Bond A, Smith PJ. Guideline review: Tofacitinib for adults with moderately to severely active ulcerative colitis – NICE guidance. *Frontline Gastroenterol*. 2020;12(2):133-6. DOI:10.1136/flgastro-2020-101502
21. Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research. *RMD Open*. 2020;6(3):e001374. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001374
22. Campanaro F, Batticciotto A, Zaffaroni A, et al. JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(10):102902. DOI:10.1016/j.autrev.2021.102902
23. Keeling S, Maksymowych WP. JAK inhibitors, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: a critical review of clinical trials. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(7):701-15. DOI:10.1080/1744666X.2021.1925541
24. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):234-43. DOI:10.1038/nrrheum.2017.23
25. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):71-87. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-218398
26. Yates M, Mootoo A, Adas M, et al. Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):779-88. DOI:10.1002/art.41580
27. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-26. DOI:10.1056/NEJMoa2109927
28. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, et al. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2022;annrheumdis-2021-221915. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221915
29. Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:96-102. DOI:10.1016/j.coi.2017.09.003
30. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-61 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type i interferon: new evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-61 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-452-461
31. Gómez-Arias PJ, Gómez-García F, Hernández-Parada J, et al. Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors in Type I Interferon-Mediated Monogenic Autoinflammatory Disorders: A Scoping Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(3):733-50. DOI:10.1007/s13555-021-00517-9
32. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-75. DOI:10.1093/rheumatology/kew431
33. Chapman S, Kwa M, Gold LS, Lim HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part I. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(2):406-13. DOI:10.1016/j.jaad.2021.07.002
34. Chapman S, Gold LS, Lim HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part II. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(2):414-22. DOI:10.1016/j.jaad.2021.06.873
35. 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
36. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезни 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):537-50 [Nasonov EL. 2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(5):537-50 (in Russian)]. DOI:10.2644/00403660.2021.05.200799
37. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-73. DOI:10.1056/NEJMr2026131
38. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(5):259-68. DOI:10.1038/nrrheum.2015.179
39. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-44. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30404-5
40. Nissen CB, Sciascia S, de Andrade D, et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e447-59. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00062-X
41. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, et al. Sacco Baricitinib Study Group. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med*. 2020;12(8):e12697. DOI:10.15252/emmm.202012697
42. Florescu DF, Kalil AC. Janus Kinase inhibitors for the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(5):493-6. DOI:10.1097/MCC.0000000000000869
43. Fagni F, Simon D, Tascilar K, et al. COVID-19 and immune-mediated inflammatory diseases: effect of disease and treatment on COVID-19 outcomes and vaccine responses. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(10):e724-36. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00247-2
44. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-54 [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-54 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-239-254
45. Насонов Е.Л., Белов Б.С., Лила А.М., и др. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):666-75 [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666-75 (in Russian)].
46. Seror R, Camus M, Salmon JH, et al. Do JAK inhibitors affect immune response to COVID-19 vaccination? Data from the MAJIK-SFR Registry. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e8-e11. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00314-3
47. Белов Б.С., Лила А.М., Насонов Е.Л. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):21-31 [Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):21-31 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-21-31
48. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):207-14. DOI:10.1097/BOR
49. Mylonas A, Conrad C. Psoriasis: Classical vs. Paradoxical. The Yin-Yang of TNF and Type I Interferon. *Front Immunol*. 2018;9:2746. DOI:10.3389/fimmu.2018.02746
50. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017;31(4):299-316. DOI:10.1007/s40259-017-0231-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.03.2022



Оценка ассоциации полиморфизмов гена *CYP2C8* с эффективностью и безопасностью кеторолака у пациентов с послеоперационным болевым синдромом

А.А. Мурадян^{✉1}, Д.А. Сычев¹, Д.А. Благовестнов¹, Д.И. Петров¹, Д.С. Скукин², И.П. Епифанова¹, Ж.А. Созаева¹, А.А. Качанова¹, Н.П. Денисенко¹, Ш.П. Абдуллаев¹, Е.А. Гришина¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить возможную ассоциацию полиморфизмов гена *CYP2C8* с клинической эффективностью и безопасностью кеторолака в отношении послеоперационной боли.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 107 пациентов после видеолaparоскопической холецистэктомии, которым в качестве послеоперационного обезболивания назначали кеторолак в дозе 30 мг х 2 мл (60 мг) внутримышечно 3 раза в день. Всех пациентов генотипировали по *CYP2C8*. Оценку интенсивности болевого синдрома осуществляли при помощи Визуальной аналоговой шкалы и опросника боли Мак-Гилла. Профиль нежелательных реакций оценивали по динамике показателей красной крови как возможного триггера развития желудочно-кишечных кровотечений по методике глобальной оценки триггеров (Global Trigger Tool – GTT).

Результаты. По данным Визуальной аналоговой шкалы у носителей генотипов *CYP2C8*3* (rs10509681) и *CYP2C8*3* (rs11572080) через 12, 24, 36, 48 ч интенсивность болевого синдрома оказалась ниже, чем у носителей дикого типа ($p < 0,05$). По данным опросника боли Мак-Гилла статистически значимых различий в интенсивности болевого синдрома между двумя группами не обнаружено.

Заключение. У носителей генотипов *CYP2C8*3* (rs10509681) и *CYP2C8*3* (rs11572080) эффективность обезболивания кеторолаком выше, чем у носителей дикого типа. Носительство генотипов *CYP2C8*3* (rs10509681) и *CYP2C8*3* (rs10509681) не влияет на риск развития нежелательных реакций после обезболивания кеторолаком.

Ключевые слова: холецистит, кеторолак, послеоперационное обезболивание, фармакогенетика, *CYP2C8*

Для цитирования: Мурадян А.А., Сычев Д.А., Благовестнов Д.А., Петров Д.И., Скукин Д.С., Епифанова И.П., Созаева Ж.А., Качанова А.А., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Гришина Е.А. Оценка ассоциации полиморфизмов гена *CYP2C8* с эффективностью и безопасностью кеторолака у пациентов с послеоперационным болевым синдромом. Терапевтический архив. 2022;94(5):610–615. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201495

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мурадян Андралик Александрович** – канд. мед. наук, ассистент каф. неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО.

Тел.: +7(968)773-00-77; e-mail: andranik_muradian@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4367-637X

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Благовестнов Дмитрий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., декан хирургического фак-та ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5724-6034

Петров Демьян Игоревич – канд. мед. наук, ассистент каф. неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-7665-0163

Скукин Дмитрий Сергеевич – врач-хирург хирургического отделения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0003-0475-7441

Епифанова Ирина Павловна – ст. лаборант каф. неотложной и общей хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-0892-7153

Созаева Жаннет Алимовна – мл. науч. сотр. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5166-7903

Качанова Анастасия Алексеевна – мл. науч. сотр. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3194-4410

Денисенко Наталья Павловна – канд. мед. наук, зав. отд. персонализированной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3278-5941

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич – канд. биол. наук, зав. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9001-1499

Гришина Елена Анатольевна – д-р биол. наук, доц., дир. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-5621-8266

✉ **Andranik A. Muradian.** E-mail: andranik_muradian@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4367-637X

Dmitry A. Sychev. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Dmitry A. Blagovestnov. ORCID: 0000-0001-5724-6034

Demyan I. Petrov. ORCID: 0000-0001-7665-0163

Dmitry S. Skukin. ORCID: 0000-0003-0475-7441

Irina P. Epifanova. ORCID: 0000-0003-0892-7153

Zhannet A. Sozaeva. ORCID: 0000-0001-5166-7903

Anastasia A. Kachanova. ORCID: 0000-0003-3194-4410

Natalia P. Denisenko. ORCID: 0000-0003-3278-5941

Sherzod P. Abdullaev. ORCID: 0000-0001-9001-1499

Elena A. Grishina. ORCID: 0000-0002-5621-8266

Evaluation of the association of polymorphisms of the *CYP2C8* gene with the efficacy and safety of ketorolac in patients with postoperative pain syndrome

Andranik A. Muradian^{✉1}, Dmitry A. Sychev¹, Dmitry A. Blagovestnov¹, Demyan I. Petrov¹, Dmitry S. Skukin², Irina P. Epifanova¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Anastasia A. Kachanova¹, Natalia P. Denisenko¹, Sherzod P. Abdullaev¹, Elena A. Grishina¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the possible association of *CYP2C8* gene polymorphisms with the clinical efficacy and safety of ketorolac in relation to postoperative pain.

Materials and methods. The study included 107 patients after video laparoscopic cholecystectomy, who received ketorolac (30 mg 2.0 w/m 3 r/d) as postoperative pain relief. All patients were genotyped for *CYP2C8*. The pain syndrome was assessed using the visual analog scale, the McGill pain questionnaire. The profile of adverse reactions was assessed by the dynamics of red blood counts, as a possible trigger for the development of gastrointestinal bleeding according to the method of global assessment of triggers (Global Trigger Tool – GTT).

Results. According to visual analog scale data: in carriers of the genotype *CYP2C8**3 (rs10509681) and *CYP2C8**3 (rs11572080) after 12, 24, 36, 48 hours the intensity of pain syndrome is lower than in carriers of the wild type ($p < 0.05$). According to the McGill pain questionnaire, there were no statistically significant differences in pain intensity between the two groups.

Conclusion. In carriers of the genotype *CYP2C8**3 (rs10509681) and *CYP2C8**3 (rs11572080), the effectiveness of anesthesia with ketorolac is higher than in carriers of the wild type. Carriage of the genotype *CYP2C8**3 (rs10509681) and *CYP2C8**3 (rs10509681) does not affect the risk of developing adverse reactions after ketorolac anesthesia.

Keywords: cholecystitis, ketorolac, postoperative pain relief, pharmacogenetics, *CYP2C8*

For citation: Muradian AA, Sychev DA, Blagovestnov DA, Petrov DI, Skukin DS, Epifanova IP, Sozaeva ZhA, Kachanova AA, Denisenko NP, Abdullaev ShP, Grishina EA. Evaluation of the association of polymorphisms of the *CYP2C8* gene with the efficacy and safety of ketorolac in patients with postoperative pain syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(5):610–615. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201495

Введение

В настоящее время в клинической практике с целью обезболивания, в том числе послеоперационного, наиболее часто применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Несмотря на достаточную эффективность НПВП, их прием сопряжен с рядом нежелательных реакций, таких как НПВП-ассоциированные желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), токсическое поражение сердечно-сосудистой системы, печени и почек [1]. Учитывая как недостаточную эффективность обезболивающих препаратов у некоторых пациентов, так и большое число нежелательных реакций от приема лекарств, в настоящее время активно изучают вопросы о влиянии генетических особенностей организма на эффективность и безопасность обезболивающей терапии. Становится понятно, что индивидуальная анальгетическая эффективность и профиль нежелательных реакций в значительной степени зависят от генетических особенностей организма [2]. Эти особенности могут в значительной мере влиять как на эффективность терапии, в частности обезболивающими препаратами группы НПВП, так и на нежелательные лекарственные реакции путем влияния аллельных вариантов генов (которые представляют собой полиморфные участки генов) на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [3, 4].

Гены, с одной стороны, могут влиять на фармакодинамику, основанную на изменениях в рецепторах к лекарственным препаратам с последующей трансдукцией сигнала (т.е. OPRM1, COMT), с другой – гены посредством семейства ферментов цитохромов P450 (*CYP450*) влияют на фармакокинетику лекарственных препаратов, изменяя соотношение между дозой лекарственного средства и равновесными концентрациями лекарственного средства в сыворотке крови [5, 6]. Различные гены могут влиять на метаболизм наркотических анальгетиков и НПВП, включая семейство *CYP450*, или COMT/ABCB1/OPRM1. Генетические варианты зародышевых линий кодируют ферменты,

метаболизирующие лекарственные средства, транспортеры наркотиков, мишени для лекарств и главного комплекса гистосовместимости (Human Leukocyte Antigens – HLA), которые влияют на индивидуальный ответ на лекарственные средства [7]. Из-за влияния генетических вариаций на лекарственный ответ в эпоху прецизионной медицины перед учеными встает главный вопрос: как назначить «правильный» препарат в «правильной» дозировке для «правильного» пациента [7]? Большинство НПВП метаболизируется изоформой *CYP2C9* цитохрома P450. Для НПВП наиболее значимыми являются 2 аллельных варианта медленных метаболитаторов (*CYP2C9**2 и *CYP2C9**3), снижающие активность фермента *CYP2C9* [8–11]. Роль *CYP2C9* в метаболизме НПВП в той или иной степени зависит от препаратов, фермент участвует в метаболизме большинства НПВП: цефекоксиба, флурбипрофена, ибупрофена, лорноксикама, мефенамовой кислоты, пироксикама и теноксикама, а также диклофенака [12–15]. Кроме того, в метаболизме диклофенака, ибупрофена, теноксикама и цефекоксиба важную роль играет изоформа фермента *CYP2C8* [13–15]. В исследовании 2009 г. помимо роли *CYP2C9* установлена ассоциация «медленных» аллелей *CYP2C8**3 и *CYP2C9**2*3 с повышенным риском развития НПВП-ассоциированных ЖКК, при этом суммарная значимость этих аллелей в развитии ЖКК возросла с отношения рисков (ОР) 1,78 для всех НПВП до ОР 2,33 – для НПВП, которые являются субстратами ферментов *CYP2C8* или *CYP2C9* [14]. Еще в одном исследовании также анализировали ассоциацию между риском развития ЖКК и носительством *CYP2C8**3, ОР при этом составило 1,91 для всех НПВП и 3,40 – для НПВП-субстратов *CYP2C8* [11]. В работе 2007 г. по анализу наличия ассоциации между риском развития диклофенак-индуцированной гепатотоксичности и генетическими полиморфизмами в генах, кодирующих ферменты *CYP2C8*, *UGT2B7* и *ABCC2*, авторы получили результаты, подтверждающие роль этих полиморфизмов в образовании гепатотоксичных метаболитов диклофенака [16]. Факт влияния полиморфизмов

CYP2C8 и CYP2C9 на эффективность обезболивающей терапии НПВП установлен еще в ряде исследований [17, 18]. Так, в исследовании 2004 г. по оценке влияния ферментов CYP2C8 и CYP2C9 на клиренс ибупрофена ученые получили следующие результаты: носители полиморфизмов CYP2C8*3 и CYP2C9*3 (8% популяции) имели чрезвычайно низкие показатели клиренса ибупрофена со значениями в диапазоне от 7 до 27% средних показателей клиренса среди носителей мутаций ($p < 0,001$). Аллель CYP2C9*2 ассоциировался с низким клиренсом только тогда, когда он присутствовал в комбинации с аллелем CYP2C8*3 [18]. В исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, испанские европейцы получали однократную дозу ибупрофена в 400 мг. Чтобы свести к минимуму возможное влияние генотипа CYP2C9 на фармакокинетику ибупрофена, пациентов с генотипом CYP2C9*3/*3 исключили из исследования. Клиренс R-ибупрофена оказался значительно ниже – в 1,7 и 1,6 раза – у гомо- и гетерозигот по CYP2C8*3 соответственно по сравнению с гомозиготами дикого типа ($p = 0,03$). Период полувыведения R-ибупрофена также был значительно больше у гомозигот по CYP2C8*3 (9 ч) и гетерозигот (4,2 ч) по сравнению с гомозиготами CYP2C8*1 (2 ч, $p < 0,025$). Эти данные предполагают, что генотип CYP2C8*3 связан со сниженным метаболизмом R-ибупрофена [19]. Исследование Р. Arnaldo и соавт. (2013 г.) показало, что носители полиморфного маркера CYP2C8*3 демонстрируют снижение метаболического клиренса ибупрофена по сравнению с носителями этого полиморфизма [20]. В отличие от этих результатов исследование биоэквивалентности однократной дозы ибупрофена в 600 мг на здоровых добровольцах показало, что клиренс R-ибупрофена на 24% выше у субъектов с генотипом CYP2C8*1/*3 по сравнению с гомозиготами дикого типа [21].

Цель исследования – оценить возможную ассоциацию полиморфизмов гена CYP2C8 с клинической эффективностью и безопасностью кеторолака в отношении послеоперационной боли.

Материалы и методы

Дизайн и участники исследования

В обсервационном клиническом исследовании приняли участие 107 пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом, которым выполнили видеолaparоскопическую холецистэктомию и провели периоперационное лечение согласно оптимизированному протоколу ускоренного восстановления (Fast Track Surgery/Enhanced Recovery After Surgery). Все пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности операции, наличию сопутствующей патологии, времени от начала заболевания до проведения операции. У всех участников за время госпитализации осуществляли взятие цельной крови с последующим генотипированием посредством полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Послеоперационное обезболивание производили при помощи кеторолака – ампулы по 30 мг/мл, по 2 мл 3 раза в день внутримышечно в течение 3 дней.

Обезболивающую эффективность оценивали при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) через 2, 6, 12, 24, 36, 48 ч и опросника боли Мак-Гилла.

Критерии соответствия

В исследование включили пациентов с неосложненным острым калькулезным холециститом в возрасте от 18 до 85 лет без тяжелой сопутствующей патологии (анестезиологический риск по классификации Американского об-

Таблица 1. Распределение генотипов

Table 1. Distribution of genotypes

Полиморфизм	Аллель	Число, абс. (%)
CYP2C8*3 (rs10509681)	Дикий тип CC	3 (2,9)
	Мутантный аллель CT + TT	104 (97,1)
CYP2C8*3 (rs11572080)	Дикий тип CC	77 (72)
	Мутантный аллель CT + TT	30 (28)

щества анестезиологов, ASA, I–II), с массой тела от 45 до 110 кг, со сроком от начала заболевания до операции не более 72 ч. Противопоказанием к участию в исследовании были наличие аллергии на кеторолак, а также ранее перенесенные операции на верхнем этаже брюшной полости.

Нежелательные реакции

Профиль нежелательных лекарственных реакций на фоне обезболивания кеторолаком оценивали по динамике показателей гемоглобина (Hb) и эритроцитов как триггера развития ЖКК, в том числе и «скрытых», по данным методики «глобальной оценки триггеров» (Global Trigger Tool – GTT) [22].

Соответствие принципам этики

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №10 от 19.12.2017). Информированное согласие на участие в исследовании подписано всеми его участниками. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного обеспечения Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США). Данные проверяли на нормальность при помощи теста Шапиро–Уилка. С учетом того, что данные не соответствовали критериям нормальности, статистические сравнения между двумя независимыми группами проводили с применением U-критерия Манна–Уитни. Статистическая значимость была установлена на уровне 0,05. Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты

Распределение генотипов по CYP2C8

По полиморфному маркеру CYP2C8*3 (rs10509681) пациенты были гомозиготны по дикому типу в 2,9% случаев, гомо- и гетерозиготы по мутантному аллелю встречались в 97,1% случаев. По полиморфному маркеру CYP2C8*3 (rs11572080) дикий тип (носители мутантного гена) встречался в 72% случаев, гомо- и гетерозиготы по мутантному аллелю – в 28% случаев. Распределение генотипов представлено в табл. 1.

Результаты данных ВАШ и оценочной шкалы боли Мак-Гилла

Влияние CYP2C8*2 (rs10509681)

на эффективность обезболивания кеторолаком

При оценке интенсивности болевого синдрома в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма CYP2C8*3 (rs10509681) статистически значимых различий не получено (табл. 2).

Таблица 2. Результаты оценки по ВАШ и опроснику боли Мак-Гилла при использовании кеторолака в зависимости от наличия полиморфизма *CYP2C8*3* (rs10509681)

Table 2. The results of the assessment according to the Visual Analogue Scale and the McGill Pain Questionnaire when using ketorolac, depending on the presence of *CYP2C8*3* polymorphism (rs10509681)

Временной интервал, ч	Генотип		<i>p</i>
	дикий тип (<i>n</i> =78)	наличие полиморфизма (<i>n</i> =29)	
	<i>CYP2C8*3</i> (rs10509681) ТТ	<i>CYP2C8*3</i> (rs10509681) СТ + СС	
2	5,0±2,2	5,1±2,7	0,8373
6	5,6±1,8	5±2,3	0,1671
12	5,4±1,9	3,6±2	<0,0001
24	4,2±1,8	3,1±1,9	0,0038
36	3,1±1,3	2,1±1,5	0,0007
48	2±1,2	1,2±1,3	0,0033
Мак-Гилл, сумма	18,6±10,9	18,4±14,6	0,9427

Таблица 3. Результаты оценки по ВАШ и опроснику боли Мак-Гилла при использовании кеторолака в зависимости от наличия полиморфизма *CYP2C8*3* (rs11572080)

Table 3. The results of the assessment according to the Visual Analogue Scale and the McGill Pain Questionnaire when using ketorolac, depending on the presence of *CYP2C8*3* polymorphism (rs11572080)

Временной интервал, ч	Генотип		<i>p</i>
	дикий тип (<i>n</i> =77)	наличие полиморфизма (<i>n</i> =30)	
	<i>CYP2C8*3</i> (rs11572080) СС	<i>CYP2C8*3</i> (rs11572080) СТ + ТТ	
2	5,1±2,2	4,7±2,8	0,4894
6	5,6±1,7	6±2,3	0,1271
12	5,4±1,9	3,9±2,2	0,0008
24	4,2±1,7	3,2±2	0,0090
36	3,1±1,4	2,1±1,5	0,0009
48	2±1,2	1,3±1,3	0,0072
Мак-Гилл, сумма	18,8±11	18±14,5	0,7679

Влияние *CYP2C8*3* (rs11572080)

на эффективность обезболивания кеторолаком

Результаты, полученные при сравнении интенсивности послеоперационного болевого синдрома в зависимости от наличия или отсутствия полиморфного маркера *CYP2C8*3* (rs11572080), представлены в **табл. 3**. У гомо- и гетерозигот по мутантному аллелю *CYP2C8*3* (rs11572080) интенсивность болевого синдрома (по данным ВАШ) была ниже через 2, 12, 24, 36, 48 ч, при этом через 12, 24, 36, 48 ч получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). По данным болевого опросника Мак-Гилла у носителей аллеля интенсивность болевого синдрома также оказалась ниже, однако статистически значимых результатов не получено.

Таблица 4. Сравнение динамики показателей Hb и эритроцитов при использовании кеторолака в зависимости от наличия полиморфизма *CYP2C8*3* (rs10509681)

Table 4. Comparison of the dynamics of Hb and erythrocyte indicators when using ketorolac, depending on the presence of *CYP2C8*3* polymorphism (rs10509681)

Показатель	Генотип		<i>p</i>
	дикий тип (<i>n</i> =78)	наличие полиморфизма (<i>n</i> =29)	
	<i>CYP2C8*3</i> (rs10509681) ТТ	<i>CYP2C8*3</i> (rs10509681) СТ + СС	
Hb, до лечения	138,1±10,6	141,1±11,4	0,1975
Hb, после лечения	132,3±10,4	134,1±11,4	0,4436
Hb, разница (абс.)	5,7±3,3	7±3,2	0,0788
Hb, разница (отн., %)	4,1±2,3	5±2,2	0,0981
Эритроциты, до лечения	4,6±0,5	4,6±0,48	0,7822
Эритроциты, после лечения	4,5±0,5	4,5±0,5	0,7915
Эритроциты, разница (абс.)	0,1±0,1	0,1±0,1	0,9255
Эритроциты, разница (отн., %)	2,5±1,8	2,5±1,3	0,9436

Влияние *CYP2C8*2* (rs10509681)

на безопасность обезболивания кеторолаком

При сравнении динамики показателей красной крови в зависимости от наличия или отсутствия полиморфного маркера *CYP2C8*3* (rs10509681) статистически значимых различий не получено. Отмечается увеличение динамики относительной разницы Hb на 0,4 ($p = 0,07973$) и эритроцитов на 0,1 ($p = 0,8871$; **табл. 4**).

Влияние *CYP2C8*2* (rs11572080)

на безопасность обезболивания кеторолаком

Результаты сравнения динамики показателей красной крови в зависимости от наличия или отсутствия полиморфного маркера *CYP2C8*3* (rs11572080) представлены в **табл. 5**.

У носителей мутантного аллеля *CYP2C8*3* (rs11572080) отмечено увеличение динамики абсолютной разницы Hb на 1,29 ($p = 0,0719$), относительной разницы – на 0,9% ($p = 0,0605$). Разницы в динамике числа эритроцитов не зарегистрировано. Следует отметить, что различия также статистически не достоверны.

Обсуждение

Наше исследование было направлено на определение влияния полиморфизмов гена *CYP2C8* на эффективность и безопасность обезболивания кеторолаком. В зарубежной литературе представлены работы по влиянию *CYP2C8* на метаболизм НПВП. Имеются исследования, в которых оценивают риск развития НПВП-индуцированных ЖКК и гепатотоксичности при применении диклофенака в зависимости от наличия полиморфизма гена *CYP2C8* [11, 16].

Таблица 5. Сравнение динамики показателей Hb и эритроцитов при использовании кеторолака в зависимости от наличия полиморфизма CYP2C8*3 (rs11572080)

Table 5. Comparison of the dynamics of Hb and erythrocyte indicators when using ketorolac, depending on the presence of CYP2C8*3 polymorphism (rs11572080)

Показатель	Генотип		p
	дикий тип (n=77)	наличие полимор- физма (n=30)	
	CYP2C8*3 (rs11572080) CC	CYP2C8*3 (rs11572080) CT	
Hb, до лечения	137,7±10,2	141,9±12	0,0724
Hb, после лечения	132±10,1	135±11,9	0,2059
Hb, разница (абс.)	5,71±3,3	7±3,2	0,0719
Hb, разница (отн., %)	4,07±2,4	4,97±2,1	0,0605
Эритроциты, до лечения	4,61±0,48	4,63±0,53	0,8417
Эритроциты, после лечения	4,5±0,48	4,5±0,52	0,8902
Эритроциты, разница (абс.)	0,1±0,09	0,1±0,06	0,7055
Эритроциты, разница (отн., %)	2,47±1,8	2,6±1,4	0,6616

В других работах изучают роль полиморфизмов CYP2C8 в эффективности обезболивающей терапии НПВП [17, 18]. Также существуют исследования по оценке влияния носительства полиморфизма CYP2C8 на клиренс НПВП, в частности ибупрофена [18–21]. В основном в работах представлены данные о том, что носительство мутантного аллеля CYP2C8 свидетельствует о замедлении метаболизма НПВП, снижении клиренса препарата, а следовательно, повышении его эффективности и увеличении риска развития нежелательных реакций. Однако имеются и данные, свидетельствующие об обратном [21]. В нашем исследовании по оценке эффективности и безопасности обезболивания в зависимости от наличия либо отсутствия полиморфизма CYP2C8 отмечается, что у носителей CYP2C8*3 (rs11572080) эффективность обезболивания оказалась выше через 12, 24, 36 и 48 ч по данным ВАШ (различия статистически значимы). По показателю безопасности, который оценивали по динамике показателей красной крови, статистически значимых различий не получено.

Список сокращений

ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ЖКТ – желудочно-кишечные кровотечения
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОР – отношение рисков
ABCB1 – ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1
ABCC2 – ATP Binding Cassette Subfamily C Member 2
ASA – American Society of Anesthesiologists (Американское общество анестезиологов)

Заключение

Влияние наличия генетических вариантов на лекарственный ответ при применении НПВП описано во многих исследованиях. Данные многообразны, но в большинстве работ авторы отмечают значительную связь генотипа с эффективностью и безопасностью применения препаратов. Именно поэтому необходимо проведение более масштабных исследований в отношении генетического влияния ферментов семейства CYP450 на метаболизм НПВП. Использование фармакогенетического подхода может позволить рационализировать назначение обезболивающих препаратов, увеличивая их эффективность и снижая риск развития нежелательных реакций.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование поддержано государственным грантом Президента Российской Федерации НШ-2698.2020.7.

Funding source. The study was supported by a state grant from the President of the Russian Federation No. НШ-2698.2020.7.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №10 от 19.12.2017). Информированное согласие на участие в исследовании подписано всеми его участниками. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

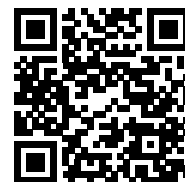
Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, protocol No. 10, 12.19.2017. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

COMT – catechol-O-methyltransferase
CYP450 – cytochrome P450 (ферменты семейства цитохромов P450)
GTT – Global Trigger Tool (методика «глобальной оценки триггеров»)
Hb – гемоглобин
OPRM1 – mu-opioid receptor
UGT2B7 – уридин-5-дифосфатглюкуроилтрансфераза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):1-4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
2. Ladak SSJ, Chan VWS, Easty T, Chagpar A. Right Medication, Right Dose, Right Patient, Right Time, and Right Route: How Do We Select the Right Patient-Controlled Analgesia (PCA) Device? *Pain Manag Nurs*. 2007;8(4):140-5. DOI:10.1016/j.pmn.2007.08.001
3. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнат'ев И.В. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике. *Биомедицина*. 2007;6:29-47 [Kukes VG, Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'ev IV. Pharmacogenetics of system of biotransformation and drugs transporters: from the theory to practice. *Biomeditsina*. 2007;6:29-47 (in Russian)].
4. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J*. 2007;7(4):257-65. DOI:10.1038/sj.tpj.6500406
5. Kadiev E, Patel V, Rad P, et al. Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: focus on opioids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(1):77-91. DOI:10.1517/17425255.4.1.77
6. Ko TM, Wong CS, Wu JY, Chen YT. Pharmacogenomics for personalized pain medicine. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2016;54(1):24-30. DOI:10.1016/j.aat.2016.02.001
7. Flores CM, Mogil JS. The pharmacogenetics of analgesia: toward a genetically-based approach to pain management. *Pharmacogenomics*. 2001;2(3):177-94. DOI:10.1517/14622416.2.3.177
8. Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology*. 2010;278(2):165-88. DOI:10.1016/j.tox.2009.08.013
9. Martínez C, Blanco G, Ladero JM, et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol*. 2004;141(2):205-8. DOI:10.1038/sj.bjp.0705623
10. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology*. 2007;133(2):465-71. DOI:10.1053/j.gastro.2007.05.025
11. Blanco G, Martínez C, Ladero JM, et al. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(1):37-43. DOI:10.1097/FPC.0b013e3282f305a9
12. Rodrigues AD. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab Dispos*. 2005;33(11):1567-75. DOI:10.1124/dmd.105.006452
13. Rollason V, Samer CF, Daali Y, Desmeules JA. Prediction by Pharmacogenetics of Safety and Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Curr Drug Metab*. 2014;15(3):326-43. DOI:10.2174/1389200215666140202214454
14. Agúndez JAG, García-Martín E, Martínez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(6):607-20. DOI:10.1517/17425250902970998
15. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics of acetylsalicylic acid and other nonsteroidal anti-inflammatory agents: clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1369-73. DOI:10.1007/s00228-013-1477-9
16. Daly AK, Aithal GP, Leathart JB, et al. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCB2 genotypes. *Gastroenterology*. 2007;132(1):272-81. DOI:10.1053/j.gastro.2006.11.023
17. Yasar U, Eliasson E, Forslund-Bergengren C, et al. The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac in vivo and in vitro. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57(10):729-35. DOI:10.1007/s00228-001-0376-7
18. García-Martín E, Martínez C, Tabarés B, et al. Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(2):119-27. DOI:10.1016/j.clpt.2004.04.006
19. Martínez C, García-Martín E, Blanco G, et al. The effect of the cytochrome P450 CYP2C8 polymorphism on the disposition of (R)-ibuprofen enantiomer in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(1):62-9. DOI:10.1111/j.1365-2125.2004.02183.x
20. Arnaldo P, Thompson RE, Lopes MQ, et al. Frequencies of cytochrome P450 2B6 and 2C8 allelic variants in the Mozambican population. *Malays J Med Sci*. 2013;20(4):12-23.
21. Lopez-Rodriguez R, Novalbos J, Gallego-Sandin S, et al. Influence of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of racemic and enantiomeric forms of ibuprofen in healthy volunteers. *Pharmacol Res*. 2008;58(1):77-84. DOI:10.1016/j.phrs.2008.07.004
22. Menahem B, Mulliri A, Fohlen A, et al. Delayed laparoscopic cholecystectomy increases the total hospital stay compared to an early laparoscopic cholecystectomy after acute cholecystitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB (Oxford)*. 2015;17(10):857-62. DOI:10.1111/hpb.12449

Статья поступила в редакцию/The article received: 04.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Влияние успешной психофармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра на выраженность функциональных ограничений 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.А. 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 (РТАС) на выраженность функциональных ограничений у больных ревматоидным артритом (РА) и определить факторы, связанные с достижением минимального клинически значимого изменения индекса Health Assessment Questionnaire – HAQ (ответа на терапию по HAQ).

Материалы и методы. Обследованы 128 пациентов с достоверным диагнозом РА (87% – женщины). Средний возраст больных 47,4±11,3 года, медиана длительности заболевания – 96 [48; 228] мес. Активность РА оценивалась по шкале DAS28, оценка функциональной недостаточности осуществлялась с помощью индекса HAQ, улучшением функциональных возможностей (ответом на терапию) считалась разность значений индекса (Δ HAQ) ≤ 0,22 балла. РТАС диагностировались психиатром в ходе полуструктурированного интервью по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Выраженность депрессии определяли по шкале депрессии Монтгомери–Асберга, тревоги – по шкале тревоги Гамильтона. ПФТ предложена всем пациентам с РТАС, 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 ($n=32$), 4-я: БПВП + генно-инженерные биологические препараты + ПФТ ($n=9$). Динамику РТАС и исходы РА через 5 лет оценивали у 83 (67,5%) больных. Предикторы ответа на терапию по HAQ через 5 лет наблюдения определяли с помощью многофакторной логистической регрессии.

Результаты. С ответом на терапию по HAQ независимо ассоциировались успешное лечение (достижение ремиссии) РТАС (отношение шансов – ОШ 6,6, 95% доверительный интервал – ДИ 1,78–24,43, $p=0,005$), более высокие значения HAQ (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,12–6,11, $p=0,027$) и более низкие значения индекса массы тела при включении в исследование (ОШ 0,9, 95% ДИ 0,85–0,96, $p=0,001$).

Заключение. Учитывая существенное негативное влияние РТАС на выраженность функциональных ограничений, а также значимое положительное влияние на них ПФТ, всем больным РА с повышенными значениями индекса HAQ показана диагностика РТАС и в случае их выявления – назначение ПФТ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, расстройства тревожно-депрессивного спектра, функциональные ограничения, HAQ, предикторы, психофармакотерапия, депрессия, антидепрессанты

Для цитирования: Абрамкин А.А., Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Глухова С.И., Насонов Е.А. Влияние успешной психофармакотерапии расстройств тревожно-депрессивного спектра на выраженность функциональных ограничений у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2022;94(5):616–621. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201514

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Абрамкин Антон Анатольевич** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. тромбозовспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел. +7(977)916-45-90; e-mail: angrydoctor2015@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1504-5645

Лисицына Татьяна Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. тромбозовспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-9437-406X

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

Серавина Ольга Феликсовна – науч. сотр. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях Московского НИИ психиатрии – 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 Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». ORCID: 0000-0001-6573-4337

Глухова Светлана Ивановна – канд. физ.-мат. наук, 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», зав. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1598-8360

✉ **Anton A. Abramkin.** E-mail: angrydoctor2015@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1504-5645

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

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

Olga F. Seravina. ORCID: 0000-0001-5839-4637

Oksana B. Kovalevskaya. ORCID: 0000-0001-6573-4337

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

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

Successful psychopharmacotherapy of anxiety and depressive disorders improve functional limitations in patients with rheumatoid arthritis

Anton A. Abramkin^{✉1}, Tatiana A. Lisitsyna¹, Dmitry 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 compare changes in functional limitations in patients with rheumatoid arthritis (RA) and comorbid anxiety and depressive disorders (ADD) treated with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) alone or in combination with biologic DMARDs (bDMARDs) and/or psychopharmacotherapy (PPT), and to determine predictors of HAQ treatment response.

Materials and methods. 128 RA-patients were enrolled, 86% were women with a mean age of 47.4 ± 11.3 ($M \pm SD$) years and a median of RA duration – 96 [48; 228] months. Disease activity was assessed using DAS28, functional limitations – using Health Assessment Questionnaire (HAQ). The Minimal Clinical Important Difference in HAQ was considered to be 0.22. ADD were diagnosed by a licensed psychiatrist in 123 (96.1%) of RA-pts in accordance with ICD-10 in semi-structured interview. Severity of depression and anxiety was evaluated with Montgomery–Asberg Depression Rating Scale and Hamilton Anxiety Rating Scale. RA-pts with ADD were divided into the following treatment groups: 1 – csDMARDs ($n=39$), 2 – csDMARDs + PPT (sertraline or mianserine; $n=43$), 3 – csDMARDs + bDMARDs ($n=32$), 4 – csDMARDs + bDMARDs + PPT (sertraline or mianserine; $n=9$); 83 (67.5%) patients were assessed at 5-years follow-up. Multivariable logistic regression was performed to determine predictors of HAQ treatment response.

Results. Only remission of anxiety and depressive symptoms at 5-yr endpoint (OR 6.6, 95% CI 1.78–24.43, $p=0.005$), higher baseline HAQ (OR 2.61, 95% CI 1.12–6.11, $p=0.027$) and lower baseline BMI (OR 0.9, 95% CI 0.85–0.96, $p=0.001$) were independently associated with HAQ treatment response at 5-years follow-up.

Conclusion. While ADD do affect functional limitations in patients with RA, PPT tends to attenuate the negative impact of ADD on RA outcomes, and RA patients with functional limitations should therefore be screened for depression and long-term PPT should be recommended.

Keywords: rheumatoid arthritis, anxiety, depression, antidepressants, HAQ, predictors, functional limitations

For citation: Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Glukhova SI, Nasonov EL. Successful psychopharmacotherapy of anxiety and depressive disorders improve functional limitations in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(5):616–621. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201514

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Воспалительная активность, сохраняющаяся на протяжении длительного времени, сопровождается прогрессирующей деструкцией кости и суставного хряща и приводит к стойким ограничениям функциональных возможностей пациента. Достижение минимальной активности РА, и в особенности ремиссии, ассоциируется с существенным замедлением рентгенологической прогрессии, улучшением функционального статуса и качества жизни, повышением производительности труда.

Среди прочих предикторов ответа на терапию в последние годы все чаще выделяют сопутствующие РА расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН). Распространенность РТДС и КН среди больных РА во много раз превышает таковую в общей популяции и достигает 63–93,6% и 30–85% соответственно [2, 3]. При этом РТДС способствуют усугублению связанных с РА функциональных ограничений и существенно затрудняют социальную адаптацию больных. Так, С. Kronisch и соавт. [4] показали, что предикторами значимых функциональных ограничений по индексу Стэнфордской шкалы оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire) – HAQ ($HAQ \geq 1$) через 1 год являются не показатели активности заболевания, а высокая выраженность показателей депрессии и тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), уступая по значимости лишь исходному значению HAQ. Также Y. Miwa и соавт. [5] с помощью мно-

гофакторного анализа удалось выявить лишь 2 предиктора достижения функциональной ремиссии ($HAQ \leq 0,5$) – более низкие исходные значения HAQ и более высокие значения SF-36 в категории психического здоровья (означает лучшее состояние психического здоровья).

Если выраженность функциональных ограничений значимо усугубляется сопутствующими депрессивными расстройствами, назначение антидепрессантов могло бы существенно повлиять на ее выраженность. Нам не удалось обнаружить работ, в которых оценивалось бы влияние антидепрессантов на выраженность функциональных ограничений у больных РА в долгосрочной перспективе, и одну – в краткосрочной: в исследовании Н. Яльцевой и соавт. [6] у больных РА с коморбидной депрессией на фоне лечения антидепрессантами (сертралин) через 6 мес после включения в исследование отмечено значимое снижение среднего балла по HAQ с $1,2 \pm 0,07$ до $0,5 \pm 0,05$ ($p < 0,01$), в то время как у больных с депрессией, не получавших антидепрессанты, средний балл по HAQ остался практически без изменений ($1,0 \pm 0,09$ – $1,0 \pm 0,12$, $p > 0,05$).

Цель исследования – оценить динамику функциональных ограничений по индексу HAQ у больных РА с коморбидными РТДС на фоне стандартной терапии РА и психофармакотерапии (ПФТ) в рамках 5-летнего ретроспективно-проспективного исследования и определить факторы, ассоциирующиеся с положительной динамикой функциональных ограничений через 5 лет.

Материалы и методы

В исследование включены 128 пациентов с достоверным диагнозом РА согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г., последовательно обратившихся

в ФГБНУ «НИИ ревматологии 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», рег. №НИОКТР АААА-А19-119021190151-3, и одобрена этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

Активность РА оценивали по индексу DAS28 [1], выраженность болевого синдрома – в соответствии с выраженностью максимальной боли по 10-балльной шкале Brief Pain Inventory (BPI). Для оценки выраженности усталости использовали шкалу Fatigue Severity Scale (FSS), клинически выраженной усталостью считалась при FSS ≥ 4 баллов [7]. Оценка функциональной недостаточности осуществлялась с помощью HAQ (табл. 1) [8].

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 внутрь принимали 89 (69,4%) больных. 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, достижение ремиссии – по значениям DAS28 в финале исследования [1]. При оценке эффективности терапии по HAQ за минимальное клинически значимое изменение индекса принимали 0,22 балла [9]. Улучшение функционального состояния пациента определялось в соответствии с динамикой (разностью значений) индекса HAQ (Δ HAQ): слабому клиническому улучшению соответствовали показатели: $-0,22 \leq \Delta$ HAQ $\leq -0,36$, умеренному – $-0,36 < \Delta$ HAQ $< -0,8$ и выраженному – Δ HAQ $\leq -0,8$ [9].

Все пациенты обследованы психологом и психиатром на момент включения в исследование, а затем повторно через 5 лет. В случае выявления психических расстройств (ПР) и назначения ПФТ пациенты осматривались ежемесячно в 1-й месяц терапии, а при необходимости более длительного приема препаратов – ежемесячно. Длительность ПФТ являлась индивидуальной, зависела от варианта и тяжести ПР и колебалась от 6 до 96 нед.

Диагностика и оценка динамики ПР на фоне лечения проводились при помощи скрининговых и диагностических шкал – HADS [10], шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale) [11], шкалы депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale) [12] и проективных тестов (проективная психопатологическая методика «Пиктограммы») в соответствии с классификационными критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра в ходе полуструктурированного интервью [13].

На момент включения в исследование РТДС выявлены у 123 (96,1%) пациентов, шизотипическое расстройство – у 13 (10,2%). Структура РТДС в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра 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 1. Общая характеристика больных РА при включении в исследование (n=128)

Table 1. General characteristics of patients with rheumatoid arthritis at baseline (n=128)

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

Примечание. Значения представлены как $M \pm SD$ или Me [25; 75-е квартили]; здесь и далее в табл. 3: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, РФ – ревматоидный фактор, ООСЗ – общая оценка состояния здоровья, ЧПС – число припухших суставов, ЧБС – число болезненных суставов.

симптомами, у 12 (9,4%) – единичный депрессивный эпизод, у 10 (7,8%) – генерализованное тревожное расстройство, у 1 (0,8%) – биполярное аффективное расстройство. Психической патологии не выявлено лишь у 5 (3,9%) больных.

В зависимости от варианта и структуры ПР пациентам предложена ПФТ преимущественно антидепрессантами (сертралин, агомелатин, миансерин, amitриптилин). Из 123 пациентов 52 согласились на ПФТ, 71 не получил психотропные препараты в связи с отказом больных от этого

Таблица 2. Эффективность терапии РА по динамике индекса НАQ через 5 лет в зависимости от терапии**Table 2. Treatment response in rheumatoid arthritis patients according to changes in HAQ scores after five years, by groups**

Показатель	БПВП (n=24)	БПВП с ПФТ (n=29)	БПВП с ГИБП (n=21)	БПВП, ПФТ с ГИБП (n=9)	p
	1	2	3	4	
Эффект отсутствует ($\Delta\text{HAQ} > -0,22$ балла)	23 (95,8)	10 (34,5)	11 (52,4)	3 (33,3)	$p_{1-2}, p_{1-3},$ $p_{1-4} < 0,001$
Слабый эффект ($-0,22 \geq \Delta\text{HAQ} \geq -0,36$ балла)	0 (0)	6 (20,7)	2 (9,5)	2 (22,2)	Н/д
Умеренный эффект ($-0,36 > \Delta\text{HAQ} > -0,8$ балла)	0 (0)	10 (34,5)	1 (4,8)	3 (33,3)	$p_{1-2}=0,001;$ $p_{1-4}=0,015;$ $p_{2-3}=0,012$
Выраженный эффект ($\Delta\text{HAQ} \leq -0,8$ балла)	1 (4,2)	3 (10,3)	7 (33,3)	1 (11,1)	Н/д

Примечание. Значения представлены как количество (процент); $p_{1-2} < 0,001$ — значимость различия между группами с соответствующими номерами, определенная тестом χ^2 ; н/д — различия не достоверны.

лечения или отсутствием возможности динамического наблюдения у психиатра. С учетом различных схем терапии пациенты с ПР распределены на 4 группы. 1-я 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 перцентиль]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ. Когда 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 критерия χ^2 (для таблиц сопряженности — в точном решении Фишера). 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) [14].

Результаты

Исходно у пациентов во всех 4 группах функциональное состояние — низкое. Через 5 лет функциональное состояние согласно динамике индекса НАQ в 1, 3 и 4-й группах значимо не изменилось, а в группе БПВП с ПФТ улучшилось и оказалось значимо выше, чем в остальных группах. В соответствии с градацией улучшения функционального состояния больных РА по динамике индекса НАQ больные из 1-й группы не достигали минимального клинически значимого изменения в 14 раз чаще, чем больные 2-й: 23 (95,8%) против 10 (34,5%), отношение рисков (ОР) 13,9, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,63–118,9; $p < 0,001$; в 7 раз чаще, чем пациенты 3-й: 23 (95,8%) против 11 (52,4%), ОР 7,44, 95% ДИ 0,84–65,7; $p < 0,001$; и в 6 раз чаще, чем пациенты 4-й группы: 23 (95,8%) против 3 (33,3%), ОР 6,19, 95% ДИ 0,54–70,7; $p < 0,001$. Умеренного улучшения чаще достигали больные из 2-й группы (БПВП с ПФТ) по сравнению с 1 и 3-й, где ПФТ не назначалась, и больные из 4-й группы (БПВП, ГИБП с ПФТ) по сравнению с 1-й (табл. 2).

Чтобы уточнить степень связи ответа на терапию по НАQ с основными клинико-лабораторными проявлениями воспалительной активности РА, а также с исходной частотой встречаемости РТДС и достижением ремиссии РТДС

к 5-му году наблюдения, пациенты разделены на 2 группы — ответившие и не ответившие на терапию по НАQ ($\Delta\text{HAQ} \leq -0,22$ и $> -0,22$ балла соответственно). В соответствии с представленными данными у пациентов, ответивших на терапию по НАQ, исходно отмечались статистически значимо более высокие показатели выраженности боли по ВРП, общей оценки состояния здоровья по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также более высокие значения индексов DAS28 и НАQ. Частота достижения ремиссии РТДС значимо выше в группе ответивших на терапию по НАQ: 17 (58,6%) против 9 (21,4%), ОР 2,45, 95% ДИ 0,86–6,96; $p = 0,002$.

Согласно результатам однофакторного логистического анализа (табл. 3) с ответом на терапию по НАQ через 5 лет наблюдения ассоциировались успешное лечение (достижение ремиссии) РТДС, исходные значения НАQ, индекс массы тела (ИМТ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), младший возраст, наличие большой и отсутствие малой депрессии, тревожных расстройств и ишемической болезни сердца при включении в исследование. По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа с ответом на терапию по НАQ через 5 лет после включения в исследование независимо ассоциировались только успешное лечение (достижение ремиссии) РТДС (ОШ 6,6, 95% ДИ 1,78–24,43; $p = 0,005$), более высокие значения НАQ (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,12–6,11; $p = 0,027$) и более низкие значения ИМТ при включении в исследование (ОШ 0,9, 95% ДИ 0,85–0,96; $p = 0,001$).

Обсуждение

В нашей работе мы попытались выяснить, влияет ли ПФТ РТДС на динамику функциональных ограничений по индексу НАQ у больных РА в долгосрочной перспективе. Через 5 лет минимальное клинически значимое улучшение по НАQ достигнуто во 2, 3 и 4-й группах, где пациентам назначались ГИБП и/или ПФТ (см. табл. 2). Также и в ряде зарубежных исследований демонстрируется значимое улучшение функционального состояния по НАQ на фоне терапии ГИБП, которое превосходит таковое при лечении БПВП (см. табл. 2) [15]. В работах других авторов показано, что степень функциональной недостаточности по НАQ в большей степени зависит от выраженности боли, усталости и активности РА, чем, например, от степени суставной деструкции [16, 17]. Сходные ассоциации прослежены и в нашей работе. Так, во 2-й группе, в которой через 5 лет наблюдения положительная динамика функциональных ограничений оказалась наиболее выраженной, в динамике отмечалась наименьшая выраженность боли и усталости. При этом с

Таблица 3. Факторы, ассоциирующиеся с ответом на терапию по НАQ ($\Delta\text{НАQ} \leq -0,22$) через 5 лет (однофакторная логистическая регрессия)**Table 3. Variables associated with NAQ treatment response ($\Delta\text{NAQ} \leq -0,22$) after 5 years (univariate logistic regression)**

Фактор	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	
			нижний	верхний
Женский пол	0,26	0,76	0,46	1,24
Возраст	0,1	0,1	0,98	1,002
Длительность РА	0,2	0,1	0,996	1,001
РФ+	0,21	0,7	0,4	1,22
АЦЦП+	0,3	0,73	0,4	1,32
Внесуставные проявления РА в анамнезе	0,43	0,77	0,41	1,46
Предыдущий опыт приема глюкокортикоидов	0,41	0,79	0,46	1,37
DAS28 исходно	0,26	1,126	1,014	1,251
ЧБС	0,24	0,98	0,95	1,013
ЧПС	0,47	0,98	0,94	1,03
ВАШ	0,57	0,998	0,99	1,006
СОЭ	0,027	1,02	1,002	1,038
СРБ	0,078	1,013	0,999	1,027
НАQ исходно	0,01	2,657	1,264	5,588
ИБС исходно	0,14	0,46	0,16	1,31
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,0	1,0	0,14	7,1
ИМТ	0,048	0,981	0,963	1,0
Клинически значимая усталость исходно	0,55	0,83	0,46	1,51
Малая депрессия исходно	0,167	0,563	0,249	1,273
Большая депрессия исходно	0,142	2,082	0,782	5,542
Тревожные расстройства исходно	0,17	0,5	0,19	1,33
Успешное лечение РТДС (достижение ремиссии)	0,007	5,0	1,561	16,016
КН исходно	0,5	0,83	0,49	1,42
Шизотипическое расстройство	1,0	1,0	0,29	3,45

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

помощью многофакторного логистического регрессионного анализа мы показали, что достижение ремиссии РТДС на фоне ПФТ является практически единственным условием, способствующим достижению минимального клинически значимого улучшения по индексу НАQ, т.е. значимому улучшению функционального состояния пациентов с РА.

Несмотря на очевидную значимость депрессии в отношении функциональных исходов больных РА, работ, оценивающих влияние адекватной ПФТ депрессии на функциональные способности, крайне мало. Ранее динамика функциональных ограничений у больных РА на фоне ПФТ РТДС объективно оценена только в исследовании Н. Яльцевой и соавт. [6]. Косвенно улучшение функционального состояния и качества жизни при РЗ на фоне терапии антидепрессантами продемонстрировано в работе E. Lin и соавт. [18], A. D. Saragoussi и соавт. [19] показали значимое улучшение функционального состояния и качества жизни на фоне терапии антидепрессантами у больных с депрессией в отсутствие РЗ. Иными словами, назначение ПФТ в качестве предиктора улучшения функциональных возможностей больных РА с РТДС в долгосрочной перспективе ранее не рассматривалось, и наше исследование можно считать первым, в котором такая взаимосвязь определена.

Таким образом, назначение БПВП в сочетании с ГИБП, ПФТ или их комбинацией пациентам с РА и РТДС ассоци-

ируется с более выраженным улучшением функционального состояния, чем терапия только БПВП.

Заключение

Учитывая существенное положительное влияние на динамику функциональных ограничений не только терапии РА, но и ПФТ РТДС, всем больным РА наряду с адекватным контролем активности основного заболевания показана диагностика РТДС и в случае их выявления – назначение ПФТ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список сокращений

БВПВ – базисные противовоспалительные препараты
ВАШ – Визуальная аналоговая шкала
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
КН – когнитивные нарушения
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
ПР – психическое расстройство
ПФТ – психофармакотерапия
РА – ревматоидный артрит
РЗ – ревматическое заболевание

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

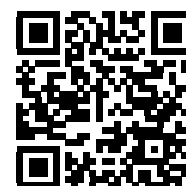
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
BPI (Brief Pain Inventory) – шкала оценки выраженности болевого синдрома
DAS28 (Disease Activity Score) – индекс активности ревматоидного артрита
FSS (Fatigue Severity Scale) – шкала оценки выраженности усталости
НАQ (Health Assessment Questionnaire) – Стэнфордская шкала оценки здоровья
ΔНАQ – разность значений индекса Стэнфордской шкалы оценки здоровья

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Nasonov EL. Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
- Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Насонов Е.Л. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):98-103 [Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Nasonov EL. Stressors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):98-103 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2013-634
- Meade T, Manolios N, Cumming SR, et al. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017. DOI:10.1002/acr.23243
- Kronisch C, McLernon DJ, Dale J, et al. Brief Report: Predicting Functional Disability: One-Year Results From the Scottish Early Rheumatoid Arthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(7):1596-602. DOI:10.1002/art.39627
- Miwa Y, Takahashi R, Ikari Y, et al. Clinical Characteristics of Rheumatoid Arthritis Patients Achieving Functional Remission with Six Months of Biological DMARDs Treatment. *Intern Med*. 2017;56(8):903-6. DOI:10.2169/internalmedicine.56.8039
- Яльцева Н.В., Григорьева Е.А., Коршунов Н.И. Применение антидепрессантов у больных ревматоидным артритом с коморбидной депрессией. *Научно-практическая ревматология*. 2009;1:43-9 [Yaltseva NV, Grigorjeva EA, Korshunov NI. Antidepressants administration in rheumatoid arthritis with comorbid depression. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;1:43-9 (in Russian)].
- 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
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-45. DOI:10.1002/ART.1780230202
- Амирджанова В.Н., Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., и др. Оценка эффективности терапии больных ревматоидным артритом по показателям качества жизни. *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(5):93-9 [Amirdzhanova VN, Pogozheva Elu, Karateev AE, et al. Therapy efficacy assessment in patients with rheumatoid arthritis by quality of life measures. *Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(5):93-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2007-28
- 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
- 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
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134(4):382-9. DOI:10.1192/bjp.134.4.382
- Херсонский Б.Г. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. Здоровье, 1988. Режим доступа: http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/psf/KHersonskii___B.G._-_Metod_piktogramm_v_psikhodiagnostike___Praktikum_po_psikhodiagnostike_-_2003.pdf. Ссылка активна на 22.01.2022 [Khersonsky BG. Metod piktogramm v psikhodiagnostike psikhicheskikh zabolevanii. Zdorov'e, 1988. Available at: http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/psf/KHersonskii___B.G._-_Metod_piktogramm_v_psikhodiagnostike___Praktikum_po_psikhodiagnostike_-_2003.pdf. Accessed: 22.01.2022 (in Russian)].
- Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство, 2007 [Gerasimov AN. Meditsinskaya statistika: uchebnoe posobie. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2007 (in Russian)].
- Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:1-66. DOI:10.1136/bmj.i1777
- Twigg S, Hensor EMA, Freeston J, et al. Effect of Fatigue, Older Age, Higher Body Mass Index, and Female Sex on Disability in Early Rheumatoid Arthritis in the Treatment-to-Target Era. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):361-8. DOI:10.1002/acr.23281
- Sokka T, Kankainen A, Hannonen P. Scores for functional disability in patients with rheumatoid arthritis are correlated at higher levels with pain scores than with radiographic scores. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):386. DOI:10.1002/1529-0131(200002)43:2<386::AID-ANR19>3.0.CO;2-Z
- Lin EHB, Katon W, Von Korff M, et al. Effect of Improving Depression Care on Pain and Functional Outcomes Among Older Adults With Arthritis. *JAMA*. 2003;290(18):2428. DOI:10.1001/jama.290.18.2428
- Saragoussi D, Christensen MC, Hammer-Helmich L, et al. Long-term follow-up on health-related quality of life in major depressive disorder: a 2-year European cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1339-50. DOI:10.2147/NDT.S159276

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

Бремя прогрессирования псориатического артрита. Данные общероссийского регистра

Ю.А. Корсакова^{✉1}, Е.Ю. Логинова¹, Т.В. Коротаева¹, Е.Е. Губарь¹, С.И. Глухова¹, Е.А. Василенко², Е.Л. Насонов^{1,3}

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;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Псориатический артрит (ПсА) – комплексное иммуноопосредованное заболевание, при котором у больных псориазом (Пс) наблюдаются воспалительное поражение мышечно-скелетной системы (периферические суставы и аксиальные структуры) и экстра-артикулярные проявления (дактилиты, энтезиты, Пс ногтей, воспалительные заболевания кишечника).

Цель. Оценить бремя прогрессирования ПсА в реальной практике по данным Общероссийского регистра больных.

Материалы и методы. В Общероссийском регистре больных наблюдаются 737 больных ПсА: М/Ж – 350 (47,5%)/387 (52,5%). Средний возраст – 47,4±12,7 года, длительность Пс – 200,6±158,9 мес, ПсА – 79,6±81,9 мес. Больные разделены на 2 группы по длительности ПсА: 1-я группа ≤36 мес – 288 (39,1%) и 2-я группа >36 мес – 449 (60,9%). Определялись число болезненных (из 68) и припухших (из 66) суставов, индексы DAPSA, LEI, болезненность плантарной фасции, HAQ-DI, PsAID-12, тяжесть Пс, индекс массы тела (кг/м²), скорость оседания эритроцитов (мм/ч), С-реактивный белок (мг/л), сопутствующие заболевания по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Применялись параметрические и непараметрические методы статистического анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов с длительностью ПсА >36 мес значимо чаще выявлялись эрозии суставов по рентгенологическим данным, аксиальный ПсА, индекс массы тела >30 кг/м², HAQ-DI >1, PsAID-12 >4, артериальная гипертензия, метаболический синдром и общая коморбидность по сравнению с группой больных с меньшей длительностью заболевания ($p < 0,05$). Не выявлено различий между группами по степени тяжести Пс (BSA >3%, PASI >1), LEI >1, числу болезненных суставов, числу припухших суставов, дактилиту, скорости оседания эритроцитов >30 мм/ч, С-реактивному белку >10 мг/л, DAPSA, частоте сахарного диабета, гиперлипидемии, ишемической болезни сердца и поражению печени ($p > 0,05$).

Заключение. Длительно текущий ПсА сопровождается развитием эрозий, аксиального поражения, функциональной недостаточностью, увеличением частоты общей сопутствующей патологии. Наши результаты подтверждают идею о назначении генно-инженерных базисных препаратов на ранней стадии ПсА, что может улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: псориатический артрит, бремя прогрессирования, регистр

Для цитирования: Корсакова Ю.А., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Губарь Е.Е., Глухова С.И., Василенко Е.А., Насонов Е.Л. Бремя прогрессирования псориатического артрита. Данные общероссийского регистра. Терапевтический архив. 2022;94(5):622–627. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201506

ORIGINAL ARTICLE

The burden of progression of psoriatic arthritis. All-Russian register data

Yulia L. Korsakova^{✉1}, Elena Yu. Loginova¹, Tatiana V. Korotaeva¹, Elena E. Gubar¹, Svetlana I. Glukhova¹, Elizaveta A. Vasilenko², Evgeny L. Nasonov^{1,3}

¹Nasonov Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

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

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Psoriatic arthritis (PsA) is a complex immune-mediated disease in which a third of patients with psoriasis (PsO) have a inflammatory lesion of both the musculoskeletal system (peripheral joints and axial structures) and extra-articular manifestations (dactylitis, enthesitis, nail PsO, uveitis and inflammatory bowel disease).

Aim. To assess the burden of PsA progression in real practice according to the Russian register of PsA patients.

Materials and methods. Seven hundred thirty seven – M/F=350 (47.5%)/387 (52.5%) – patients with PsA from the Russian register of PsA patients were included. Mean age 47.4±12.7 yrs., duration of PsO 200.6±158.9 mo., PsA – 79.6±81.9 mo. All patients were divided into 2 groups by PsA duration: 1st gr ≤36 mo – 288 (39.1%) and 2nd gr >36 mo – 449 (60.9%). All patients underwent standard clinical examination of PsA activity. Tender (68) and swelling (66) joint count (TJC, SJC), DAPSA, LEI, tenderness of the plantar fascia, PsO BSA (%), PASI, HAQ-DI, PsAID-12, BMI (kg/m²), ESR (mm/h), CRP (mg/l) and comorbidities by ICD-10 were evaluated. Parametric and non-parametric methods of statistical analysis were used. All $p < 0.05$ were considered to indicate statistical significance.

Results. In patients with PsA duration >36 mo we found significant prevalence of erosions by X-Ray, axial PsA, BMI >30 kg/m², HAQ-DI >1, PsAID-12 >4, arterial hypertension, metabolic syndrome and overall comorbidity ($p < 0.05$). There were no significant differences between groups in PsO severity by BSA >3%, PASI >1, LEI >1, TJC, SJC, dactylitis, ESR >30 mm/h, CRP >10 mg/l, DAPSA, diabetes mellitus, hyperlipidemia, coronary heart disease and liver damage ($p > 0.05$).

Conclusion. Long-standing stage PsA is associated with erosions, axial PsA, worst health related quality of life, functional disability and increased cardio-metabolic disorders and overall comorbidity. Our results support the idea to start bDMARDs at early stage of PsA, it can improve better outcomes.

Keywords: psoriatic arthritis, burden of progression, registry

For citation: Korsakova YuL, Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Glukhova SI, Vasilenko EA, Nasonov EL. The burden of progression of psoriatic arthritis. All-Russian register data. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):622–627. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201506

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Псориатический артрит (ПсА) – комплексное иммуноопосредованное заболевание, при котором у 1/3 больных псориазом (Пс) наблюдаются как воспалительное поражение мышечно-скелетной системы (периферические суставы и аксиальные структуры), так и экстраартикулярные проявления (преимущественно дактилиты, энтезиты, Пс ногтей, реже – увеиты и воспалительные заболевания кишечника) [1, 2].

Ранее ПсА рассматривали как «благоприятное» поражение костно-суставного аппарата, особенно по сравнению с ревматоидным артритом (РА) [3]. В последние годы ситуация изменилась. Так, D. Wu и соавт. показали, что в течение 5 лет при ПсА значимо нарастает повреждение суставов кистей в виде эрозий и энтезофитов, несмотря на применение ингибиторов факторов некроза опухоли α [4]. В 5-летнем наблюдении за пациентами с ПсА отмечалось рентгенологическое прогрессирование заболевания, которое ассоциировалось с мужским полом, наличием дактилитов и эрозий на момент включения в исследование. Отмечено, что достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (МАЗ) предотвращало появление деструкции суставов [5]. При ПсА имеется высокий риск развития аксиального поражения, сопутствующей патологии, особенно кардиоваскулярных заболеваний, значимо чаще выявляется депрессия по сравнению с РА. Отмечено, что, несмотря на сопоставимый уровень Индекса коморбидности ревматических заболеваний (RDCI) к моменту начала наблюдения, через 3 года он значимо возрастает как при ПсА, так и при РА по сравнению с контролем [6]. Все перечисленное ассоциируется со снижением функциональных индексов качества жизни, трудоспособности и социальной адаптации пациентов, формируя глобальное бремя ПсА [7].

Представленные данные касаются главным образом международных наблюдательных когорт пациентов с ПсА, в Российской Федерации анализ течения ПсА в зависимости от длительности болезни, влияния терапии пока не проводился.

Цель исследования – оценить бремя прогрессирования ПсА в реальной практике по данным Общероссийского регистра больных.

Материалы и методы

Обследованы 737 пациентов – 350 (47,5%) мужчин и 387 (52,5%) женщин – с ПсА, включенных в Общероссийский регистр больных с января 2016 по декабрь 2020 г. Диагноз ПсА соответствовал критериям CASPAR. Сред-

ний возраст больных – $47,4 \pm 12,7$ года, длительность Пс – $200,6 \pm 158,9$ мес, ПсА – $79,6 \pm 81,9$ мес.

Больные разделены на 2 группы по длительности ПсА: 1-я группа – с длительностью ≤ 36 мес – 288 (39,1%) больных, 2-я группа – с длительностью ПсА > 36 мес – 449 (60,9%). Определялись число болезненных суставов – ЧБС (из 68) и припухших (из 66) суставов (ЧПС), индекс энтезитов (LEI), болезненность в области плантарной фасции, Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID-12), площадь поражения кожи Пс (Body Surface Area – BSA, %), индекс распространённости и тяжести Пс (Psoriasis Area and Severity Index – PASI), индекс массы тела – ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), скорость оседания эритроцитов – СОЭ (мм/ч), С-реактивный белок – СРБ (мг/л), активность ПсА по индексу Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) [8]. Данные рентгенографии кистей и стоп доступны у 622 (84,4%) из 737 больных. Оценивали наличие (1) или отсутствие (0) эрозий в суставах кистей и стоп. Аксиальным поражением (АксПсА) считали наличие рентгенологических признаков достоверного сакроилиита (двусторонний II стадии и выше или односторонний III стадии и выше по Kellgren). Проводился анализ терапии ПсА, частоты коморбидных заболеваний по кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Методы медико-статистического анализа

Статистический анализ включал определение среднего значения (M), стандартного отклонения (δ), отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка полученных результатов исследования проводилась с использованием методов статистического анализа: χ^2 -критерия Пирсона, непарного t -критерия Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, применялись непараметрические тесты: U-тест по методу Манна–Уитни. Поиск признаков, ассоциирующихся с большей длительностью заболевания, проводился методом вычисления ОШ и построения графика форест-плот. Использовали Microsoft Excel и Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты

Анализ данных обследования 737 больных ПсА, разделенных на 2 группы в зависимости от длительности течения артрита, представлен в **табл. 1**. Среди больных длительно

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

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

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

Глухова Светлана Ивановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. медицинских и социальных проблем ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4285-0869

Василенко Елизавета Алексеевна – ассистент каф. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-2153-5429

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1. Характеристика пациентов Общероссийского регистра больных ПсА ($n=737$)**Table 1.** Characteristics of patients of the All-Russian register of patients with psoriatic arthritis – PsA ($n=737$)

	1-я группа. Длительность ПсА ≤ 36 мес ($n=288$)	2-я группа. Длительность ПсА > 36 мес ($n=449$)	p
Возраст, годы ($M \pm \delta$)	44,87 ± 12,58	48,98 ± 12,45	0,84
Возраст старше 45 лет, абс. (%)	126 (46,67)	252 (61,46)	0,00014
Пол женский, абс. (%)	138 (47,9)	249 (55,45)	0,045
ИМТ > 30 кг/м ² ($n=724$), абс. (%)	69 (24,13)	136 (31,05)	0,043
Длительность Пс ($M \pm \delta$)	149,8 ± 147,8	233,6 ± 157,5	0,001
PASI > 1, абс. (%)	108 (59,02)	146 (66,97)	0,1
Наличие Пс ногтей, абс. (%)	90 (31,25)	140 (31,18)	0,98
Длительность Пс более 36 мес, абс. (%)	201 (73,36)	411 (97,39)	0,0000
Длительность ПсА ($M \pm \delta$)	13 ± 11,6	122,4 ± 79	0,001
АксПсА, абс. (%)	109 (37,98)	206 (46,4)	0,025
ЧБС > 5 (из 68), абс. (%)	155 (54,01)	250 (56,82)	0,46
ЧПС > 3 (из 66), абс. (%)	165 (57,49)	233 (52,95)	0,23
Наличие эрозий суставов кистей и стоп, абс. (%)	70 (24,39)	167 (37,61)	0,00019
Дактилит на момент осмотра, абс. (%)	35 (12,15)	29 (6,46)	0,007
Дактилит в анамнезе, абс. (%)	11 (3,82)	36 (8,02)	0,02
Индекс LEI + плантарная фасция ≥ 2 ($n=360$), абс. (%)	78 (50,32)	115 (56,1)	0,28
Оценка пациентом интенсивности боли (ВАШ, мм) > 50 мм ($n=723$), абс. (%)	112 (39,58)	181 (41,14)	0,68
Оценка пациентом активности заболевания (ВАШ, мм) > 50 мм ($n=725$), абс. (%)	124 (43,82)	188 (42,53)	0,73
Оценка врачом активности заболевания (ВАШ, мм) > 50 мм ($n=724$), абс. (%)	98 (34,63)	175 (39,68)	0,17
СОЭ > 30 мм/ч, абс. (%)	89 (31,01)	121 (27,38)	0,28
СРБ > 10 мг/л, абс. (%)	115 (40,07)	164 (37,1)	0,42
HAQ-DI > 1, абс. (%)	82 (29,93)	179 (43,03)	0,00052
PsAID > 4, абс. (%)	23 (45,1)	45 (56,25)	0,21
Коморбидность общая ($n=731$), абс. (%)	110 (38,33)	229 (51,58)	0,00045
АГ ($n=731$), абс. (%)	63 (21,95)	156 (35,14)	0,00014
ИБС ($n=731$), абс. (%)	6 (2,09)	17 (3,83)	0,19
СД ($n=731$), абс. (%)	19 (6,62)	30 (6,76)	0,94
НАЖБП ($n=731$), абс. (%)	5 (1,74)	8 (1,8)	0,95
Гиперлипидемия ($n=731$), абс. (%)	11 (3,83)	21 (4,73)	0,56
МС ($n=731$), абс. (%)	8 (2,79)	32 (7,21)	0,01

Примечание. Сравнительный анализ проведен с помощью χ^2 -теста Пирсона, t -критерия Стьюдента; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

текущим ПсА больше лиц женского пола, старше 45 лет, с ожирением и коморбидными заболеваниями. Дактилит на момент осмотра встречался чаще в 1-й группе, а дактилит в анамнезе – во 2-й группе. АксПсА наблюдался у 31 (42,7%), чаще у больных длительно текущим ПсА. Эрозии суставов кистей и стоп выявлены у 237 (32,2%) больных, в большинстве случаев – во 2-й группе (у 37,6%).

Не выявлено значимых различий в обеих группах по активности ПсА (по DAPSA); $p=0,21$; **табл. 2**.

Согласно ОШ-анализу выявлено, что риск развития ряда симптомов ПсА и коморбидных заболеваний во 2-й группе оказался выше, чем в 1-й (**рис. 1**): эрозии, АксПсА, ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), HAQ-DI > 1, длитель-

ность Пс > 36 мес, возраст > 45 лет, коморбидные заболевания, артериальная гипертензия (АГ) и метаболический синдром (МС). Риск развития дактилита, энтезита, СОЭ > 30 мм/ч, СРБ > 10 мг/л, тяжелого Пс (BSA), Пс ногтей, сахарного диабета (СД), гиперлипидемии, ишемической болезни сердца (ИБС), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) оказался схожим в обеих группах (**см. рис. 1**).

Пациенты 1-й группы достоверно чаще принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), синтетические/таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а генно-инженерные базисные препараты (ГИБП) чаще применялись во 2-й группе (**табл. 3**).

Таблица 2. Анализ активности ПсА у больных в соответствии с Общероссийским регистром (n=717)
Table 2. Analysis of the activity of PsA in patients of the All-Russian register (n=717)

DAPSA	Длительность ПсА≤36 мес (n=288), абс. (%)	Длительность ПсА>36 мес (n=449), абс. (%)	p
Ремиссия	4 (1,42)	14 (3,22)	0,21
Низкая активность	58 (20,57)	106 (24,37)	
Умеренная активность	108 (38,3)	145 (33,33)	
Высокая активность	112 (39,08)	170 (39,08)	

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: сравнительный анализ проведен с помощью χ^2 -теста Пирсона.

Таблица 3. Анализ терапии больных ПсА в соответствии с Общероссийским регистром (n=737)
Table 3. Analysis of therapy for patients with PsA in accordance with the All-Russian register (n=737)

	Длительность ПсА≤36 мес (n=288), абс. (%)	Длительность ПсА>36 мес (n=449), абс. (%)	p
НПВП	177 (61,46)	234 (52,12)	0,012
сБПВП+тсБПВП	257 (89,24)	350 (77,95)	0,001
Метотрексат	217 (75,35)	288 (64,14)	0,0014
ГИБП (всего)	52 (18,06)	191 (42,54)	0,001
иФНО- α	29 (10,07)	114 (25,39)	0,001
иИЛ	21 (7,29)	60 (13,36)	0,01

Примечание: иИЛ – ингибиторы интерлейкинов 17 или 12/23, иФНО- α – ингибитор фактора некроза опухоли α , сБПВП – синтетические БПВП, тсБПВП – таргетные синтетические БПВП.

Таким образом, несмотря на то, что активность ПсА значимо не отличалась в обеих группах, у больных 2-й группы (старше 45 лет) достоверно чаще наблюдались деструктивные изменения суставов, АксПсА, ожирение, функциональные нарушения, общее число коморбидных заболеваний. У больных ПсА с небольшой длительностью заболевания, среди которых меньше людей старше 45 лет, не отмечено отличий со 2-й группой по частоте выявления СД, гиперлипидемии, ИБС, НАЖБП, что является свидетельством того, что уже на ранних этапах заболевания требуется адекватное подавление хронического воспаления, снижение традиционных факторов риска кардиометаболических нарушений.

Обсуждение

Согласно данным нашего наблюдательного исследования прогрессирование ПсА ассоциируется с появлением АксПсА, нарастанием числа пациентов с эрозиями суставов, повышением ИМТ, ухудшением функциональных способностей, качества жизни и развитием сопутствующих заболеваний. АксПсА по данным рентгенографии таза выявлен у 42,7%, причем чаще при ПсА длительностью >36 мес. АксПсА можно считать маркером тяжести ПсА [7, 9, 10].

По данным регистра CORRONA [7] и Общероссийского регистра больных ПсА [11], у пациентов с вовлечением осевого скелета наблюдается более тяжелый эрозивный ар-

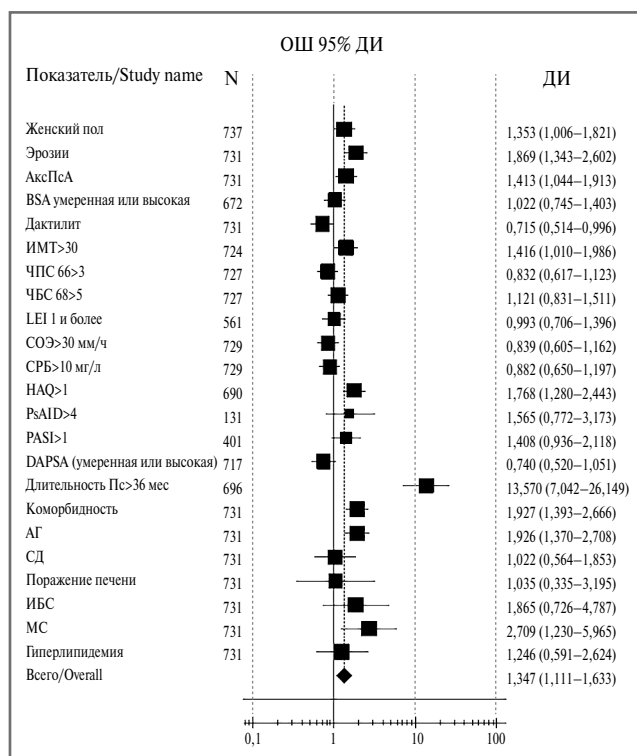


Рис. 1. Факторы риска, ассоциированные с прогрессированием ПсА (ОШ, 95% ДИ).

Fig. 1. Risk factors associated with the progression of PsA (Odds Ratio 95% confidence interval).

trit, чаще выявляются энтезиты и дактилиты, тяжелый Пс, выше активность заболевания и уровень СРБ [7, 11], этими больными чаще применяются ГИБТ и при этом реже достигается МАЗ. У больных АксПсА чаще наблюдается депрессия, у них снижены работоспособность, функциональный статус [7, 11] и качество жизни [7]. Наличие АксПсА можно считать показателем «бремени» ПсА.

Мы выявили, что у пациентов с ранним ПсА чаще наблюдался дактилит, что является одним факторов неблагоприятного прогноза заболевания [12, 13].

Активность заболевания по DAPSA в группах не различалась, но во 2-й группе больше пациентов с рентгенологическими признаками деструкции суставов. Выявлены различия в терапии: на ранних этапах заболевания достоверно реже применялись ГИБП. Между тем Е.Ю. Логинова и соавт. показали, что пациенты с ранней стадией ПсА (до 2 лет) на фоне терапии ГИБП значимо чаще и быстрее достигают ремиссии и МАЗ по сравнению с длительно болеющими пациентами [14]. Назначение ГИБП при раннем ПсА может способствовать снижению темпов образования эрозий в суставах, их деформации, ухудшению функциональных способностей. R. Landewe и соавт. обнаружили, что активность ПсА значимо коррелировала с изменением модифицированного счета эрозий Шарпа [15].

Мы обнаружили, что прогрессирование ПсА ассоциируется с повышением ИМТ и числа пациентов с ожирением. Ранее показано, что пациенты с избыточной массой тела имеют более высокую активность ПсА, что подтверждается данными о возможности снижения активности ПсА при соблюдении некалорийной диеты (640 ккал/сут) [16]. По данным международного регистра PsABIO, повышение ИМТ или высокий уровень активности ПсА до начала терапии ассоциируются с более низким шансом достижения

низкой активности [17]. Согласно данным Общероссийского регистра больных ПсА ожирение ассоциируется с высокой частотой кардиометаболических нарушений, с более высокой активностью ПсА и меньшей эффективностью лечения [18].

В нашем исследовании прогрессирование ПсА ассоциируется с развитием коморбидной патологии, что влияет на прогноз заболевания и ответ на терапию. По данным А. Haddad и соавт., онкопатология и ИБС оказались лидирующими причинами смертности в 26 и 15,8% случаев соответственно. Старший возраст, мужской пол, низкий социально-экономический статус, повышение ИМТ, суммарного индекса коморбидности Чарлсона и наличие Пс в течение 1 года до начала наблюдения являются предикторами смертности у больных ПсА. Авторы делают вывод о важной роли эффективной терапии и контроля над заболеванием [19].

В проведенном в Дании исследовании выявлено: среди больных ПсА преобладали женщины (54,5–59,8%), 53,0% больных не получали лечения или лечились только НПВП или системными глюкокортикоидами, 32,9% получали небиологические БПВП и 14,1% лечились ГИБП. У больных тяжелым ПсА отмечена высокая распространенность дистальной межфаланговой артропатии, спондилита и мутилирующего артрита. У пациентов с ПсА часто выявлялись сопутствующие заболевания и курение. По мнению исследователей, бремя ПсА оказалось значительным независимо от активности болезни [20]. Учитывая последние данные о существовании доклинической «транзитной фазы» Пс в ПсА, более широкое назначение ГИБП у больных Пс может снизить риск развития ПсА у больных Пс [21].

Заключение

Таким образом, согласно данным Общероссийского регистра больных ПсА, несмотря на проводимое лечение, с течением времени наблюдается прогрессирование ПсА, что характеризуется нарастанием деструктивных изменений в суставах, более частым вовлечением позвоночника, ухудшением функциональных способностей пациентов и развитием сопутствующей патологии. Это формирует с течением времени бремя ПсА, что связано с инвалидностью,

высокими прямыми и косвенными затратами и формирует нагрузку на систему здравоохранения в целом [22].

Необходимо получать максимально точные данные об особенностях течения и прогноза ПсА и формировать концепцию ранней диагностики и своевременного начала терапии заболевания в реальной практике.

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинико-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных», номер темы 1021051503111-9, утвержденной ученым советом «ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АкпсА – аксиальный псориатический артрит
БПВП – базисные противовоспалительные препараты
ГИБП – генно-инженерные базисные препараты
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
МАЗ – минимальная активность заболевания
МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОШ – отношение шансов
Пс – псориаз
ПсА – псориатический артрит

РА – ревматоидный артрит
СД – сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ЧБС – число болезненных суставов
ЧПС – число припухших суставов
BSA (Body Surface Area) – площадь поражения кожи
DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – индекс активности псориатического артрита
HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) – индекс оценки нарушений жизнедеятельности
LEI – индекс энтезитов
PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:2095–6. DOI:10.1056/NEJMra1505557
2. Pittam B, Gupta S, Harrison NL, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2020;59:2199–206. DOI:10.1093/rheumatology/keaa062
3. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl. II):ii14–7. DOI:10.1136/ARD.2004.032482
4. Wu D, Griffith JF, Lam SHM, et al. Progressive structural bone changes and their relationship with treatment in patients with psoriatic

- arthritis: a longitudinal HRpQCT study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:265. DOI:10.1186/s13075-019-2043-3
5. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish Early Psoriatic Arthritis Registry 5-year followup: substantial radiographic progression mainly in men with high disease activity and development of dactylitis. *J Rheumatol.* 2015;42:2110-7. DOI:10.3899/jrheum.150165
 6. Stouten V, Pazmino S, Verschueren P, et al. Comorbidity burden in the first three years after diagnosis in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or spondyloarthritis: a general practice registry-based study. *RMD Open.* 2021;7:e001671. DOI:10.1136/RMDOPEN-2021-001671
 7. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol.* 2018;45(10):1389-96. DOI:10.3899/jrheum.171094
 8. 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
 9. Chandran V, Tulusso DC, Cook RJ, et al. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(4):809-15. DOI:10.3899/jrheum.091059
 10. Haroon M, Winchester R, Giles JT, et al. Clinical and genetic associations of radiographic sacroiliitis and its different patterns in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(2):270-6.
 11. Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., и др. Особенности поражения аксиального скелета при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):401-6 [Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, et al. Specific features of axial involvement in psoriatic arthritis: data from real clinical practice. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(4):401-6 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-401-406
 12. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:700-12. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217159
 13. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2017;69:1692-9. DOI:10.1002/ACR.23249
 14. Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Губарь Е.Е., и др. Влияние длительности псориатического артрита на достижение ремиссии и минимальной активности болезни на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6):695-700 [Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, et al. Influence of the duration of psoriatic arthritis on the achievement of remission and minimal disease activity during therapy with genetically engineered biologic drugs. Data from the All-Russian register of patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(6):695-700 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-695-700
 15. Landewe R, Ritchlin CT, Aletaha D, et al. Inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis by adalimumab independent of the control of clinical disease activity. *Rheumatology.* 2019;58:1025-33. DOI:10.1093/rheumatology/key417
 16. 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(1):17. DOI:10.1186/s13075-019-1810-5
 17. Smolen JS, Siebert S, Korotaeva TV, et al. Effectiveness of IL-12/23 inhibition (ustekinumab) versus tumour necrosis factor inhibition in psoriatic arthritis: observational PsABio study results. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(11):1419-28. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-220263
 18. Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., и др. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориатическим артритом: данные Общероссийского регистра. *Терапевтический архив.* 2021;93(5):573-80 [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, et al. 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):573-80 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.05.200789
 19. Haddad A, Saliba W, Lavi I, et al. The association of psoriatic arthritis with all-cause of mortality and leading causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2022;49(2):165-70. DOI:10.3899/JRHEUM.210159
 20. Tekin HG, Wu JJ, Burge R, et al. Burden and Disease Characteristics of Patients with Psoriatic Arthritis: A Population-based Cross-sectional Study. *J Rheumatol.* 2019;46(7):716-20. DOI:10.3899/jrheum.180670
 21. Gisondi P, Bellinato F, Targher G, et al. Biological disease-modifying antirheumatic drugs may mitigate the risk of psoriatic arthritis in patients with chronic plaque psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):68-73. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-219961
 22. Burgos-Pol R, Martinez-Sesmero JM, Ventura-Cerda JM, et al. The Cost of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in 5 European Countries: A Systematic Review. *Actas dermosifiliogr.* 2016;107:577-90. DOI:10.1016/j.ad.2016.04.018

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

Антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин у пациентов с антифосфолипидным синдромом

Т.М. Решетняк^{✉1,2}, Ф.А. Чельдиева^{1,2}, М.В. Черкасова¹, А.М. Ли́ла^{1,2}, Е.Л. Насонов^{1,3}

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

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

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить значение антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (анти-ФС/ПТ) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).

Материалы и методы. В исследование включены 190 пациентов: 123 (64,7%) с достоверной СКВ и 55 (29%) – с первичным АФС. Контрольную группу оставили 100 относительно здоровых человек, сопоставимых по возрасту. Всем пациентам исследовались классические антифосфолипидные антитела, а также иммуноглобулин (Ig)G/IgM-анти-ФС/ПТ иммуноферментным анализом.

Результаты. На основании средних значений IgG/IgM-анти-ФС/ПТ группы контроля выделены уровни позитивности – среднее арифметическое (M) + 3 или 5 стандартных отклонений (SD): $M+3SD$ и $M+5SD$. Уровни IgG-анти-ФС/ПТ выше 73,6 Ед/мл ($M+5SD$) диагностически более точные, для IgM-анти-ФС/ПТ – выше 18,0 Ед/мл. IgG-анти-ФС/ПТ выявлены у 84 (44%) из 190 пациентов. Уровни выше диагностических выявлялись у 68 (65%) из 104 пациентов с АФС (55 – с первичным АФС и 59 – с СКВ+АФС). Тромбозы достоверно чаще отмечались у пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ по сравнению с пациентами, негативными по IgG-анти-ФС/ПТ. Артериальные, но не венозные тромбозы ассоциировались с позитивностью по IgG-анти-ФС/ПТ.

Заключение. Частота выявления IgG-анти-ФС/ПТ у обследованных пациентов составила 44%, IgM-анти-ФС/ПТ – 29% и их сочетание – 19% из 190 больных. Медиана уровней IgG-анти-ФС/ПТ достоверно выше у пациентов с АФС по сравнению с пациентами без АФС и контрольной группой. Тромбоз ассоциировался с позитивностью IgG-анти-ФС/ПТ. Артериальные тромбозы значимо чаще регистрировались у пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ. Чувствительность IgG-анти-ФС/ПТ для достоверного АФС при уровнях позитивности более 73,6 Ед/мл составила 59%, специфичность – 92%, для IgM-анти-ФС/ПТ – 35 и 91% соответственно.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин, антифосфолипидные антитела

Для цитирования: Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Черкасова М.В., Ли́ла А.М., Насонов Е.Л. Антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин у пациентов с антифосфолипидным синдромом. Терапевтический архив. 2022;94(5):628–634. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201488

ORIGINAL ARTICLE

Antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex in the diagnosis of antiphospholipid syndrome

Tatiana M. Reshetnyak^{✉1,2}, Fariza A. Cheldieva^{1,2}, Mariya V. Cherkasova¹, Aleksander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov^{1,3}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

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

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the significance of antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex (aPS/PT) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) antiphospholipid syndrome (APS).

Materials and methods. A total of 190 patients were included in the study: 123 (64.7%) with reliable SLE and 55 (29%) with PAPS. The control group included 100 relatively healthy subjects of comparable age. All patients were tested for classical aPL as well as IgG/IgM-anti-PS/PT by enzyme immunoassay.

Results. Based on the average values of IgG/IgM aPS/PT of the control group, the levels of positivity were allocated mean (M) + 3 or 5 standard deviations (SD): $M+3SD$ and $M+5SD$. IgG aPS/PT levels above 73.6 U/ml ($M+5SD$) were more accurate diagnostic, for IgM aPS/PT – above 18.0 U/ml. IgG-aPS/PT were detected in 84 (44%) of 190 patients. Levels above diagnostic levels were detected in 68 (65%) of 104 patients with APS (55 with PAPS and 59 with SLE+APS). Thrombosis was significantly more common in patients with IgG aPS/PT compared with patients negative for IgG aPS/PT. Arterial but not venous thrombosis was associated with IgG aPS/PT positivity.

Conclusion. The frequency of detection of IgG aPS/PT in the examined patients was 44%, IgM aPS/PT – 29% and their combination – 19% of 190 patients. Half of the patients with probable APS had positive IgG aPS/PT and third – IgM aPS/PT. Median IgG aPS/PT were significantly higher in patients with APS compared to patients without APS and the control group. Thrombosis was associated with IgG aPS/PT. Arterial thrombosis was significantly more frequently reported in patients with IgG aPS/PT. The sensitivity of IgG aPS/PT for reliable APS at levels greater than 73.6 units/ml was 59%, specificity – 92%, for IgM aPS/PT – 35% and 91%, respectively.

Keywords: antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex, antiphospholipid antibodies

For citation: Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Cherkasova MV, Lila AM, Nasonov EL. Antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):628–634. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201488

Информация об авторах / Information about the authors

✉Решетняк Татьяна Магомедовна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. тромбозовспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7(905)538-22-76; e-mail: t_reshetnyak@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3552-2522

✉Tatiana M. Reshetnyak. E-mail: t_reshetnyak@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3552-2522

Антифосфолипидный синдром (АФС) является системным аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется тромбозом сосудов любого калибра и локализации и/или четко определенными акушерскими осложнениями, возникающими у пациентов с устойчиво позитивными антифосфолипидными антителами (аФЛ) [1–3]. К лабораторным критериям АФС относятся: антитела к кардиолипину (аКЛ), к β_2 -гликопротеину I (анти- β_2 -ГП I) любого из изоформ иммуноглобулина (Ig)G или IgM и волчаночный антикоагулянт (ВА) [4, 5]. Аутоантитела, не включенные в серологические критерии АФС, которые распознают другие белки свертывания крови или фосфолипид-связанные белки, такие как антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (анти-ФС/ПТ), предложены в качестве биомаркеров для «серонегативных» пациентов с АФС, тех, которые имели негативные результаты по критериальным антителам [5–7]. Очевидно, что профили антител при АФС, а не отдельные их значения и разновидности, лучше всего определяют риск развития у пациентов клинических проявлений этого синдрома [8–12]. Необходимы другие маркеры АФС, которые могли бы использоваться в оценке риска тромбоза и исходов АФС. Среди них обсуждается роль анти-ФС/ПТ [7, 8].

Цель исследования – определить частоту анти-ФС/ПТ у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) с АФС и без него, первичным АФС (ПАФС).

Материалы и методы

В исследование включены 190 пациентов, подписавших информированное согласие; 123 (64,7%) из них – с достоверной СКВ (табл. 1) и 55 (29%) – с ПАФС.

Контрольную группу составили 100 относительно здоровых человек, сопоставимых по возрасту, и группу сравнения – 50 пациентов с различными ревматическими заболеваниями.

Диагноз АФС основывался на международных классификационных критериях 2006 г. [13]. При отсутствии признаков любого другого заболевания и наличии у пациента признаков достоверного АФС диагностировался ПАФС. Вероятный АФС (верАФС) выставлялся при отсутствии признаков ревматических заболеваний и патологии, способствующей выработке аФЛ, при стойкой позитивности по аФЛ и/или наличии внекритериальных проявлений заболевания (сетчатого ливеда, тромбоцитопении, микроангиопатии головного мозга и др.). Диагноз СКВ основывался на классификационных критериях Американской коллегии ревматологов (1997 г.) [14, 15].

Все пациенты, включенные в исследование, обследовались и получали основную терапию в стационарных или амбулаторных условиях на базе ФГБНУ «НИИ ревмато-

Таблица 1. Характеристика 190 пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of 190 patients included in the study

Параметр	Значение параметра
Возраст, лет	37,0 [29,0–44,0]
Длительность заболевания, годы	7,0 [2,0–15,0]
Пол: мужчины/женщины, абс. (%)	44 (23)/146 (77)
Число пациентов с СКВ без аФЛ, абс. (%)	51 (27)
Число пациентов с СКВ и аФЛ без АФС, абс. (%)	13 (7)
Число пациентов с СКВ и АФС, абс. (%)	59 (31)
Число пациентов с ПАФС, абс. (%)	55 (29)
Число пациентов с верАФС, абс. (%)	12 (6)
Тромбоз*, абс. (%)	117 (62)
Венозный тромбоз, абс. (%)	57 (49)
Артериальный тромбоз, абс. (%)	35 (30)
Артериальный и венозный тромбоз*, абс. (%)	25 (21)
IgG-аКЛ, абс. (%)	96 (50)
IgM-аКЛ, абс. (%)	33 (17)
IgG+IgM-аКЛ, абс. (%)	23 (12)
IgG-анти- β_2 -ГП I, абс. (%)	99 (52)
IgM-анти- β_2 -ГП I, абс. (%)	37 (19)
IgG+IgM-анти- β_2 -ГП I, абс. (%)	32 (17)
Терапия антикоагулянтами, абс. (%)	105 (55)

*Включая данные анамнеза, за весь период заболевания.

логии им. В.А. Насоновой». Всем больным до включения в исследование и в процессе наблюдения проводились стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Иммунологическое исследование: иммунологический анализ крови включал общепринятую панель по СКВ. Определение IgG/IgM-аКЛ, IgG/IgM-анти- β_2 -ГП I проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). У всех пациентов, включенных в эту работу, исследовались классические аФЛ в двух временных точках, разделенных не менее чем 12 нед.

Чельдиева Фариза Алановна – мл. науч. сотр. лаб. тромбовоспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», аспирант каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.

ORCID: 0000-0001-5217-4932

Черкасова Мария Владимировна – канд. биол. наук, врач клинической лабораторной диагностики, науч. сотр. лаб. тромбовоспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

ORCID: 0000-0002-3246-1157

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

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

Fariza A. Cheldieva. ORCID: 0000-0001-5217-4932

Mariya V. Cherkasova. ORCID: 0000-0002-3246-1157

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

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

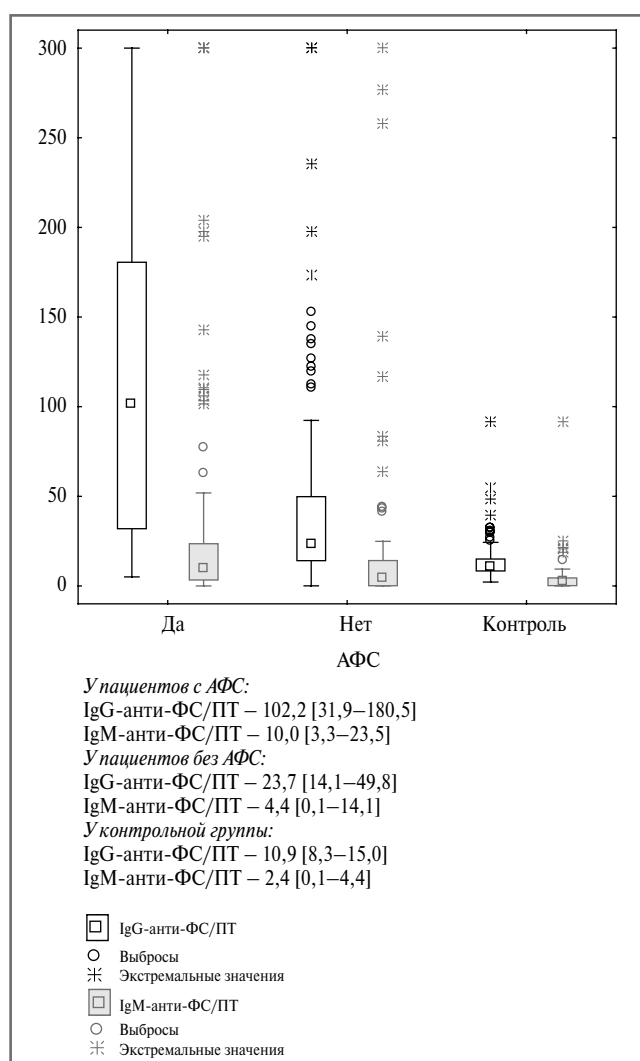


Рис. 1. Медиана IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ у пациентов с АФС и без.

Fig. 1. Median IgG-aFS/PT and IgM-aFS/PT in patients with and without antiphospholipid syndrome (APS).

Определение IgG/IgM-анти-ФС/ПТ проводилось ИФА с помощью абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tescan sunrise (Австрия) с набором реагентов для определения антител фирмы AESKULISA Serin-Prothrombin-GM. IgG/IgM-анти-ФС/ПТ измерялись в Ед/мл. Позитивными по данным фирмы-изготовителя считались значения >18 Ед/мл. Диапазон измерений составил 1–300 Ед/мл.

Статистика: для описания количественных переменных использовались следующие показатели: медиана (Me), 25 и 75-й процентиля; для качественных переменных – частота. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа: χ^2 (критерий Пирсона), при числе случаев менее 10 использовался χ^2 с поправкой Йейтса.

На основании средних значений IgG/IgM-анти-ФС/ПТ (методом ИФА) группы контроля выделены уровни позитивности – среднее арифметическое (M) + 3 или 5 стандартных отклонений (SD): $M+3SD$ и $M+5SD$. Оценена диагностическая ценность выделенных уровней позитивности

и уровня, предложенного фирмой-производителем, по следующим показателям: чувствительность (истинно позитивные/истинно позитивные + ложноотрицательные), специфичность (истинно отрицательные/истинно отрицательные + ложнопозитивные), точность (общая валидность) теста (истинно позитивные + истинно отрицательные/истинно позитивные + истинно отрицательные + ложнопозитивные + ложноотрицательные), отношение правдоподобия положительного результата – ОППР (чувствительность/1 – специфичность), отношение правдоподобия отрицательного результата – ОПОР (1 – чувствительность/специфичность), прогностическая ценность положительного результата – ППЦ (истинно позитивные/истинно позитивные + ложнопозитивные), прогностическая ценность отрицательного результата – ОПЦ (истинно отрицательные/истинно отрицательные + ложноотрицательные) и частота ложных срабатываний (1 – специфичность).

Результаты

Средние уровни IgG-анти-ФС/ПТ в группе контроля составили $14,10 \pm 11,89$ Ед/мл. Выделены следующие уровни позитивности для IgG-анти-ФС/ПТ: 49,8 Ед/мл ($M+3SD$) и 73,6 Ед/мл ($M+5SD$). Полученные значения выше значений, предлагаемых фирмой-производителем (>18 Ед/мл). При уровне позитивности IgG-анти-ФС/ПТ 73,6 Ед/мл ($M+5SD$) отмечалась более высокая специфичность (92%), точность теста – 81%, ОППР – 7,37, ППЦ – 79%, частота ложных срабатываний – 19%. Уровни IgG-анти-ФС/ПТ выше 73,6 Ед/мл ($M+5SD$) диагностически более точные, и анализ результатов проводился по этим значениям.

Диагностическая ценность для IgM-анти-ФС/ПТ, по данным фирмы-изготовителя ($>18,0$ Ед/мл), являлась наиболее подходящей: имела более высокую чувствительность (35%), точность теста – 72%, ОППР – 3,88, ОПОР – 0,71, ППЦ – 66%, ОПЦ – 73%.

IgG-анти-ФС/ПТ выявлены у 84 (44%) из 190 пациентов. Уровни выше диагностических выявлены у 68 (65%) из 104 пациентов с АФС. Частота выявления IgG-анти-ФС/ПТ по группам следующая: 35 (64%) из 55 ПАФС, 6 (50%) из 12 – с верАФС, 33 (56%) из 59 – с СКВ+АФС, 10 (16%) из 64 – с СКВ. У пациентов с ПАФС и СКВ+АФС достоверно чаще встречались IgG-анти-ФС/ПТ по сравнению с группой контроля ($p < 0,0001$), группой сравнения ($p < 0,0001$) и СКВ ($p < 0,0001$ и $p = 0,001$ соответственно).

IgM-анти-ФС/ПТ определялись у 55 (29%) из 190 пациентов, из них 40 с АФС: 21 (38%) из 55 – с ПАФС, 4 (33%) из 12 – с верАФС, 19 (32%) из 59 – с СКВ+АФС, 11 (17%) из 64 – с СКВ (рис. 1). У пациентов с ПАФС достоверно чаще встречаются IgM-анти-ФС/ПТ по сравнению с группой контроля ($p = 0,009$) и сравнения ($p = 0,01$). Не выявлено достоверно значимых различий при определении частоты встречаемости IgG-анти-ФС/ПТ в группах пациентов с ПАФС, верАФС, СКВ+АФС, СКВ.

Сочетание IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ отмечалось у 36 (19%) из 190 пациентов.

У 1 (2%) из 50 пациентов, включенных в группу сравнения, выявлялись IgG-анти-ФС/ПТ, и у ни у одного из них не выявлялись IgM-анти-ФС/ПТ. У 1 (1%) из 100 человек группы контроля определялись IgG-анти-ФС/ПТ и у 5 (5%) – IgM-анти-ФС/ПТ.

Медиана IgG-анти-ФС/ПТ у пациентов с АФС достоверно выше – 101,2 Ед/мл [31,0–180,5], чем у пациентов без АФС – 23,7 [14,1–49,8] Ед/мл и контрольной группы (см. рис. 1), уровни IgM-анти-ФС/ПТ у пациентов с АФС и без него оказались сопоставимыми.

Таблица 2. Взаимосвязь IgG-анти-ФС/ПТ с клиническими проявлениями АФС (тромбозы и акушерская патология)
Table 2. Relationship between Ig G-aFS/PT and clinical manifestations of APS (thrombosis and obstetric pathology)

Клинические проявления		IgG-анти-ФС/ПТ (+), абс. (%)	IgG-анти-ФС/ПТ (-), абс. (%)	χ^2 ; p ; ОШ [95% ДИ]
Тромбозы (всего)	Есть	66 (79)	51 (48)	18,38; <0,0001 0,25 [0,13–0,48]
	Нет	18 (21)	55 (52)	
Арт	Есть	38 (45)	22 (21)	13,00; 0,0003 0,31 [0,16–0,59]
	Нет	46 (55)	84 (79)	
Вен	Есть	41 (49)	41 (39)	1,96; 0,16 0,66 [0,37–1,18]
	Нет	43 (51)	65 (61)	
Ак. пат*	Есть	($n=30$) 26 (87)	($n=42$) 30 (71)	2,35; 0,12 0,38 [0,11–1,33]
	Нет	4 (13)	12 (29)	

Примечание. Всего – общее количество тромбозов независимо от локализации, арт – артериальные тромбозы, вен – венозные тромбозы;

*ак. пат – акушерская патология, рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания; χ^2 – критерий согласия,

p – достоверность.

В зависимости от позитивности по IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ пациенты разделены на 2 группы: первая группа включала 84 пациента с положительными значениями IgG-анти-ФС/ПТ ($>73,6$ Ед/мл), вторая ($n=106$) – с отрицательными ($<73,6$ Ед/мл).

Тромбозы регистрировались у 117 (62%) из 190 пациентов. Артериальный тромбоз – у 60 (31,5%) пациентов, венозный – у 82 (43,7%), из них сочетанная локализация (артериальный + венозный) выявлялась у 25 (21%) пациентов. Тромбозы достоверно чаще отмечались у пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ по сравнению с пациентами, негативными по IgG-анти-ФС/ПТ (табл. 2). Артериальные, но не венозные тромбозы ассоциировались с позитивностью по IgG-анти-ФС/ПТ. Беременность за весь период заболевания – у 72 из 146 женщин. Акушерская патология в анамнезе выявлялась у 56 (78%) из 72 женщин, имевших беременность на фоне заболевания. Акушерская патология не ассоциировалась с IgG-анти-ФС/ПТ (см. табл. 2). У 30 женщин с беременностями отмечались повышенные уровни IgG-анти-ФС/ПТ при уровнях позитивности более 73,6 Ед/мл, и 26 (87%) из них имели акушерскую патологию в анамнезе; 42 пациентки оказались негативными по IgG-анти-ФС/ПТ (значения менее 73,6 Ед/мл), 30 (71%) из них – с акушерской патологией ($p=0,12$).

Группу пациентов с IgM-анти-ФС/ПТ ($>18,0$ Ед/мл) составили 55 пациента, группу без IgM-анти-ФС/ПТ – 106 пациентов. Не выявлено ассоциации между IgM-анти-ФС/ПТ и клиническими проявлениями АФС (тромбозами и акушерской патологией).

Верификация достоверного АФС статистически значимо ассоциировалась с IgG-анти-ФС/ПТ. IgG-анти-ФС/ПТ достоверно чаще были у пациентов с АФС – у 68 (81%) из 86 – по сравнению с теми, кто оказался отрицательным по этим антителам, – у 46 (43%) из 106 ($\chi^2=27,54$; $p<0,0001$; отношение шансов (ОШ) 0,18; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,09–0,35).

IgM-анти-ФС/ПТ выявлялись достоверно чаще у пациентов с АФС (у 40 из 55) по сравнению с теми, у кого отсутствовали IgM-анти-ФС/ПТ ($\chi^2=5,22$; $p=0,02$; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,22–0,90).

Диагностическую ценность IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ оценили по ROC-кривым для тромбозов (рис. 2, а), акушерской патологии (рис. 2, б) и достоверного АФС (рис. 2, в).

Площадь под ROC-кривой для диагноза АФС при IgG-анти-ФС/ПТ- и IgM-анти-ФС/ПТ-позитивности составила

Таблица 3. Чувствительность и специфичность IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ в зависимости от диагноза АФС и его клинических проявлений

Table 3. Sensitivity and specificity of Ig G-aFS/PT and Ig M-aFS/PT depending on the diagnosis of APS and its clinical manifestations

Признаки	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>IgG-анти-ФС/ПТ</i>		
АФС	59	92
Тромбозы	48	90
Акушерская патология	41	93
<i>IgM-анти-ФС/ПТ</i>		
АФС	35	91
Тромбозы	26	88
Акушерская патология	26	93

0,822, для тромбозов при наличии IgG-анти-ФС/ПТ – 0,788 и IgM-анти-ФС/ПТ – 0,646, для акушерской патологии – 0,816 и 0,712 соответственно. Результаты по данным ROC-кривых достоверны – $p=0,0001$.

Чувствительность и специфичность IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ в зависимости от диагноза АФС и его клинических проявлений представлены в табл. 3.

Таким образом, частота выявления IgG-анти-ФС/ПТ составила 44%, IgM-анти-ФС/ПТ – 29% и их сочетание – 19%. Медиана уровней IgG-анти-ФС/ПТ достоверно выше у пациентов с АФС по сравнению с пациентами без АФС и контрольной группой. Тромбоз ассоциировался с позитивностью IgG-анти-ФС/ПТ. Артериальные тромбозы значимо чаще встречались у пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ. Чувствительность IgG-анти-ФС/ПТ для достоверного АФС при уровнях позитивности более 73,6 Ед/мл составила 59%, специфичность – 92%, для IgM-анти-ФС/ПТ – 35 и 91% соответственно.

Обсуждение и результаты

В этом исследовании мы сосредоточились на частоте анти-ФС/ПТ у пациентов с АФС и без него и его связи с клиническими проявлениями (тромбозом и акушерской

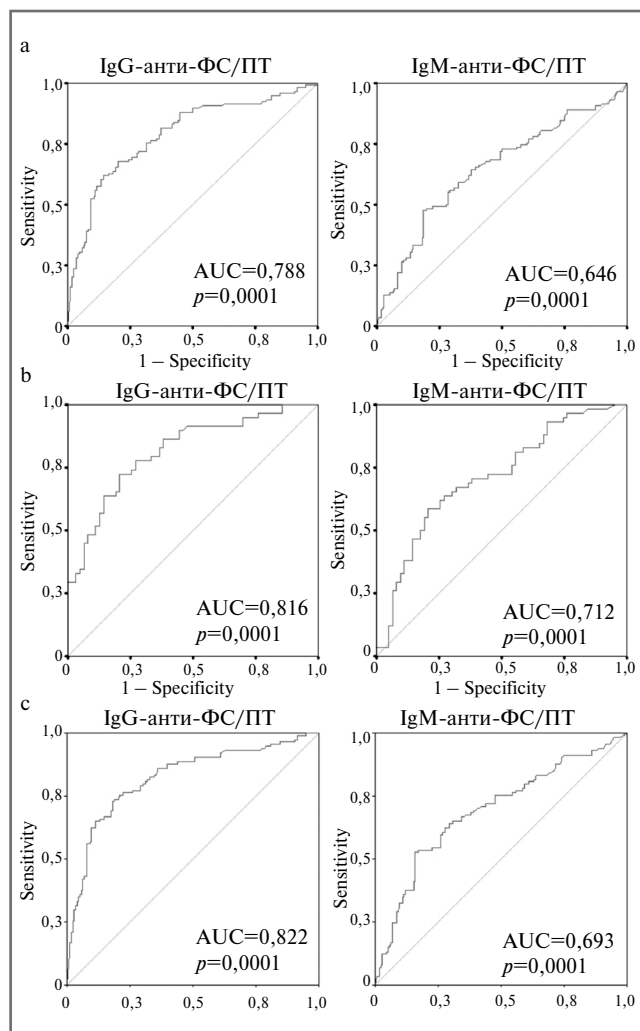


Рис. 2. Диагностическая ценность IgG/IgM-анти-ФС/ПТ в зависимости от наличия АФС и его основных клинических проявлений (ROC-кривые): *а* – для тромботических осложнений; *б* – для акушерской патологии; *с* – для диагноза достоверный АФС.

Примечание. AUC – площадь под кривой, *p* – достоверность, Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность.

Fig. 2. Diagnostic value of IgG/IgM-aFS/PT depending on the presence of APS and its main clinical manifestations (ROC-curves): *a* – for thrombotic complications; *b* – for obstetric pathology; *c* – for the diagnosis of reliable antiphospholipid syndrome

патологией). Ранее обсуждался вопрос о возможности взаимозаменяемости ВА и анти-ФС/ПТ [9]. Удлинение частичного тромбопластинового времени в тесте определения ВА, связь его в некоторых случаях с гипопротромбинемией, и в этом случае со склонностью к кровотечениям, предполагали роль антител к протромбину (ПТ) при АФС [16]. Впоследствии показано, что активность ВА частично зависит от уровня ПТ в крови [17]. И, наоборот, антитела к ПТ (аПТ) демонстрировали активность ВА *in vitro* [18]. В 1990 г. разработан тест ИФА для выявления и измерения аПТ. Признано, что аПТ, связанные с активностью ВА или клиническими проявлениями АФС, могут быть обнаружены, когда ПТ иммобилизован на облученных пластинах или в комплексе с анионными фосфоли-

пидами, такими как фосфатидилсерин [19–21]. Эксперименты по изучению абсорбционных свойств показали, что аПТ и анти-ФС/ПТ по-разному связываются с антигенами. Одни из исследователей пришли к выводу, что разница в чувствительности обусловлена тем, что анти-ФС/ПТ с низкой avidностью не обнаруживались в ИФА вместе с аПТ, подтверждая представление о том, что различные типы антител различаются по avidности [21]. Отмечена возможность, что анти-ФС/ПТ являлись потенциальным суррогатным маркером, подтверждающим ВА-позитивность, но не зависели от наличия ВА [22]. В метаанализе подтверждено, что позитивность по ВА связана с более высоким риском тромботических осложнений по сравнению с аКЛ и анти-β₂-ГП I [23] и анти-ФС/ПТ коррелировали с тромбоэмболическими осложнениями [24, 25]. В нашем исследовании отмечена довольно высокая встречаемость IgG-анти-ФС/ПТ у 73% из 190 пациентов, в 44% случаев они выявлялись изолированно, а в 29% сочетались с IgM-анти-ФС/ПТ. Положительные значения IgM-анти-ФС/ПТ выявлялись значительно реже – в 19% случаев. Достоверный АФС выявлялся у 65% пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ. Медиана уровней IgG-анти-ФС/ПТ достоверно выше у пациентов с АФС по сравнению с пациентами без АФС и контрольной группой, а значения IgM-анти-ФС/ПТ в группах пациентов и контроле сопоставимы. В группе СКВ с аФЛ отмечалась тенденция к более частой позитивности IgG-анти-ФС/ПТ по сравнению с группой СКВ без аФЛ (χ^2 с поправкой по Йейтсу = 3,53; $p=0,06$). В группах пациентов с АФС (СКВ+АФС, ПАФС, верАФС) положительные уровни IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ отмечались достоверно чаще по сравнению с контрольной группой и с группой СКВ без аФЛ. В группе пациентов с верАФС позитивность IgG-анти-ФС/ПТ отмечалась у 1/2 пациентов и IgM-анти-ФС/ПТ – у 1/3. Тромбозы достоверно чаще выявлялись у пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ. При этом артериальные, но не венозные тромбозы статистически значимо ассоциировались с IgG-анти-ФС/ПТ ($\chi^2=4,85$; $p=0,006$). Пока на сегодня анти-ФС/ПТ не включены в лабораторные критерии АФС, их позитивность недавно предложена как часть глобальной оценки АФС (GAPSS – The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) [26] и оценки счета аФЛ (APL-S – The antiphospholipid score) [27]. Кроме того, в исследовании 23 различных комбинаций аФЛ в когорте пациентов с СКВ продемонстрировано, что наилучшая диагностическая точность и самый высокий риск тромбоза и потери беременности соответствовали комбинации ВА, анти-β₂-ГП I и анти-ФС/ПТ вместо классических лабораторных критериев [28–30].

Чувствительность и специфичность тестов имеют значение в диагностике. В работе Т. Atsumi и соавт. [31] оценена чувствительность и специфичность анти-ФС/ПТ для диагностики АФС в популяции пациентов с различными аутоиммунными расстройствами. Исследуемая популяция включала 219 пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в том числе 82 пациента с АФС и 137 без АФС (55 – с СКВ, 32 – с ревматоидным артритом, 10 – болезнью Шегрена, 8 – со склеродермией, 5 – с болезнью Бехчета и 27 – с другими ревматическими заболеваниями). Чувствительность анти-ФС/ПТ для АФС составила 58% и специфичность – 92%. В нашем исследовании аналогично работе Т. Atsumi и соавт. [31] чувствительность IgG-анти-ФС/ПТ для достоверного АФС составила 59%, специфичность – 92%, IgM-анти-ФС/ПТ имели меньшую чувствительность – 35%, но большую специфичность – 91%. Результаты нашего исследования подтверждают, что анти-ФС/ПТ должны

использоваться не только в исследовательских целях, но и в качестве кандидата на один из лабораторных классификационных критериев АФС.

Заключение

Частота выявления IgG-анти-ФС/ПТ у обследованных пациентов составила 44%, IgM-анти-ФС/ПТ – 29% и их сочетание – 19% из 190 больных; 1/2 пациентов с верАФС имели позитивные уровни IgG-анти-ФС/ПТ и 1/3 – IgM-анти-ФС/ПТ. Медиана уровней IgG-анти-ФС/ПТ достоверно выше у пациентов с АФС по сравнению с пациентами без АФС и контрольной группой. Тромбоз ассоциировался с позитивностью IgG-анти-ФС/ПТ. Артериальные тромбозы значимо чаще регистрировались у пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ. Чувствительность IgG-анти-ФС/ПТ для достоверного АФС при уровнях позитивности более 73,6 Ед/мл составила 59%, специфичность – 92%, для IgM-анти-ФС/ПТ – 35 и 91% соответственно.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках фундаментальной программы ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» FURS-2022-003.

Funding source. This article was prepared as a part of Program FURS-2022-003 of Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia.

Список сокращений

аКЛ – антитела к кардиолипину
анти-ФС/ПТ – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин
анти- β_2 -ГП I – антитела к β_2 -гликопротеину I
аПТ – антитела к протромбину
аФЛ – антифосфолипидные антитела
АФС – антифосфолипидный синдром
ВА – волчаночный антикоагулянт
верАФС – вероятный антифосфолипидный синдром
ДИ – доверительный интервал
ИФА – иммуноферментный анализ

ОПОР – отношение правдоподобия отрицательного результата
ОППР – отношение правдоподобия положительного результата
ОПЦ – прогностическая ценность отрицательного результата
ОШ – отношение шансов
ПАФС – первичный антифосфолипидный синдром
ППЦ – прогностическая ценность положительного результата
ПТ – протромбин
СКВ – системная красная волчанка
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-21. DOI:10.1056/NEJMra1705454
- Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтера, 2008 [Nasonov EL. Antifosfolipidnyi sindrom. Moscow: Littera, 2008 (in Russian)].
- Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Нурбаева К.С., и др. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;4:4-21 [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, et al. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, mechanism of development, therapy issues. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020;4:4-21 (in Russian)]. DOI:10.25555/THR.2020
- Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17103. DOI:10.1038/nrdp.2017.103
- Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):56-71 (in Russian)].
- Чельдиева Ф.А., Решетняк Т.М., Лила А.М. Антифосфолипидные антитела и их клиническое значение. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021;(2):4-15 [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Antiphospholipid antibodies and their clinical significance. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2021;(2):4-15 (in Russian)].
- Radin M, Cecchi I, Foddai SG, et al. Validation of the Particle-Based Multi-Analyte Technology for Detection of Anti-Phosphatidyl Serine/Prothrombin Antibodies. *Biomedicines*. 2020;8(12):622. DOI:10.3390/biomedicines8120622
- Devreese KMJ. How to Interpret Antiphospholipid Laboratory Tests. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(8):38. DOI:10.1007/s11926-020-00916-5
- Antovic A, Norberg EM, Berndtsson M, et al. Effects of direct oral anticoagulants on lupus anticoagulant assays in a real-life setting. *Thromb Haemost*. 2017;117(9):1700-4. DOI:10.1160/TH17-03-0204
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737-40. DOI:10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x
- Chaudhary R, Sharma T, Garg J, et al. Direct oral anticoagulants: a review on the current role and scope of reversal agents. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(2):271-86. DOI:10.1007/s11239-019-01954-2
- Hoxha A, Banzato A, Ruffatti A, Pengo V. Detection of lupus anticoagulant in the era of direct oral anticoagulants. *Autoimmun Rev*. 2017;16(2):173-8. DOI:10.1016/j.autrev.2016.12.010
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. DOI:10.1002/art.1780400928
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-40. DOI:10.1002/art.1780350606

16. Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, et al. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood*. 1983;61(4):684-92.
17. Oosting JD, Derksen RH, Entjes HT, et al. Lupus anticoagulant activity is frequently dependent on the presence of beta 2-glycoprotein I. *Thromb Haemost*. 1992;67(5):499-502.
18. Fleck RA, Rapaport SI, Rao LV. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant. *Blood*. 1988;72(2):512-9.
19. Bertolaccini ML, Atsumi T, Koike T, et al. Antiprothrombin antibodies detected in two different assay systems. Prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost*. 2005;93(2):289-97. DOI:10.1160/TH04-06-0382
20. Bardin N, Alessi MC, Dignat-George F, et al. Does the anti-prothrombin antibodies measurement provide additional information in patients with thrombosis? *Immunobiology*. 2007;212(7):557-65. DOI:10.1016/j.imbio.2007.02.001
21. Žigon P, Čučnik S, Ambrožič A, et al. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex as an additional diagnostic marker of APS? *Lupus*. 2012;21(7):790-2. DOI:10.1177/0961203312444173
22. Shi H, Zheng H, Yin YF, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(4):614-24. DOI:10.1515/cclm-2017-0502
23. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al; Antiphospholipid Syndrome Study Group of Italian Society of Rheumatology. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1083-6. DOI:10.1136/ard.2010.142042
24. Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):595-608. DOI:10.1016/j.autrev.2013.11.004
25. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2014;111(2):354-64. DOI:10.1160/TH13-06-0509
26. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2013;52(8):1397-403. DOI:10.1093/rheumatology/kes388
27. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):504-12. DOI:10.1002/art.33340
28. Sciascia S, Murru V, Sanna G, et al. Clinical Accuracy for Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus: Evaluation of 23 Possible Combinations of Antiphospholipid Antibody Specificities. *J Thromb Haemost*. 2012;10(12):2512-8. DOI:10.1111/jth.12014
29. Fabris M, Giacomello R, Poz A, et al. The Introduction of Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Autoantibodies in the Laboratory Diagnostic Process of Anti-Phospholipid Antibody Syndrome: 6 Months of Observation. *Autoimmun Highlights*. 2014;5(2):63-7. DOI:10.1007/s13317-014-0061-3
30. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, et al. Reliability of Lupus Anticoagulant and Anti-phosphatidylserine/prothrombin Autoantibodies in Antiphospholipid Syndrome: A Multicenter Study. *Front Immunol*. 2019;10:376. DOI:10.3389/fimmu.2019.00376
31. Atsumi T, Amengual O, Yasuda S, Koike T. Antiprothrombin antibodies-are they worth assaying? *Thromb Res*. 2004;114(5-6):533-8. DOI:10.1016/j.thromres.2004.08.024; PMID: 15507288

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2022

Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами

М.А. Королев¹, Е.А. Летягина¹, А.Э. Сизиков², Л.А. Богодерева³, Ю.Б. Убшаева¹, В.О. Омельченко¹, А.А. Акимова¹, А.А. Муллағалиев¹, О.А. Чумасова², Ю.Д. Курочкина^{✉1}

¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Институт цитологии и генетики" Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия;

³ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время накапливаются данные о негативном влиянии терапии ряда представителей класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на течение COVID-19. Эти факты определяют актуальность изучения факторов тяжелого течения и неблагоприятного исхода у пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), находящихся на лечении ГИБП.

Цель. Оценить влияние клинко-демографических факторов на риск развития, тяжесть течения и клинические исходы новой коронавирусной инфекции у пациентов, страдающих ИВРЗ и получающих терапию ГИБП.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ базы данных регистра пациентов с ИВРЗ, получающих терапию ГИБП, на территории Новосибирской области, включивший 318 пациентов, 94 из которых имели указания о перенесенных острых респираторных вирусных инфекциях/пневмонии за период с 01.04.2020 по 31.12.2020.

Результаты. На момент проведения анализа из 318 больных ИВРЗ 94 человека перенесли коронавирусную инфекцию. Большая часть (53%) пациентов перенесли инфекцию в легкой форме. При этом нозологическая форма, прием противоревматических препаратов и глюкокортикоидов не увеличивали риски тяжелого течения коронавирусной инфекции. При применении ГИБП только анти-В-клеточная терапия (ритуксимаб) ассоциирована со статистически значимым увеличением риска тяжелого/крайне тяжелого течения COVID-19. Летальность по данным анализа регистра составила 6,38%.

Заключение. Больные ИВРЗ имеют большие риски тяжелого течения коронавирусной инфекции, при этом тяжесть течения заболевания ассоциирована с типом проводимой терапии.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, летальность, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Королев М.А., Летягина Е.А., Сизиков А.Э., Богодерева Л.А., Убшаева Ю.Б., Омельченко В.О., Акимова А.А., Муллағалиев А.А., Чумасова О.А., Курочкина Ю.Д. Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами. Терапевтический архив. 2022;94(5):636–641. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201502

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Курочкина Юлия Дмитриевна** – канд. мед. наук, врач-ревматолог отделения ревматологии, науч. сотр. лаб. патологии соединительной ткани НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН. Тел.: +7(913)399-49-50; e-mail: juli_k@bk.ru; ORCID: 0000-0002-7080-777X

Королев Максим Александрович – канд. мед. наук, зам. рук., врач-ревматолог, зав. лаб. патологии соединительной ткани НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН, гл. внештатный ревматолог Минздрава Новосибирской области. ORCID: 0000-0002-4890-0847

Летягина Елена Алексеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ревматологии, ст. науч. сотр. лаб. патологии соединительной ткани НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0002-6275-2924

Сизиков Алексей Эдуардович – канд. мед. наук, зав. отд-нием ревматологии ФГБНУ НИИФКИ. ORCID: 0000-0002-7213-7482

Богодерева Лариса Александровна – зав. отд-нием ревматологии ГБУЗ НСО ГНОКБ. ORCID: 0000-0002-2570-8035

Убшаева Юлия Борисовна – канд. мед. наук, врач-ревматолог, науч. сотр. лаб. патологии соединительной ткани НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0001-6330-1044

Омельченко Виталий Олегович – канд. мед. наук, врач-ревматолог, науч. сотр. лаб. патологии соединительной ткани НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0001-6606-7185

Акимова Анна Александровна – врач-ревматолог отделения ревматологии, мл. науч. сотр. лаб. патологии соединительной ткани НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0003-1099-3256

Муллағалиев Арсен Арсенович – мл. науч. сотр. лаб. фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0002-5213-5658

Чумасова Оксана Александровна – канд. мед. наук, врач-ревматолог ФГБНУ НИИФКИ. ORCID: 0000-0003-3797-6392

✉ **Yuliya D. Kurochkina.** E-mail: juli_k@bk.ru; ORCID: 0000-0002-7080-777X

Maxim A. Korolev. ORCID: 0000-0002-4890-0847

Elena A. Letyagina. ORCID: 0000-0002-6275-2924

Alexey E. Sizikov. ORCID: 0000-0002-7213-7482

Larisa A. Bogoderova. ORCID: 0000-0002-2570-8035

Yuliya B. Ubshaeva. ORCID: 0000-0001-6330-1044

Vitaly O. Omelchenko. ORCID: 0000-0001-6606-7185

Anna A. Akimova. ORCID: 0000-0003-1099-3256

Arsen A. Mullagaliev. ORCID: 0000-0002-5213-5658

Oksana A. Chumasova. ORCID: 0000-0003-3797-6392

Immuno-inflammatory rheumatic diseases and COVID-19: analysis of clinical outcomes according to the data of the register of patients of the Novosibirsk region receiving therapy with genetically engineered biological drugs

Maxim A. Korolev¹, Elena A. Letyagina¹, Alexey E. Sizikov², Larisa A. Bogoderova³, Yuliya B. Ubshaeva¹, Vitaly O. Omelchenko¹, Anna A. Akimova¹, Arsen A. Mullagaliev¹, Oksana A. Chumasova², Yuliya D. Kurochkina^{✉1}

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics", Novosibirsk, Russia;

²Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

³State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

Abstract

Background. Currently, observations are accumulating indicating the negative effect of therapy with a number of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) on the course of COVID-19. These facts determine the relevance of studying the factors of severe course and unfavorable outcome in immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD) patients treated with bDMARDs in order to develop tactics for managing this category of patients in a pandemic.

Aim. To evaluate the influence of clinical and demographic factors on the risk of development, severity of the course and clinical outcomes of a new coronavirus infection in patients suffering from IIRD and receiving therapy with genetically engineered biological drugs.

Materials and methods. A retrospective analysis of the database of the register of patients with IIRD receiving bDMARDs in the Novosibirsk region was performed, which included 318 patients, 94 of whom had indications of having suffered viral infection/pneumonia for the period from 01.04.2020 to 31.12.2020.

Results. According to the data obtained, at the time of the analysis, 94 people out of 318 patients with IIRD had a new coronavirus infection. Most (53%) of the patients had a mild infection. At the same time, the nosological form, the use of anti-rheumatic drugs and glucocorticoids did not increase the risks of severe coronavirus infection. When using bDMARDs, only anti-B-cell therapy (rituximab) associated with statistically significant increase in the risk of severe/extremely severe COVID-19. The mortality rate according to the analysis of the register was 6,38%.

Conclusion. Patients with IIRD have a high risk of severe coronavirus infection, while the severity of the disease is associated with the type of therapy performed.

Keywords: COVID-19, immuno-inflammatory rheumatic diseases, mortality, biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs

For citation: Korolev MA, Letyagina EA, Sizikov AE, Bogoderova LA, Ubshaeva YuB, Omelchenko VO, Akimova AA, Mullagaliev AA, Chumasova OA, Kurochkina YuD. Immuno-inflammatory rheumatic diseases and COVID-19: analysis of clinical outcomes according to the data of the register of patients of the Novosibirsk region receiving therapy with genetically engineered biological drugs. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):636–641. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201502

Обоснование

Считается, что пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) имеют более высокие риски развития инфекционных заболеваний, что может быть связано с неконтролируемым воспалением, коморбидной патологией, терапией базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), глюкокортикоидами (ГК) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [1]. Очевидно, что коронавирусная инфекция неизбежно оказывает влияние на течение ИВРЗ, а также на подходы к лечению. Е.Л. Насонов в своем обзоре изложил существующие представления о патогенезе коронавирусной болезни в рамках ИВРЗ [2]. По имеющимся данным, пациенты с ИВРЗ имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19, а также почти в 1,5 раза повышенный риск смертности от COVID-19 [3,4]. Согласно данным регистров COVID-19 Global Rheumatology Alliance (C19-GRA), изучавших факторы, ассоциированные с госпитализацией пациентов с ИВРЗ, из 600 случаев около 46% потребовали госпитализации [5].

Данные по летальности у больных с ИВРЗ на фоне COVID-19 немногочисленны. Английские коллеги, изучавшие частоту летального исхода по данным электронной базы OpenSAFELY, пришли к выводу, что в группе пациентов, имеющих ИВРЗ, смертность от COVID-19 выше по сравнению с пациентами без ИВРЗ.

Особое внимание уделяется применению ритуксимаба в клинической практике во время пандемии COVID-19. Это обусловлено названными исследователями более тяжелым течением и более высоким риском смертности от COVID-19 у пациентов с ИВРЗ [6].

Таким образом, пациенты, страдающие ИВРЗ, получающие БПВП и особенно ГИБП, имеют высокие риски инфекционных осложнений, что определяет актуальность изучения в данной когорте пациентов факторов тяжелого течения и неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции.

Цель исследования – оценить влияние клинко-демографических факторов на риск развития, тяжесть течения и клинические исходы новой коронавирусной инфекции у пациентов, страдающих ИВРЗ и получающих терапию ГИБП, в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Выполнен ретроспективный анализ базы данных пациентов с ИВРЗ, получавших ГИБП в рамках Территориальной программы государственных гарантий в Новосибирской области, включившей 318 пациентов, 94 из которых имели указания о перенесенных острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ)/пневмонии за период с 01.04.2020 по 31.12.2020.

В базу данных включены пациенты, получающие терапию ГИБП в период с 2018 г. по настоящее время, в трех учреждениях Новосибирской области: ГБУЗ НСО ГНОКБ, НИИКЭЛ – филиале ИЦиГ СО РАН и ФГБНУ НИИФКИ.

Проведено анкетирование пациентов, перенесших ОРВИ/пневмонию, с указанием исходов заболевания (выздоровление/смерть) с изучением таких характеристик, как: демографические данные (пол, возраст), характеристика ревматического заболевания (диагноз, стаж заболевания, БПВП, ГИБП, стаж терапии ГИБП), COVID-19 (лабораторная верификация,

Таблица 1. Распределение пациентов по группам тяжести течения COVID-19 в зависимости от демографических характеристик, диагноза и характера ГИБП (n=94)**Table 1. Distribution of patients according to the severity groups of COVID-19 depending on demographic characteristics, diagnosis and nature of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (n=94)**

Параметр	Степень тяжести		
	легкая	средняя	тяжелая/крайне тяжелая
n (% по степени тяжести)	50 (53,2)	32 (34,0)	12 (12,8)
Пол, абс. (%):			
• Женский	33 (47,1)	28 (40,0)	9 (12,9)
• Мужской	17 (70,8)	4 (16,7)	3 (12,5)
Диагноз, абс. (%):			
• РА	17 (34,7)	23 (46,9)	9 (18,4)
• АС	21 (72,4)	7 (24,1)	1 (3,4)
• ПсА	10 (83,3)	1 (8,3)	1 (8,3)
• Разное	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
Прием БПВП, абс. (%)	33 (48,5)	25 (36,8)	10 (14,7)
Прием ГК, абс. (%)	6 (42,9)	6 (42,9)	2 (14,3)
ГИБП терапия до COVID-19, абс. (%):			
• Ингибиторы ФНО-α	27 (84,4)	4 (12,5)	1 (3,1)
• Ингибиторы ИЛ-6	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
• Ингибиторы ИЛ-17	8 (61,5)	4 (30,8)	1 (7,7)
• Анти-В-клеточная терапия	11 (25,6)	22 (51,2)	10 (23,3)
• Абатацепт	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)
Возраст, Ме (Q1, Q3)	43,0 (34,5; 51,5)	53,0 (44,75; 57,25)	56,0 (45,25; 64,0)
Стаж заболевания (годы), Ме (Q1, Q3)	11,5 (7,0; 20,0)	15,5 (7,0; 20,5)	11,0 (5,0; 16,0)
Стаж ГИБП на момент заболевания (годы), Ме (Q1, Q3)	2,0 (1,0; 3,675)	3,0 (2,0; 5,25)	3,0 (2,0; 5,5)

*Ме – медиана, Q1 – 25% квантиль, Q3 – 75% квантиль.

клинические проявления, степень тяжести, исход). Тяжесть COVID-19 определялась в соответствии с «Временными методическими рекомендациями: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России, версия 6-1 от 28.04.2020.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью библиотек NumPy, Pandas, SciPy, Matplotlib и Seaborn для языка Python. Анализ совместного распределения бинарных признаков проводился с использованием точного критерия Фишера, в качестве количественной оценки изменения риска между группами использовался показатель отношения шансов (ОШ). Анализ совместного распределения небинарных качественных признаков проводился с использованием критерия χ^2 для таблиц сопряженности. Для описания количественных переменных использовались медиана и значения первого и второго квартилей. Показатель летальности рассчитан как соотношение умерших к числу заболевших, выраженное в %.

Результаты

В 2020 г. терапию ГИБП получали 318 пациентов, среди них 216 (68%) женщин и 102 (32%) мужчины. Медианный возраст пациентов составил 48 (38,25; 58) лет. При этом 182 (57%) пациента наблюдались с диагнозом ревматоидного артрита (РА), 100 (31,5%) пациентов – с диагнозом анкилозирующего спондилита (АС), 25 (8%) пациентов – с диагнозом псориатического артрита (ПсА) и 11 (3,5%) пациентов – с другими ИВРЗ.

Более 1/2 (51,5%) пациентов получали анти-В-клеточную терапию, 98 (31%) пациентов получали ингибиторы

фактора некроза опухоли α (ФНО-α), 45 (14%) пациентов – ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-17, 6 (2%) пациентов – ингибиторы ИЛ-6, 4 пациента – абатацепт и 1 пациент – ингибиторы ИЛ-12/23.

Среди пациентов, получавших ГИБП, 94 человека в течение 2020 г. заболели новой коронавирусной инфекцией, что составило 29,6% анализируемой популяции.

Среди 94 пациентов у 84 (89%) наблюдались клинические проявления ОРВИ и/или пневмонии с характерными для новой коронавирусной инфекции симптомами и/или контакт с лицами с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, положительные результаты полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 – у 61 (64,8%) пациента.

Из 94 человек, заболевших новой коронавирусной инфекцией, 70 (74,5%) женщин и 24 (25,5%) мужчины, медианный возраст пациентов составил 46,5 года. Из них 49 (52,1%) наблюдались с диагнозом РА, 29 (30,9%) – с АС, 12 (12,8%) человек – с ПсА и 4 (4,3%) человека – с системными заболеваниями соединительной ткани. В группе заболевших 78 (83%) пациентов получали БПВП, 14 (14,9%) – ГК. Медианный стаж приема ГИБП составил 3 года (1,05; 5). Из ГИБП чаще всего пациенты получали ритуксимаб – 43 (45,7%) пациента, что связано с преобладанием пациентов с РА.

При сравнительном анализе групп пациентов, заболевших и не заболевших COVID-19, различий в показателях возраста, распределения пола, нозологической формы, стажа приема ГИБП не отмечено. Из 94 пациентов, перенесших COVID-19, у 50 (53,2%) человек наблюдалась легкая форма заболевания, у 32 (34%) пациентов – заболевание средней тяжести, у 12 (12,8%) пациентов – тяжелая/крайне тяжелая форма заболевания, 6 (50%) пациентов из этой

группы умерли. Распределение пациентов по тяжести течения COVID-19 в зависимости от половозрастных показателей и клинических характеристик приведено в табл. 1.

Среди пациентов с АС и ПсА чаще встречалась легкая форма заболевания (72,4 и 83,3% соответственно), у пациентов с РА чаще встречалось заболевание средней тяжести (46,9%). Среди пациентов, принимавших БПВП, преобладало легкое течение заболевания (48,5%), среди пациентов, принимавших пероральные ГК, с одинаковой частотой встречались легкое течение и течение средней тяжести (43%). При анализе распределения пациентов по тяжести COVID-19 в зависимости от применяемого ГИБП обращало внимание явное преобладание легкого течения инфекции среди пациентов, получавших анти-ФНО- α -препараты, – 84,4%. Среди пациентов, получавших ритуксимаб, отмечено преобладание перенесших инфекцию средней тяжести (51,2%) и самый высокий процент перенесших заболевание в тяжелой форме – 23,3%. Показатели возраста и стажа приема ГИБП оказались наименьшими в группе пациентов с легкой формой COVID-19.

При анализе половозрастных факторов риска тяжелого/крайне тяжелого течения COVID-19 выявлено статистически значимое увеличение вероятности тяжелого/крайне тяжелого течения в группе старше 60 лет (ОШ 6,61; $p=0,01$), но не обнаружено значимой связи между течением и полом пациентов (табл. 2). Анализ клинических характеристик показал, что стаж заболевания более 5 лет значимо увеличивал риск тяжелого/крайне тяжелого течения COVID-19 (ОШ 3,79; $p=0,049$). Анализ распределения тяжести течения болезни в зависимости от нозологической формы, приема БПВП и ГК не выявил значимого увеличения риска тяжелого/крайне тяжелого течения инфекции. Анализ типов применяемых ГИБП показал, что только анти-В-клеточная терапия статистически значимо увеличивала риск тяжелого/крайне тяжелого течения COVID-19 (ОШ 7,42; $p=0,01$).

Анализ распределения клинических характеристик пациентов по наличию/отсутствию пневмонии показал, что пациенты с РА чаще заболевали COVID-19-пневмонией (в 69% случаев), чем больные АС и ПсА (27,6 и 16,7% случаев соответственно). Из ГИБП только при анти-В-клеточной терапии чаще развивалась пневмония (в 81% случаев).

Анализ потенциальных факторов риска развития пневмонии при COVID-19 показал статистически значимое увеличение риска в группе старше 60 лет (ОШ 7,44; $p=0,006$) и в группе с РА (ОШ 6,05; $p<0,001$), а также снижение вероятности развития пневмонии среди пациентов с АС (ОШ 0,28; $p=0,008$) и ПсА (ОШ 0,18; $p=0,028$). Не выявлено значимого изменения вероятности развития пневмонии в группах, определенных в зависимости от приема БПВП и ГК. Среди ГИБП важно отметить статистически значимое увеличение риска развития пневмонии в группе анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб; ОШ 15,45; $p<0,001$), а также значимое снижение риска в группе, принимавшей анти-ФНО- α -препараты (ОШ 0,1; $p<0,001$). Летальность включенных в анализ пациентов составила 6,38% (умерли 6 из 94 пациентов), что в 1,5 раза выше летальности по Новосибирской области, составившей 4,39% (по данным сайта стопкоронавирус.рф, <https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--p1ai/information/>). Необходимо отметить, что за период 2018–2019 гг. смертей среди пациентов, получавших ГИБП в учреждениях Новосибирской области, не зафиксировано. Выздоровели 93,62% пациентов, при этом среди умерших – только женщины. Средний возраст умерших составил 55,8 года, 4 из них страдали РА, 1 больной – ПсА и

Таблица 2. Анализ качественных характеристик пациентов как потенциальных факторов риска тяжелого/крайне тяжелого течения COVID-19

Table 2. Analysis of qualitative characteristics of patients as potential risk factors for severe/extremely severe COVID-19

Признак	Наличие признака, N1/N2	Отсутствие признака, N1/N2	ОШ	p
Пол: мужской	3/21	9/61	0,97	1,000
возраст >60	5/8	7/74	6,61	0,011
Диагноз:				
• РА	9/40	3/42	3,15	0,124
• АС	1/28	11/54	0,18	0,097
• ПсА	11/71	1/11	1,70	1,000
Стаж заболевания, годы >5	5/13	7/69	3,79	0,049
БПВП	10/58	2/21	1,81	0,723
ГК	2/12	10/67	1,12	1,000
Ингибиторы ФНО- α	1/31	11/51	0,15	0,053
Ингибиторы ИЛ-6	0/2	12/80	0,00	1,000
Ингибиторы ИЛ-17	1/12	11/70	0,53	1,000
Анти-В-клеточная терапия	10/32	2/49	7,42	0,010
Абатацепт	0/3	12/79	0,00	1,000

*N1 – тяжелое/крайне тяжелое течение, N2 – легкое/среднее течение COVID-19.

1 пациент – гранулематозным полиангиитом. Медианный стаж заболевания составил 12 лет.

Проведенный авторами анализ влияния клинико-демографических факторов на риск развития, тяжесть течения и клинические исходы новой коронавирусной инфекции у пациентов, страдающих ИВРЗ и получающих терапию ГИБП, в условиях реальной клинической практики позволил сделать ряд заключений:

1. Пациенты с ИВРЗ имели большие риски тяжелого/крайне тяжелого течения и более высокие риски летального исхода COVID-19.
2. Возраст более 60 лет статистически значимо увеличивал риск тяжелого/крайне тяжелого течения COVID-19 и развития пневмонии.
3. Базисная противовоспалительная терапия и прием пероральных ГК не оказали значимого влияния на риск тяжелого/крайне тяжелого течения COVID-19.
4. Анти-В-клеточная терапия (ритуксимаб) статистически значимо увеличивала риск тяжелого/крайне тяжелого течения COVID-19 и развития пневмонии.
5. Терапия ингибиторами ФНО- α статистически значимо уменьшала риск развития пневмонии при COVID-19.

Обсуждение

Накопленный за период пандемии COVID-19 клинический опыт отечественных и зарубежных исследователей

позволил разработать и опубликовать ряд рекомендаций по ведению и лечению пациентов с ИВРЗ, в том числе с учетом терапии БПВП и ГИБП [7]. Согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава России при развитии COVID-19 у пациентов с ИВРЗ терапия гидроксихлорохином, сульфасалазином может быть продолжена. Терапия ГИБП должна быть временно приостановлена. Кроме того, не рекомендуется проводить терапию Циклофосфаном и ритуксимабом. Согласно нашим наблюдениям пациенты, получавшие ритуксимаб, имели более тяжелое течение коронавирусной болезни, в то время как терапия ингибиторами ФНО- α ассоциировалась с более легким течением COVID-19.

На сегодняшний день опубликованы клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России по ведению пациентов с ИВРЗ в условиях пандемии коронавируса [8]. Согласно рекомендациям пациентам с ИВРЗ необходимо продолжать ранее получаемую терапию обычными синтетическими болезнью-модифицирующими препаратами, а также ГИБП. При отсутствии угрозы жизни или тяжелого поражения органов терапию ритуксимабом следует отложить. Особое место занимают рекомендации по вакцинации пациентов против новой коронавирусной инфекции [9]. Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России все пациенты с ИВРЗ при условии низкой активности заболевания должны быть вакцинированы против COVID-19. Необходимо отметить, что все пациенты, включенные в регистр ГИБП на территории Новосибирской области, к моменту проведения анализа и публикации данных оказались не вакцинированы.

Заключение

Пандемия COVID-19 внесла изменения во все сферы медицины, включая ревматологию [10]. Накопленные данные позволяют заключить, что патогенез новой коронавирусной инфекции во многом схож с патогенезом аутоиммунных заболеваний. Данное обстоятельство делает возможным успешное применение ряда генно-инженерных и таргетных препаратов в лечении осложнений COVID-19.

При этом анализ данных реальной клинической практики продиктовал необходимость установки ряда ограничений для использования некоторых классов ГИБП [11], которые должны учитываться при разработке индивидуальных терапевтических программ для пациентов, страдающих ИВРЗ в период пандемии.

Проведенный авторами анализ и полученные результаты согласуются с данными отечественной и мировой литературы и во многом объясняют изменения в рекомендациях по ведению пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование было поддержано правительством. Госзадание НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН (проект №FWNR-2022-0009).

Funding source. The study was supported by the Governmental Assignment of Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, No. FWNR-2022-0009.

Список сокращений

АС – анкилозирующий спондилит
БПВП – базисные противовоспалительные препараты
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГК – глюкокортикоиды
ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
ИЛ – интерлейкин

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОШ – отношение шансов
ПсА – псориатический артрит
РА – ревматоидный артрит
ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белов Б.С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):322-30 [Belov BS. Biological therapy and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):332-30 (in Russian)].
2. 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
3. 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
4. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6. DOI:10.1038/s41586-020-2521-4
5. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. 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
6. Kow CS, Hasan SS. Use of rituximab and the risk of adverse clinical outcomes in COVID-19 patients with systemic rheumatic disease. *Rheumatol Int*. 2020;40(12):2117-8. DOI:10.1007/s00296-020-04715-0
7. 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.* 2021;73(2). DOI:10.1002/art.41596
8. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(3):239-54 [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):239-54 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-239-254
 9. 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
 10. Calabrese L, Winthrop KL. Rheumatology and COVID-19 at 1 year: facing the unknowns. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):679-81. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-219957
 11. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Деpletion В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):384-93 [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immunoinflammatory rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):384-93 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-384-393

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

Достижение клинико-лабораторной и ASAS-частичной ремиссии пациентами с ранним аксиальным спондилоартритом по данным когорты КоРСАр на 3-м году наблюдения

Д.Г. Тимохина[✉], Т.В. Дубинина, А.Б. Демина, О.А. Кричевская, Ш.Ф. Эрдес

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

Аннотация

Обоснование. Согласно стратегии «лечения до достижения цели» при спондилоартритах (СПА) главная цель – это достижение пациентами клинической ремиссии или неактивной стадии болезни. Международное общество по изучению СПА (Assessment of SpondyloArthritis International Society – ASAS) в 2001 г. сформулировало критерии ASAS-частичной ремиссии, а Российская экспертная группа по изучению СПА (ЭкСПА) выделила клинико-лабораторную ремиссию (отсутствие клинических проявлений заболевания, сохраняющееся на протяжении 6 мес при наличии нормальных значений С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов), ремиссию, определяемую по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ-ремиссию), и полную ремиссию (сочетание клинико-лабораторной и МРТ-ремиссии).

Цель. Определить частоту достижения клинико-лабораторной и ASAS-частичной ремиссии пациентами с ранним аксиальным СПА (аксСПА) на 3-м году наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включены больные из когорты КоРСАр (Когорта Раннего СпондилоАртрит), сформированной в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва). В настоящее время в когорту включены 175 пациентов с аксСПА, в анализ вошли 66 человек, наблюдавшихся не менее 3 лет, из них 37 (56%) мужчин и 29 (44%) женщин. Средний возраст пациентов составил 31,5 (±5,7) года, средняя длительность болезни – 22,1 (±17,0) мес; 63 (95,4%) наблюдаемых имели антиген HLA-B27.

Результаты. Клинико-лабораторной ремиссии достиг 21 (31,8%) пациент с ранним аксСПА на 3-м году наблюдения, ASAS-частичной ремиссии – 29 (44,0%) человек.

Заключение. На 3-м году наблюдения за пациентами с ранним аксСПА клинико-лабораторной ремиссии по критериям ЭкСПА достигли 32%, а ASAS-частичной – 44% больных. Более 40% пациентов с ранним аксСПА достигают ремиссии на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, ремиссия

Для цитирования: Тимохина Д.Г., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А., Эрдес Ш.Ф. Достижение клинико-лабораторной и ASAS-частичной ремиссии пациентами с ранним аксиальным спондилоартритом по данным когорты КоРСАр на 3-м году наблюдения. Терапевтический архив. 2022;94(5):642–646. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201496

ORIGINAL ARTICLE

Achievement of clinical-laboratory and ASAS-partial remission in patients with early axial spondyloarthritis according to the ESAC cohort at the 3rd year of follow-up

Daria G. Timokhina[✉], Tatyana V. Dubinina, Anastasia B. Demina, Olga A. Krichevskaya, Shandor F. Erdes

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Background. According to the «treat-to-target strategy» for spondyloarthritis (SpA), the main goal is to achieve clinical remission or inactive disease. In 2001, the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) formulated the ASAS criteria for partial remission, and the Russian expert group for the study of SpA identified clinical-laboratory remission (no clinical manifestations of the disease that persists for 6 months in the presence of normal values of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate), magnetic resonance imaging (MRI) remission and complete remission (a combination of clinical-laboratory and MRI remission).

Aim. To determine the frequency of achieving clinical-laboratory and ASAS partial remission in patients with early axial SpA (axSpA) at the 3rd year of follow-up.

Materials and methods. The study included patients from the ESAC cohort (Early SpondyloArthritis Cohort), formed at the Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow). Currently, the cohort includes 175 patients with axSpA. The analysis included 66 patients followed for at least 3 years, of which 37 (56%) were men and 29 (44%) were women. The average age of the patients was 31.5 (±5.7) years, the average duration of the disease was 22.1 (±17.0) months, 63 (95.4%) patients had HLA-B27 antigen.

Results. Clinical-laboratory remission was achieved by 21 (31.8%) patients with early axSpA at the 3rd year of follow-up, ASAS partial remission – by 29 (44.0%) patients.

Conclusion. In the 3rd year of follow-up of patients with early axSpA, 32% of patients achieved clinical-laboratory remission, and 44% of patients achieved ASAS partial remission. More than 40% of patients with early axial spondyloarthritis achieve remission while taking non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, remission

For citation: Timokhina DG, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA, Erdes ShF. Achievement of clinical-laboratory and ASAS -partial remission in patients with early axial spondyloarthritis according to the ESAC cohort at the 3rd year of follow-up. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):642–646. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201496

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тимохина Дарья Гаврильевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. Тел.: +7(966)045-48-07; e-mail: rumiantceva01@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1684-1213

Дубинина Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, зав. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0002-1771-6246

Демина Анастасия Борисовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0002-3106-3296

[✉]Daria G. Timokhina. E-mail: rumiantceva01@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1684-1213

Tatyana V. Dubinina. ORCID: 0000-0002-1771-6246

Anastasia B. Demina. ORCID: 0000-0002-3106-3296

Введение

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) – это хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника [1]. К аксСпА относятся анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА).

Главной целью стратегии «лечения до достижения цели» (treat-to-target – T2T) при аксСпА является достижение клинической ремиссии или (в качестве альтернативы) низкой активности заболевания [2, 3]. Определение ремиссии в данном документе звучит как отсутствие клинических и лабораторных проявлений значимой активности болезни. Однако ввиду отсутствия четких критериев ремиссии придерживаться данной цели стратегии T2T в клинической практике затруднительно. Международное сообщество по изучению СпА (Assessment of SpondyloArthritis International Society – ASAS) еще в 2001 г. сформулировало критерии ASAS-частичной ремиссии, в которые входят 4 домена: общая оценка активности заболевания пациентом, боль в спине, функциональный статус и «воспаление», которое анализируют по степени выраженности и длительности утренней скованности [4]. Именно ASAS-частичную ремиссию наиболее часто оценивают в международных клинических исследованиях наряду с определением неактивного заболевания при помощи индекса ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; значение ASDAS < 1,3 расценивают как стадию неактивной болезни). Необходимо отметить, что пациенты с АС достигают ASAS-частичной ремиссии (которая включает в том числе и функциональный статус) реже, чем стадии неактивного заболевания по ASDAS. Также определение данных критериев затруднено ввиду многообразия клинических проявлений аксСпА, методов определения активности и функционального статуса и необратимости процесса прогрессирования заболевания.

Российская экспертная группа по изучению СпА (ЭксСпА) сформулировала определения клиничко-лабораторной ремиссии (отсутствие клинических проявлений заболевания, сохраняющиеся в течение 6 мес при наличии нормальных значений С-реактивного белка – СРБ и скорости оседания эритроцитов – СОЭ), ремиссии, определяемой по результатам магнитно-резонансной томографии – МРТ-ремиссии (отсутствие активных очагов воспаления в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах по данным МРТ) и полной ремиссии (сочетание клиничко-лабораторной и МРТ-ремиссии) [5]. Кроме того, экспертами подробно определены критерии и варианты ремиссии, в которые также входят лекарственная и безлекарственная ремиссия.

До настоящего времени в России не проводилось исследований, направленных на изучение ремиссии у больных аксСпА, а также работ по определению и сравнению частоты достижения полной и клиничко-лабораторной ремиссии согласно критериям ЭксСпА и ASAS.

Цель исследования – определить частоту достижения клиничко-лабораторной и ASAS-частичной ремиссии у пациентов с ранним аксСпА на 3-м году наблюдения.

Материалы и методы

Участники исследования

В исследование вошли пациенты из когорты КоРСАр (Когорта Раннего СпондилоАртритита), удовлетворяющие

Таблица 1. Критерии определения клиничко-лабораторной и ASAS-частичной ремиссии [4, 5]

Table 1. Criteria for determining clinical laboratory and ASAS-partial remission [4, 5]

Критерии клиничко-лабораторной ремиссии* по ЭкСпА	Критерии ASAS-частичной ремиссии (оценка не выше 2** в каждом из доменов)
Значение индекса ASDAS ≤ 1,3	Общая оценка активности заболевания пациентом
Значение индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≤ 1,0	Боль в спине или вопрос 2 индекса BASDAI
Продолжительность утренней скованности < 30 мин	Функциональный статус согласно индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
Отсутствие припухших суставов	«Воспаление» (среднее значение вопросов 5 и 6 индекса BASDAI)
Отсутствие энтезитов	
Средние значения ночной боли в спине, оцениваемой по ЧРШ, за последнюю неделю ≤ 1,0	
Средние значения боли в спине на протяжении последней недели ≤ 1,0 по ЧРШ	
Отсутствие клинических и инструментальных признаков коксита, отсутствие активных внескелетных проявлений (увеита, аортита, кардита и т.д.)	
Нормальные уровни СРБ и СОЭ	

*Наличие всех пунктов в течение 6 мес, **по ЧРШ от 0 до 10; здесь и далее на рис. 1, 2: ЧРШ – числовая рейтинговая шкала.

классификационным критериям аксСпА (ASAS, 2009 г.), с длительностью воспалительной боли в спине менее 5 лет. Набор клинического материала и методы обследования пациентов соответствовали рекомендациям ASAS и описаны нами ранее [6].

В настоящее время в когорту КоРСАр включены 175 пациентов с ранним аксСпА. Нами проанализированы результаты наблюдения за 66 пациентами, наблюдавшими не менее 3 лет, из них 37 (56%) мужчин и 29 (44%) женщин. Средний возраст пациентов составил 31,5 (±5,7) года, средняя длительность болезни – 22,1 (±17,0) мес; 63 (95,4%) наблюдаемых имели антиген HLA-B27.

Критерии определения ремиссии

Критерии определения клиничко-лабораторной и ASAS-частичной ремиссии приведены в табл. 1.

Кричевская Ольга Аркадиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0002-1109-9865

Эрдес Шандор Фелорович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0003-3195-5187

Olga A. Krichevskaya. ORCID: 0000-0002-1109-9865

Shandor F. Erdes. ORCID: 0000-0003-3195-5187

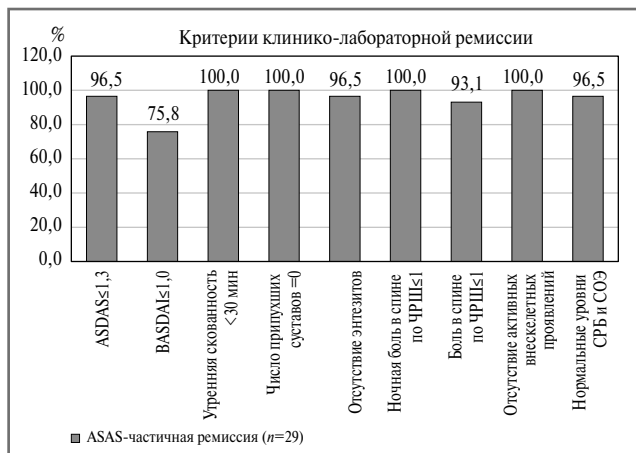


Рис. 1. Наличие признаков клинико-лабораторной ремиссии по критериям ЭкСпА среди пациентов с ранним аксСпА, достигших ASAS-частичной ремиссии на 3-м году наблюдения.

Fig. 1. The presence of signs of clinical and laboratory remission according to the criteria of the "Russian Expert Group for the Study of Spondyloarthritis" among patients with early axial spondyloarthritis (axSpA) who achieved ASAS-partial remission at the 3rd year of follow-up.

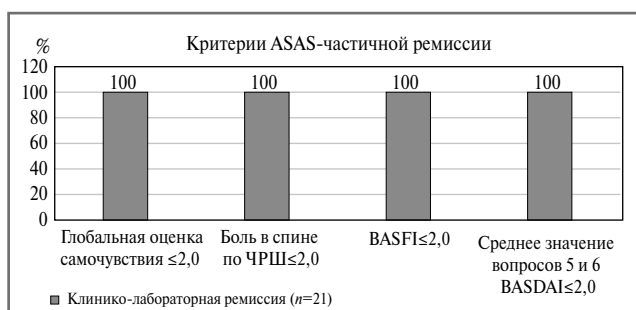


Рис. 2. Частота критериев ASAS-частичной ремиссии в группе пациентов с ранним аксСпА, достигших клинико-лабораторной ремиссии на 3-м году наблюдения.

Fig. 2. The frequency of ASAS-partial remission in the group of patients with axSpA who achieved clinical and laboratory remission at the 3rd year of follow-up.

Наблюдение за пациентами

Все пациенты наблюдались согласно стратегии T2T. Всем больным исходно назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); при сохраняющейся высокой активности и неэффективности двух последовательно назначенных НПВП назначали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП); также при наличии артритов пациентам был назначен сульфасалазин (СС).

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике при ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», протокол №02 от 19 января 2017 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных про-

Таблица 2. Сравнительная характеристика на исходном визите пациентов, достигших клинико-лабораторной ремиссии на 3-м году наблюдения, и больных, не достигших ремиссии

Table 2. Comparative characteristics at the initial visit of patients who achieved clinical and laboratory remission at the 3rd year of observation, and patients who did not achieve remission

Показатель	Клинико-лабораторная ремиссия (n=21)	Без ремиссии (n=45)	p
Возраст, M (SD), лет	26,4 (5,4)	28,8 (5,7)	>0,05
Мужчины, абс. (%)	16 (76,1)	21 (46,6)	0,04
Длительность заболевания, M (SD), мес.	21,9 (17,0)	22,6 (17,8)	>0,05
HLA-B27, абс. (%)	19 (90,4)	43 (95,5)	>0,05
СРБ, Me [25; 75], мг/л	5,1 [1,0; 43,0]	4,8 [1,3; 27,0]	>0,05
BASDAI, M (SD), баллы	3,3 (1,9)	3,2 (1,9)	>0,05
ASDAS, M (SD), баллы	2,3 (1,2)	2,3 (1,1)	>0,05
BASFI, Me [25; 75], баллы	1,0 [0,3; 2,2]	1,0 [0,6; 2,2]	>0,05
Активный MPT, абс. (%)	13 (61,9)	24 (53,3)	>0,05

грамм Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), а при распределении, отличном от нормального, или малой выборке – медиану (Me), минимальное и максимальное значения, а также интерквартильный размах [25; 75-й перцентили]. Для оценки значимости различий между группами применяли t-критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и U-критерий Манна–Уитни – при распределении, отличном от нормального. Для проверки гипотезы о различии частот признаков в группах использовали критерий χ^2 .

Результаты

Клинико-лабораторной ремиссии на 3-й год наблюдения достиг 21 (31,8%) пациент с ранним аксСпА, а ASAS-частичной ремиссии – 29 (44,0%) человек.

Мы сопоставили данные пациентов, достигших ASAS-частичной ремиссии, с критериями клинико-лабораторной ремиссии, и оказалось, что все критерии достигимы с частотой от 93 до 100% кроме показателя BASDAI ≤ 1,0, имевшегося у 75,8% больных (рис. 1).

При сопоставлении данных пациентов, достигших клинико-лабораторной ремиссии, с критериями ASAS-частичной ремиссии установлено, что все 100% больных с ранним аксСпА соответствовали критериям ASAS-частичной ремиссии (рис. 2).

При сравнении на исходном визите пациентов, достигших клинико-лабораторной ремиссии на 3-м году наблюдения, и пациентов, не достигших ее, выявлено, что мужчины чаще достигали ремиссии, чем женщины (табл. 2). По возрасту, длительности заболевания, наличию антигена

Таблица 3. Терапия пациентов с аксСпА, достигших клинико-лабораторной и ASAS-частичной ремиссии на 3-м году наблюдения**Table 3. Therapy of patients with axSpA who achieved clinical-laboratory and ASAS-partial remission at the 3rd year of follow-up**

Вид терапии	Частичная ремиссия ASAS (n=29), абс. (%)	Клинико-лабораторная ремиссия (n=21), абс. (%)	p
НПВП	14 (48,2)	9 (42,8)	>0,05
НПВП+СС	0	1 (4,7)	>0,05
ГИБП	2 (6,8)	0	>0,05
ГИБП+НПВП	6 (20,6)	5 (23,8)	>0,05
ГИБП+СС	0	1 (4,7)	>0,05
ГИБП+НПВП+СС	1 (3,4)	0	>0,05
Без терапии	6 (20,6)	5 (23,8)	>0,05

HLA-B27, показателям активности и функционального статуса пациенты данных групп не различались (см. табл. 2).

При анализе терапии пациентов с ранним аксСпА, достигших клинико-лабораторной или ASAS-частичной ремиссии, установлено, что по данному показателю они существенно не различались. Чаще достигали анализируемого состояния пациенты, принимавшие НПВП, а 1/4 пациентов обеих групп достигли ремиссии на комбинированной терапии ГИБП и НПВП (табл. 3). Следует отметить, что 1/4 пациентов сохранили ремиссию при самостоятельной отмене лекарственной терапии к 3-му году наблюдения (см. табл. 3).

Обсуждение

До настоящего момента исследования по достижению ремиссии у пациентов с аксСпА проводились в рамках рандо-

мизированных клинических исследований. В основном в них оценивают ответ на терапию одним ГИБП длительностью максимум 28 нед (табл. 4). У пациентов с АС ASAS-частичная ремиссия определяется на терапии всеми препаратами из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α , а также на секукинумабе, достигая около 20% (см. табл. 4). Что касается раннего аксСпА (к которому можно отнести и нр-аксСпА), то на приеме НПВП ASAS-частичной ремиссии достигли 35,3% пациентов, а при назначении разных ГИБП данные разнятся от 16 до 33% (см. табл. 4). В отношении проспективного наблюдения существующих когорт раннего аксСпА в настоящее время данные по ремиссии изучены еще недостаточно.

В нашем исследовании мы оценивали ремиссию в целом по всем пациентам, включенным в анализ, вне зависимости от типа лекарственных препаратов, которые они принимали (или прием которых отменили). В итоге практически 1/2 пациентов (48,2%) с ранним аксСпА, достигших ASAS-частичной ремиссии, принимали НПВП к 3-му году наблюдения и 31% (n=9) – ГИБП в качестве монотерапии или в комбинации с НПВП/СС. Интересно, что в течение года 20% пациентов сохранили ASAS-частичную ремиссию при самостоятельной отмене НПВП.

При сопоставлении критериев клинико-лабораторной ремиссии ЭкСпА и ASAS оказалось, что пациенты соответствуют критериям обоих вариантов ремиссий. С нашей точки зрения, предложенные ЭкСпА критерии определения клинико-лабораторной ремиссии отражают многообразие клинических проявлений аксСпА и объективные данные активности заболевания, такие как острофазовые показатели воспаления.

Заключение

Мы попытались определить предикторы ремиссии при аксСпА, которые внесли бы определенную ясность в прогнозирование ответа на ту или иную терапию. Однако при сравнении пациентов на исходном визите, достигших клинико-лабораторной ремиссии на 3-м году наблюдения, и пациентов, не достигших ее, к сожалению, не удалось

Таблица 4. ASAS-частичная ремиссия в различных исследованиях пациентов с аксСпА**Table 4. ASAS-partial remission in various studies of patients with axSpA**

Заболевание	Препарат	Исследование	Время, нед	Число пациентов, n	ASAS-частичная ремиссия, %	Источник
АксСпА	Напроксен	INFAST	28	51	35,3	[7]
Нр-аксСпА	Голимумаб	A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis	16	97	33	[8]
	Адалимумаб	ABILITY-1	12	91	16	[9]
	Цертолизумаб пэгол	RAPID-axSpA	12	51	29,4	[10]
	Адалимумаб	ATLAS	12	208	20,7	[11]
АС	Этанерцепт	Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis	24	138	17	[12]
	Голимумаб	GO-RAISE	14	138	22	[13]
	Инфликсимаб	ASSERT	24	201	22,4	[14]
	Цертолизумаб пэгол	RAPID-axSpA	12	56	19,6	[10]
	Секукинумаб	MEASURE 2	16	44	18,2	[15]

обнаружить различий. Необходимо проведение последующих исследований, которые позволят выделить предикторы достижения ремиссии, а также гендерные особенности клинической картины и терапии пациентов с аксСпА.

Таким образом, для определения ремиссии при раннем аксСпА в реальной клинической практике применимы как критерии клиничко-лабораторной ремиссии ЭксСпА, так и критерии ASAS-частичной ремиссии. Однако остается нерешенным вопрос о необходимости включения в критерии ремиссии показателя отсутствия активности по данным МРТ позвоночника, что также требует проведения дальнейших исследований.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование проводилось в рамках фундаментальной научной темы «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (тема №НИОКР АААА-А19-119021190147-6).

Funding source. The study was conducted within the framework of the fundamental scientific topic "Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis" (topic No. R&D АААА-А19-119021190147-6).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», протокол №02 от 19 января 2017 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of by the committee of ethics Nasonova Research Institute of Rheumatology, protocol No. 02, 19.01.2017. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

аксСпА – аксиальный спондилоартрит
АС – анкилозирующий спондилит
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
нр-аксСпА – нерентгенологический аксСпА
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СпА – спондилоартрит
СРБ – С-реактивный белок
СС – сульфасалазин

ЭксСпА – Российская экспертная группа по изучению СпА
ASAS – Assessment of SpondyloArthritis International Society (Международное общество по изучению спондилоартритов)
ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (индекс активности анкилозирующего спондилита)
BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Батский индекс активности анкилозирующего спондилита)
BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (Батский функциональный индекс АС)
T2T – treat-to-target strategy (стратегия «лечения до достижения цели»)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83. DOI:10.1136/ard.2009.108233
- Эрдес Ш.Ф. Стратегия «Лечение до достижения цели» при спондилоартритах. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(3):251-3 [Erdes SE. "Treat-to-target" (T2T) strategy in spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):251-3 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-251-253
- Smolen JS, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):3-17. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211734
- Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1876-86. DOI:10.1002/1529-0131(200108)44:8<1876::AID-ART326>3.0.CO;2-F
- Гайдукова И.З., Ребров А.П., Коротаева Т.В., и др. Ремиссия при аксиальных спондилоартритах – определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»). *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):10-4 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Korotaeva TV, et al. Remission in axial spondyloarthritis: definition and evaluation tools (recommendations of the spondyloarthritis study group of experts, all-russian public organization "The Association of rheumatology of Russia"). *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):10-4 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-10-14
- Румянцев Д.Г., Дубинина Т.В., Демина А.Б., и др. Сравнительный анализ основных клинических проявлений у мужчин и женщин с ранним аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):440-4 [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Comparative analysis of main clinical manifestations in males and females with early axial spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):440-4 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-440-444
- Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:101-7. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203201
- Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2702-12. DOI:10.1002/art.39257
- Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:815-22. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-201766
- Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:39-47. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204231
- van der Heijde D, Sieper J, Brown S, et al. Comparison of ASAS partial remission and low ASDAS as indicators of remission-like states in ankylosing spondylitis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl. 10:S216.
- Davis JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3230-6.
- Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402-12. DOI:10.1002/art.23969
- van der Heijde D, Dijkman B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582-91. DOI:10.1002/art.20852
- Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373:2534-48. DOI:10.1056/NEJMoa1505066

Статья поступила в редакцию/The article received: 17.03.2022

Активность анкилозирующего спондилита у женщин в течение года после родов

О.А. Кричевская[✉], Т.В. Дубинина, Е.В. Ильиных, С.И. Глухова, А.Б. Демина, И.А. Андрианова

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

Аннотация

Цель. Оценить активность анкилозирующего спондилита (АС) в течение 1 года после родов, определить факторы риска высокой активности АС.

Материалы и методы. В проспективное наблюдение включены 75 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984 г.). Из них в течение 1 года после родов прослежены 44 женщины. Средний возраст пациенток составил 32,5±5,8 года, продолжительность болезни – 149±96,3 мес. Лактация длительностью 10 [4; 12] мес имела у 40 женщин.

Результаты. Через 1, 6 и 12 мес после родов медиана индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) составила 2,4 [1,4; 4,2], 2,6 [1,4; 4,4] и 2,7 [1,5; 4,1], а медиана индекса ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по С-реактивному белку) – 2,0 [1,2; 2,7], 1,9 [1,4; 2,5] и 1,7 [1,3; 2,3] соответственно ($p>0,05$). Не обнаружено различий в значениях BASDAI и ASDAS-СРБ у женщин с лактацией и без нее. Факторы риска высокой активности АС в течение 1 мес после родов: BASDAI≥4 в I (отношение шансов – ОШ, 8,1, 95% доверительный интервал – ДИ, 1,8–37) и II триместрах беременности (ОШ 5,1, 95% ДИ 1,2–20,6); боль в спине >4 по числовой рейтинговой шкале во II триместре (ОШ 4,3, 95% ДИ 1,1–17,2); отмена генно-инженерной биологической терапии в I триместре (ОШ 21, 95% ДИ 1,0–440,9). Предикторы высокой активности через 6 мес после родов: BASDAI≥4 в I (ОШ 6,5, 95% ДИ 1,5–28,7), II (ОШ 6,7, 95% ДИ 1,6–27,8) и III триместрах беременности (ОШ 8,7, 95% ДИ 1,9–38,6); BASDAI≥4 через 1 мес после родов (ОШ 4, 95% ДИ 1,0–15,9).

Заключение. Активность АС в течение 1 года после родов остается стабильной. Высокая активность АС во время беременности является фактором риска высокой активности болезни в течение 6 мес после родов.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, беременность, наблюдение после родов, активность, BASDAI, ASDAS-СРБ, предикторы активности

Для цитирования: Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Ильиных Е.В., Глухова С.И., Демина А.Б., Андрианова И.А. Активность анкилозирующего спондилита у женщин в течение года после родов. Терапевтический архив. 2022;94(5):647–653. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201497

ORIGINAL ARTICLE

Activity of ankylosing spondylitis in women within one year after childbirth

Olga A. Krichevskaya[✉], Tatyana V. Dubinina, Ekaterina V. Ilinykh, Svetlana I. Glukhova, Anastasia B. Demina, Irina A. Andrianova

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the dynamics of activity of ankylosing spondylitis (AS) during the year after childbirth, to identify predictors of high activity.

Materials and methods. 75 pregnant with confirmed AS (modified New York criteria, 1984) were included for prospective observation. Of these, 44 women were followed up for 1 year after delivery. The average age of the patients was 32.5±5.8 years, the duration of the disease was 149.0±96.3 months. Lactation was established in 40 women and the duration was 10 [4; 12] months.

Results. The BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) at 1, 6 and 12 months after giving birth was 2.4 [1.4; 4.2], 2.6 [1.4; 4.4] and 2.7 [1.5; 4.1], respectively ($p>0.05$). ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – C-reactive protein) was 2.0 [1.2; 2.7], 1.9 [1.4; 2.5] and 1.7 [1.3; 2.3], respectively ($p>0.05$). There were no differences between the values of BASDAI, ASDAS-CRP between women with and without lactation. Predictors of high AS activity (BASDAI≥4) 1 month after delivery were: BASDAI≥4 in the 1st (odds ratio – OR 8.1; 95% confidence interval – CI 1.8–37.0) and 2nd trimesters of pregnancy (OR 5.1, 95% CI 1.2–20.6); NRS back pain >4 in the 2nd trimester (OR 4.3, 95% CI 1.1–17.2); cancellation of biological disease-modifying antirheumatic drugs therapy in the 1st trimester of pregnancy (OR 21.0, 95% CI 1.0–440.9). Predictors of high AS activity in 6 months after delivery were: BASDAI≥4 in the 1st (OR 6.5, 95% CI 1.5–28.7), in the 2nd (OR 6.7, 95% CI 1.6–27.8) and in the 3rd trimesters of pregnancy (OR 8.7, 95% CI 1.9–38.6); high activity in 1 month after delivery (OR 4.0, 95% CI 1.0–15.9).

Conclusion. AS activity remains stable for 1 year after delivery. High AS activity during pregnancy was a risk factor for high activity within 6 months after delivery.

Keywords: ankylosing spondylitis, pregnancy, postpartum, activity, BASDAI, ASDAS-CRP, activity predictors

For citation: Krichevskaya OA, Dubinina TV, Ilinykh EV, Glukhova SI, Demina AB, Andrianova IA. Activity of ankylosing spondylitis in women within one year after childbirth. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):647–653. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201497

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кричевская Ольга Аркадьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. Тел.: +7(916)196-74-87; e-mail: o.krichevskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1109-9865

Дубинина Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, зав. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0002-1771-6246

Ильиных Екатерина Валериевна – науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0002-6354-7244

Глухова Светлана Ивановна – ст. науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0002-8843-705X

[✉]Olga A. Krichevskaya. E-mail: o.krichevskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1109-9865

Tatyana V. Dubinina. ORCID: 0000-0002-1771-6246

Ekaterina V. Ilinykh. ORCID: 0000-0002-6354-7244

Svetlana I. Glukhova. ORCID: 0000-0002-8843-705X

Введение

Сохранение репродуктивного здоровья женщин с ревматическими заболеваниями (РЗ) остается одной из актуальных междисциплинарных проблем медицины. На фоне накопления данных о благоприятных исходах беременности при условии контроля активности заболевания, тщательном мониторинге беременности и родов число беременностей у женщин с РЗ за последние десятилетия постоянно увеличивается [1]. В настоящее время большинство исследований по теме планирования семьи при РЗ посвящено вопросам фертильности, активности и терапии РЗ во время гестации, исходам беременности, при этом информация по различным аспектам наблюдения за женщинами после родов остается ограниченной. Однако период после родов – один из сложных, многогранных и чрезвычайно чувствительных этапов в жизни женщины. Пациенткам с РЗ необходимо полноценно ухаживать за новорожденными, иметь силы и возможность начать и продолжить лактацию, сохранять физическую активность. Знания о течении заболевания после родов, предикторах увеличения его активности необходимы для правильного выбора тактики терапии, в том числе на фоне лактации и адекватной курации пациенток [2]. Среди РЗ активность после родов достаточно хорошо изучена при ревматоидном артрите (послеродовое обострение имеет место у 50–90% больных) и системной красной волчанке (обострение у 35–70% больных) [1]. Данные о течении спондилоартритов после родов в последние годы накапливаются, но остаются крайне противоречивыми: от уменьшения степени выраженности симптомов [3, 4] до увеличения активности болезни практически у 90% женщин [5].

Цель исследования – оценить динамику активности анкилозирующего спондилита (АС) в течение 1 года после родов с использованием индексов активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с использованием С-реактивного белка), выявить предикторы высокой активности АС.

Материалы и методы

Участники исследования

В проспективное наблюдение, проведенное в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва) в период с 2016 по 2021 г., включили 75 беременных, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984 г.) и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Из них на момент написания статьи 21 женщина прослежена в течение беременности и продолжает послеродовое наблюдение, 10 пациенток продолжают наблюдаться в ходе беременности и 44 женщины, анализ активности АС которых вошел в данное исследование, прослежены на протяжении всей беременности и 1 года после родов.

Средний возраст пациенток составил $32,5 \pm 5,8$ года, возраст на момент начала заболевания – $21,1 \pm 9,7$ года, продолжительность болезни – $149 \pm 96,3$ мес. Большинство (75,1%) женщин были позитивны по антигену HLA-B27.

В течение периода гестации боль в спине беспокоила подавляющее большинство беременных (от 81,8% в

I до 90,9% в III триместре); среднее значение боли в спине по триместрам беременности составило $3,7 \pm 2,3$, $4,0 \pm 2,1$ и $4,0 \pm 2,3$ по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) соответственно. Ночная боль в спине имела место у 68,1% женщин в начале гестации, у 56,8% – во II триместре и у 65,9% – после 27-й недели беременности. Имелась тенденция к увеличению интенсивности ночной боли в спине во II триместре: медиана (Me) ночной боли по триместрам составила 3 [2; 4], 5 [3; 6] и 4 [2; 5] по ЧРШ. Число пациенток с энтезитами увеличивалось во второй половине беременности с 34% на 10–11-й неделях до 59% в III триместре.

В течение беременности у 4 (9,1%) женщин рецидивировал периферический артрит, у одной (2,3%) – дактилиты. Обострение увеита наблюдалось у 3 (6,8%) пациенток.

Средние значения индекса BASDAI в I, II и III триместрах беременности были равны $2,8 \pm 1,9$, $2,9 \pm 1,9$ и $2,7 \pm 1,8$ соответственно; Me ASDAS-CPB – 1,8 [1,6; 2,5], 2,1 [1,5; 2,9] и 2,0 [1; 3,5] соответственно; Me CPB – 4,3 [2,1; 9,0], 6,7 [2,4; 16,0] и 5,3 [2,3; 10,5] мг/л соответственно.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в I, II и III триместрах беременности принимали 18 (40,9%), 28 (63,6%) и 22 (50%) пациенток, индекс приема НПВП по триместрам составил 5,5 [2,4; 10,7], 14,3 [4,7; 29,8] и 24,4 [9,5; 50] соответственно. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в I, II и III триместрах беременности получали 6 (13,6%), 5 (11,4%) и 2 (4,5%) пациенток, сульфасалазин – 5 (11,4%), 7 (15,9%) и 6 (13,6%) женщин, глюкокортикостероиды перорально – 2 (4,5%), 7 (15,9%) и 10 (22,7%) больных соответственно.

Средний срок родоразрешения составил $39 \pm 1,2$ нед. Лактацию продолжали в течение 1 мес после родов 41 (93,2%), в течение 6 мес – 27 (61,4%), в течение 12 мес – 17 (38,6%) пациенток.

Визиты проводились через 1, 6 и 12 мес после родов, при необходимости чаще. Всем пациенткам выполняли комплексное клинично-лабораторное обследование.

Определение активности АС

Для определения активности АС использовали индексы BASDAI и ASDAS-CPB, которые вычисляли согласно рекомендациям Международного общества по изучению спондилоартритов ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) [6], оценку интенсивности дневной и ночной боли в спине осуществляли по ЧРШ. Для анализа динамики активности АС, основанной на субъективной оценке самочувствия пациентками, было предложено ответить на вопросы, касающиеся их состояния по сравнению с предыдущим визитом.

Для подсчета суммарной дозы НПВП в каждом триместре беременности рассчитывали индекс приема НПВП [7].

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», протокол №02 заседания комитета по этике от 19 января 2017 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Демина Анастасия Борисовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0002-3106-3296

Андрянова Ирина Александровна – науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0003-0291-524X

Anastasia B. Demina. ORCID: 0000-0002-3106-3296

Irina A. Andrianova. ORCID: 0000-0003-0291-524X

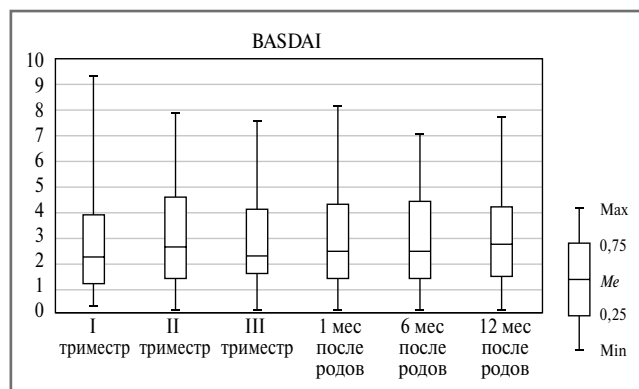


Рис. 1. Активность по BASDAI в течение беременности и 1 года после родов.

Fig. 1. BASDAI activity during pregnancy and within one year after childbirth.

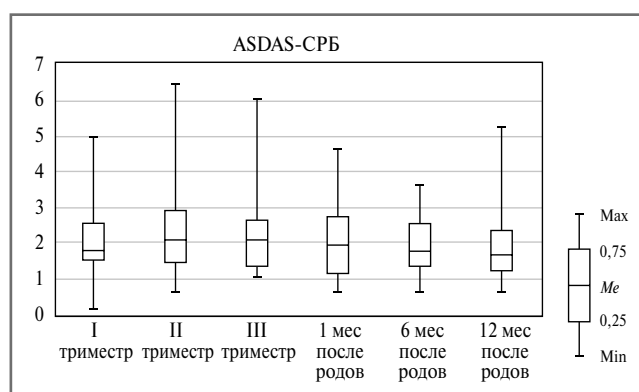


Рис. 2. Активность по ASDAS-CRP в течение беременности и 1 года после родов.

Fig. 2. ASDAS-CRP activity during pregnancy and within one year after childbirth.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена при помощи программы Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США) в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали U-тест Манна-Уитни, для анализа взаимосвязи между двумя качественными показателями – критерий χ^2 Пирсона, для определения связи между переменными – коэффициент корреляции r Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (σ) либо Me и [25; 75-го перцентилей]. На графиках форест-плот приведены данные, выраженные отношением шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

В течение 1 года после родов боль в спине продолжала беспокоить подавляющее число пациенток: через 1 мес после родоразрешения – 39 (88,6%), через 6 мес – 38 (86,4%), через 12 мес – 33 (75%) женщин; интенсивность боли в спине составляла 3,0 [2,0; 6,0], 4,0 [3,0; 5,0] и 4,0 [3,0; 6,0] по ЧРШ соответственно. При этом ночная боль в спине через 1 мес после родов имела место у 29 (65,9%) женщин, ее интенсивность составила 3,0 [2,0; 6,0] по ЧРШ; через 6 мес – у 32 (72,7%) пациенток, интенсивность – 3,0 [2,0; 5,0] по

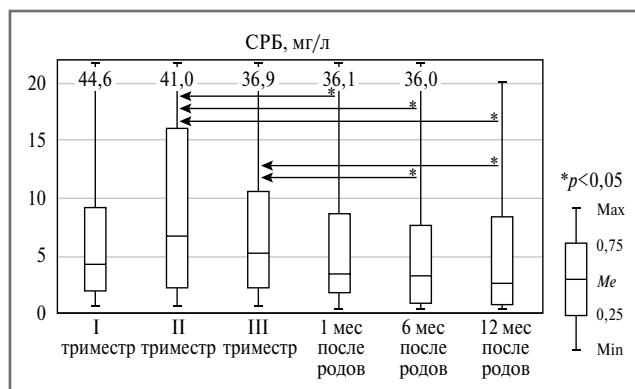


Рис. 3. Уровень CRP в течение беременности и 1 года после родов.

Fig. 3. CRP level during pregnancy and within one year after childbirth.

ЧРШ; через 12 мес – у 27 (61,4%) больных, интенсивность – 2,0 [1,0; 4,0] по ЧРШ.

Периферический артрит рецидивировал у 3 (6,8%) пациенток на 12, 14 и 24-й недели после родов; важно отметить, что 2 из 3 женщин самостоятельно отменили сульфасалазин после родов ввиду боязни продолжения приема препарата при лактации. Число женщин с энтезитами не изменилось по сравнению со второй половиной беременности и составило 45,5–50% в течение года после родов. Увеиты рецидивировали у 3 (6,8%) пациенток, первые эпизоды рецидива увеита отмечены через 2 и 4 нед после родов. Новых случаев артритов и увеитов в течение года наблюдения в данной группе пациенток не зафиксировано.

Субъективное ухудшение самочувствия отметили 36 (81,8%) женщин через 8 [4; 17] нед после родов, при этом 29 (65,9%) пациенток связывали ухудшение самочувствия с усилением активности АС, в том числе с рецидивированием увеита и артрита, а в 7 (15,9%) случаях зарегистрировано увеличение интенсивности боли в спине механического ритма.

Интересно, что на фоне ухудшения состояния по субъективным ощущениям пациенток динамики активности АС, определенной при помощи общепринятых индексов, не обнаружено.

Через 1, 6 и 12 мес после родов Me индекса BASDAI составила 2,4 [1,4; 4,2], 2,6 [1,4; 4,4] и 2,7 [1,5; 4,1] ($p > 0,05$); Me индекса ASDAS-CRP – 2,0 [1,2; 2,7], 1,9 [1,4; 2,5] и 1,7 [1,3; 2,3] соответственно ($p > 0,05$). Уровень CRP также не изменялся в течение года после родов, и его Me составляла 3,4 [2,0; 8,6], 3,5 [1,0; 7,8] и 2,6 [0,8; 8,2] мг/л соответственно ($p > 0,05$). Кроме того, нами не обнаружено различий между активностью по BASDAI и ASDAS-CRP в течение 1 года после родов и в ходе беременности (рис. 1, 2).

При этом уровень CRP на протяжении всего периода наблюдения после родов был меньше, чем во II триместре беременности ($p < 0,05$ во всех случаях), а через 6 и 12 мес после родоразрешения – меньше, чем в III триместре беременности ($p < 0,05$ в обоих случаях; рис. 3).

Лактация была налажена у 40 женщин, Me длительности лактации составила 10 [4; 12] мес. Женщины с высокой активностью АС (BASDAI ≥ 4) сохраняли лактацию через 1, 6 и 12 мес после родов в 84,6, 50 и 8,3% случаев соответственно; при этом пациентки с низкой активностью болезни – в 93,6, 66,7 и 51,6% случаев соответственно ($p < 0,05$ через 12 мес после родов). Нами не обнаружено различий между значениями BASDAI, ASDAS-CRP, выраженностью

Таблица 1. Активность АС в течение 1 года после родов у женщин на фоне лактации и пациенток, прекративших грудное вскармливание**Table 1.** AS activity during the year after childbirth in women during lactation and who stopped breastfeeding

	1 мес после родов		6 мес после родов		12 мес после родов	
	Лактация + (n=40)	Лактация - (n=4)	Лактация + (n=27)	Лактация - (n=17)	Лактация + (n=17)	Лактация - (n=27)
Ночная боль в спине, Me [25; 75]	3,0 [2; 5]	3,5 [0,5; 7]	3 [2; 5]	2 [1; 5]	2 [2; 4]	2 [2; 5]
BASDAI, M±σ	2,7±2,0	4,1±2,7	2,6±1,6	3,4±2,0	2,2±1,3	3,3±2,1
ASDAS-CPB, Me [25; 75]	1,8 [1,2; 2,7]	2,2 [1,4; 3]	1,6 [1,4; 2,6]	1,9 [1,6; 2,4]	1,6 [1,3; 1,7]	2,2 [1,6; 2,5]
CPB (мг/л), Me [25; 75]	3,4 [1,7; 7,8]	6,3 [1,4; 10]	4,5 [2; 12,5]*	1,0 [0,3; 4,3]	2,0 [0,8; 5,6]	2,8 [1,0; 8,8]

* $p < 0,05$ по сравнению с женщинами, прекратившими лактацию.

ночной боли у женщин с лактацией и без нее через 6 и 12 мес после родов (анализ через 1 мес после родов не проводился в связи с несопоставимостью групп; табл. 1). Вместе с тем уровень CPB через 6 мес после родов у женщин, продолжавших лактацию, оказался выше, чем у пациенток, прекративших грудное вскармливание.

Пациентки, прекратившие лактацию, в течение года наблюдения после родоразрешения получали различные НПВП в 100% случаев. У женщин с лактацией препаратом выбора стал ибупрофен, через 1, 6 и 12 мес после родов его получали 51,2, 74,1 и 88,2% пациенток соответственно. Индекс приема НПВП в данной подгруппе больных через 1, 6 и 12 мес после родов составил 0 [0; 25], 33,3 [12; 42,1] и 33,3 [17; 50] соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с 1 мес после родов) и оказался ниже, чем у женщин, закончивших грудное вскармливание. Не установлено зависимости между индексом приема ибупрофена, а также фактом отмены НПВП, и активностью АС.

В течение года после родов потребность в ГИБП возникла у 17 (38,6%) женщин, однако по организационным причинам (недостаточная доступность) ГИБП получали только 11 (25%) пациенток. Имелась тенденция к уменьшению активности АС на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ИФНО- α): средние значения индекса ASDAS-CPB через 6 и 12 мес после родов составили $2,7 \pm 0,6$ и $2,2 \pm 0,5$ соответственно.

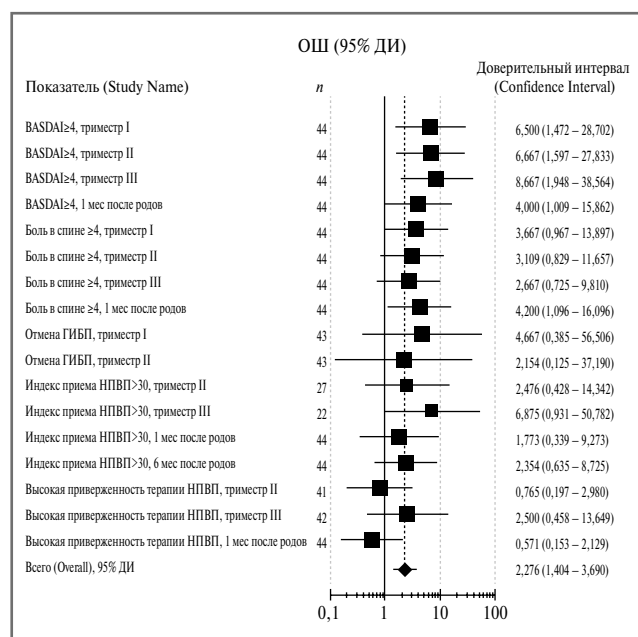
Предварительный поиск предикторов активности АС по BASDAI в течение 1 года после родов включал в себя уровни BASDAI, интенсивность общей боли в спине в каждом триместре беременности и после гестации, факт отмены ГИБП в I и II триместрах беременности, индекс приема НПВП и приверженность терапии НПВП во время беременности и после родов.

Факторами риска высокой активности АС (BASDAI ≥ 4) через 1 мес после родов являлись:

- BASDAI ≥ 4 в I (ОШ 8,1, 95% ДИ 1,8–37; $p=0,006$) и II триместрах беременности (ОШ 5,1, 95% ДИ 1,2–20,6; $p=0,02$);
- боль в спине >4 по ЧРШ во II триместре (ОШ 4,3, 95% ДИ 1,1–17,2; $p=0,04$);
- отмена ГИБП в I триместре (ОШ 21, 95% ДИ 1,0–440,9; $p=0,05$).

Предикторами высокой активности АС через 6 мес после родов стали (рис. 4):

- BASDAI ≥ 4 в I (ОШ 6,5, 95% ДИ 1,5–28,7; $p=0,01$), II (ОШ 6,7, 95% ДИ 1,6–27,8; $p=0,009$) и III триместрах беременности (ОШ 8,7, 95% ДИ 1,9–38,6; $p=0,005$);
- высокая активность (BASDAI ≥ 4) через 1 мес после родов (ОШ 4, 95% ДИ 1,0–15,9; $p < 0,05$).

**Рис. 4.** Предикторы высокой активности АС через 6 мес после родов.**Fig. 4.** AS high activity predictors 6 month after delivery.

Предиктором высокой активности заболевания из рассматриваемых факторов риска через 12 мес после родов стала высокая активность АС через 6 мес после родов (ОШ 8,3, 95% ДИ 1,9–37,2; $p=0,005$).

Обсуждение

Долгое время АС считался преимущественно «мужской» болезнью, что, очевидно, и обуславливало крайне низкий интерес исследователей к проблеме взаимовлияния АС и беременности. Однако с начала нынешнего столетия на фоне развития новой концепции спондилоартритов число работ, связанных с изучением гестации и периода после родов у женщин с АС, постепенно увеличивается. При этом до настоящего времени проспективные данные, полученные с использованием общепризнанных инструментов количественной оценки активности заболевания, анализом проводимой терапии, рассмотрением вопросов лактации, остаются малочисленными и противоречивыми. В ранее выполненном нами исследовании установлена тенденция к увеличению активности АС по BASDAI и ASDAS-CPB в течение первой половины беременности и персистенция ее

до конца гестации, увеличение интенсивности ночной боли в спине, длительности утренней скованности и числа энтезитов во II триместре беременности [8], что соответствует преобладающему в настоящее время мнению об увеличении активности АС в середине беременности [9].

К сожалению, литературные данные об активности АС после родоразрешения продолжают оставаться скудными, лишь в единичных работах приводится анализ продолжающегося послеродового наблюдения. В нашем исследовании в течение 1 года после родов не выявлено увеличения активности АС по BASDAI и ASDAS-CPB, нарастания воспалительной боли в спине и энтезитов, также нами не зарегистрированы эпизоды впервые развившихся артритов и увеитов. Рецидивы артрита у 2 женщин на 3 и 6-м месяцах после родов мы связываем с самостоятельной отменой ими сульфасалазина сразу после родов из-за нежелания принимать препарат во время лактации. Рецидивы увеита наблюдались у 3 пациенток с увеитами в анамнезе, у 2 из них была прекращена терапия ГИБП накануне и на ранних сроках беременности. Обращает на себя внимание, что все первые эпизоды рецидива увеита имели место в течение 1 мес после родов.

В 1982 г. опубликовано одно из первых исследований о влиянии беременности на течение АС: на основании анализа 87 беременностей у 50 пациенток с АС авторами показано, что у 45% женщин в послеродовом периоде имело место увеличение активности заболевания, при этом у 20% больных развивался передний увеит [10]. В 1998 г. этими же авторами проведен опрос, касающийся беременности, 939 женщин с АС из США, Канады и 11 европейских стран: 60% женщин из 649 опрошенных, имевших беременность, отмечали усиление симптомов АС в течение 6 мес после родов [11]. Впервые в этой работе показана связь между активностью АС на момент зачатия и послеродовым обострением, что соответствует и полученным нами данным о высокой активности АС в ходе беременности как факторе риска высокой активности заболевания в течение 6 мес после родов. Учитывая общепринятое мнение, что активность АС на момент зачатия является предиктором активности в ходе гестации [12, 13], можно говорить о важности планирования беременности и с точки зрения послеродового периода.

Практически через 20 лет после публикации приведенных выше работ М. Ostensen и соавт. в 2016 г. в двух независимых исследованиях, выполненных на небольших группах беременных с АС, но с использованием индексов активности, продемонстрировано усиление активности АС после родов. Интересно, что в работе Н. Timur и соавт. [14], использовавших индекс активности ASDAS, показано снижение активности АС у 70% женщин в ходе беременности и ее увеличение у 30% пациенток после родоразрешения. В систематическом обзоре Н. Jethwa и соавт. [5], в который вошел анализ активности АС с использованием индекса BASDAI только у 20 беременных, сообщается об усилении активности заболевания после родов у 89,9% женщин.

Однако в ряде исследований продемонстрированы и другие результаты. Так, в 2011 г. N. Lui и соавт. [3] опубликовали данные работы по изучению динамики боли в спине (с использованием ЧРШ) и утренней скованности у беременных с АС (описано 35 беременностей у 19 больных). Авторами показаны уменьшение выраженности симптомов АС в I триместре беременности, тенденция к нарастанию боли во второй половине беременности и уменьшение интенсивности боли в спине и скованности через 1 мес после родов. Особый интерес представляет исследование K. Ursin

и соавт. [4], основанное на анализе данных Общенационального норвежского регистра RevNatus, предназначенного для наблюдения за женщинами с воспалительными ревматическими заболеваниями в период от планирования беременности и до 12 мес после родов. Авторами прослежено 177 беременностей у 166 женщин с аксиальным спондилоартритом, оценка активности заболевания проводилась с использованием индекса BASDAI до беременности, в каждом триместре беременности и через 8 нед, 6 и 12 мес после родов. Авторы пришли к выводу, что на протяжении всего периода наблюдения активность АС оставалась стабильной, за исключением II триместра беременности, когда активность заболевания увеличивалась (среднее значение BASDAI – 3,97). Через 8 нед после родов активность АС была ниже, чем в середине беременности (Me BASDAI – 3,46) и не отличалась от активности в I (Me BASDAI – 3,4) и III (Me BASDAI – 3,6) триместрах беременности и через 6 и 12 мес после родов (Me BASDAI – 3,5 и 3,4 соответственно). Авторы предполагают, что уменьшение активности АС после родов может быть связано с возобновлением терапии НПВП большинством женщин и терапии ГИБП – 40% входящих в исследование. В нашей работе также показано отсутствие увеличения активности АС по BASDAI и ASDAS-CPB после родов, при этом необходимо отметить, что в ходе всего периода наблюдения активность АС у женщин, входивших в наше исследование, была ниже, чем в работе K. Ursin и соавт. Несмотря на то, что не менее 70% наших больных принимали НПВП после родов, индекс приема НПВП у них оказался низким (у женщин с лактацией Me индекса приема ибупрофена составила 33), и мы не обнаружили зависимости между терапией НПВП и активностью АС. Кроме того, в нашем исследовании только 25% женщин в течение года после родов получали ИФНО- α при потребности в этой терапии у 39% пациенток (такая же потребность в ИФНО- α зафиксирована и во время беременности). Учитывая небольшое число наблюдений в настоящем исследовании, мы не можем сделать окончательные выводы о течении АС после родов, но предполагаем, что стабильно низкая активность заболевания в ходе гестации, регулярное наблюдение у ревматолога могут быть связаны с отсутствием увеличения активности АС после родоразрешения. Вместе с тем нами показано, что высокая активность АС во время беременности служит предиктором высокой активности АС и после родов.

Несмотря на то, что в нашем исследовании не установлена динамика BASDAI и ASDAS-CPB, нельзя игнорировать, что 66% женщин отметили субъективное ухудшение самочувствия, связанное, на их взгляд, с усилением выраженности симптомов АС. Вопросы о необходимости адаптации существующих индексов активности АС для использования их во время беременности широко обсуждаются в литературе [1, 9]. Однако субъективизм общепринятых индексов активности может стать ограничением для адекватной оценки активности этими инструментами и после родов, когда женщины испытывают интенсивные психические и эмоциональные нагрузки. Нами не выявлены различия BASDAI и ASDAS-CPB у женщин с лактацией и без нее ($p > 0,05$), хотя у пациенток, поддерживающих грудное вскармливание, индексы активности несколько ниже; при этом через 6 мес после родов уровень CPB у женщин с лактацией выше, чем у закончивших лактацию. С одной стороны, мы не можем исключить, что пациентки, настроенные на грудное вскармливание, несколько занижали свою оценку клинических проявлений АС, боясь назначения дополнительных медикаментов, что подтверждается низким индексом приема НПВП. С другой, в общей группе больных имела четкая

тенденция к снижению уровня СРБ в течение года после родов, а также значимое уменьшение концентрации СРБ по сравнению со II и III триместрами беременности, что не сопровождалось динамикой самих индексов активности. Несоответствие BASDAI изменению уровня СРБ показано и в работе K. Ursin и соавт. [4]: повышение лабораторной активности болезни через 12 мес после родов не отразилось на стабильном значении BASDAI. Безусловно, требуются дополнительные исследования для определения наиболее объективного инструмента оценки активности АС после родов и, возможно, адаптации существующих индексов активности.

В нашем исследовании более 90% женщин были настроены на лактацию, что несколько выше, чем по данным K. Ursin и соавт. (81% больных АС поддерживали грудное вскармливание через 6 нед после родов) [4], и отличается от результатов исследования N. Ikram и соавт. [15], основанных на анализе 265 беременностей у женщин с различными ревматическими заболеваниями, где не более 65% наблюдаемых сохранили лактацию через 8 нед после родов. Высокая активность АС не влияла на желание женщин кормить грудью в течение 6 мес после родов, нами не выявлены различия частоты лактации у пациенток с высокой и низкой активностью АС через 1 и 6 мес после родов. Однако спустя 12 мес только 1 женщина с высокой активностью АС продолжала лактацию, и частота лактации у пациенток с низкой активностью болезни оказалась значимо выше. По данным K. Ursin и соавт. [4], через 1 год после родов лактация была сохранена у 26,7% женщин, что ниже, чем в нашем исследовании (38,6%), и, по-видимому, объясняется более высокой активностью АС в норвежской группе больных.

Ограничения исследования

Основным ограничением настоящего исследования является немногочисленность прослеженных в течение 1 года после родов пациенток с АС, в связи с чем мы не проводили более подробный анализ с выделением подгрупп по различным признакам. Однако в настоящем проспективном исследовании впервые в России изучена активность АС на протяжении года после родов с использованием индексов количественной оценки активности, детально проанализированы отдельные клинические проявления АС, проведен предварительный поиск предикторов высокой активности АС в изучаемый период, начато обсуждение вопросов о влиянии активности АС на желание и возможность пациенток продолжать лактацию.

Заключение

Нами показано, что в течение года после родов активность АС, определенная с использованием индексов BASDAI и ASDAS-СРБ, оставалась стабильной. Высокая

активность АС во время беременности служила фактором риска высокой активности болезни в течение 6 мес после родов, что еще раз подтверждает необходимость планирования беременности. Безусловно, требуются дальнейшие исследования на больших группах пациенток для уточнения динамики и предикторов активности АС после родов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6), утвержденной ученым советом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

Funding source. The study was conducted as part of the scientific topic No. 398 "Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis" (AAAA-A19-119021190147-6), Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, протокол №02 заседания комитета по этике от 19 января 2017 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, protocol No. 02 of the ethics committee dated January 19, 2017. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention. All patients signed informed consent to participate in the study.

Список сокращений

АС – анкилозирующий спондилит
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ДИ – доверительный интервал
ИФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли α
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОШ – отношение шансов
РЗ – ревматические заболевания
СРБ – С-реактивный белок

ЧПС – числовая рейтинговая шкала
ASAS – Assessment of SpondyloArthritis International Society (Международное общество по изучению спондилоартритов)
ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (индекс активности анкилозирующего спондилита)
BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Батский индекс активности АС)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Andreoli L, García-Fernández A, Chiara Gerardi M, Tincani A. The Course of Rheumatic Diseases During Pregnancy. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(7):464-70.
2. Mouyis M. Postnatal Care of Woman with Rheumatic Diseases. *Adv Ther*. 2020;37(9):3723-31. DOI:10.1007/s12325-020-01448-1
3. Lui NL, Haroon N, Carty A, et al. Effect of Pregnancy on Ankylosing Spondylitis: A Case-Control Study. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2442-4. DOI:10.3899/jrheum.101174
4. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, Wallenius M. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):1064-71. DOI:10.1093/rheumatology/key047
5. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does Inflammatory Arthritis Really Improve during Pregnancy? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;46(3):245-50. DOI:10.3899/jrheum.180226
6. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl. 2):ii1-44. DOI:10.1136/ard.2008.104018
7. Dougados M, Simon P, Braun J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):249-51. DOI:10.1136/ard.2010.133488
8. Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Глухова С.И., и др. Оценка активности анкилозирующего спондилита во время беременности с использованием различных индексов. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):503-11 [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Glukhova SI, et al. Assessment of Ankylosing Spondylitis Activity During Pregnancy Using Different Disease Activity Indices. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):503-11 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-503-511
9. Maguire S, O'Dwyer T, Mockler D, et al. Pregnancy in axial spondyloarthritis: A systematic review & Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1269-79. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.08.011
10. Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum*. 1982;25(2):140-3. DOI:10.1002/art.1780250204
11. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis – the female aspect. *J Rheumatol*. 1998;25(1):120-4.
12. van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):64. DOI:10.1186/s13075-017-1269-1
13. Genest G, Spitzer KA, Laskin CA. Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1109-15. DOI:10.3899/jrheum.171152
14. Timur H, Tokmak A, Turkmen GG, et al. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(15):2470-4. DOI:10.3109/14767058.2015.1089432
15. Ikram N, Eudy A, Clowse MEB. Breastfeeding in women with rheumatic diseases. *Lupus Sci Med*. 2021;8:e000491. DOI:10.1136/lupus-2021-000491

Статья поступила в редакцию/The article received: 17.03.2022

Фенотипы состава тела, физическая работоспособность и качество жизни у женщин с ревматоидным артритом

О.В. Добровольская[✉], Н.В. Торопцова, А.Ю. Феклистов, Н.В. Демин, А.О. Сорокина, О.А. Никитинская

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

Аннотация

Цель. Оценить частоту различных фенотипов состава тела, физическую работоспособность (ФРС) и их связь с качеством жизни (КЖ) у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование включены 157 женщин (средний возраст 58,6±8,8 года) с диагнозом РА. Проведены клиничко-лабораторное обследование, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, оценка КЖ по опросникам EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) и RAID (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease), определение силы мышц и ФРС скелетных мышц.

Результаты. Остеопоротический, саркопенический и остеосаркопенический фенотипы состава тела выявлены у 27 (17%), 16 (10%) и 16 (10%) пациенток соответственно; 139 (88,5%) человек имели низкую мышечную силу, а 96 (61,1%) – сниженную ФРС. КЖ по индексу EQ-5D и RAID, выраженность депрессии по HADS у женщин с различными фенотипами состава тела не различались. Женщины с остеосаркопеническим фенотипом имели худшие показатели по EQ-5D-ВАШ (ВАШ – визуальная аналоговая шкала), а с саркопеническим фенотипом – более выраженную тревогу по анкете HADS по сравнению с лицами с нормальным фенотипом ($p=0,014$ и $p=0,027$ соответственно). КЖ по всем опросникам было значимо хуже у пациенток со сниженной ФРС.

Заключение. Патологические фенотипы состава тела обнаружены у 37% больных РА. Уменьшение мышечной силы выявлено у 88,5%, а низкая ФРС – у 61,1% пациенток. Не установлено взаимосвязи между КЖ и составом тела, в то же время КЖ зависело от ФРС скелетных мышц.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, состав тела, остеопороз, саркопения, качество жизни, физическая работоспособность, сила мышц

Для цитирования: Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю., Демин Н.В., Сорокина А.О., Никитинская О.А. Фенотипы состава тела, физическая работоспособность и качество жизни у женщин с ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2022;94(5):654–660. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201494

ORIGINAL ARTICLE

Phenotypes of body composition, physical performance and quality of life in women with rheumatoid arthritis

Olga V. Dobrovolskaya[✉], Natalia V. Toroptsova, Alexey Yu. Feklistov, Nikolay V. Demin, Arina O. Sorokina, Oksana A. Nikitinskaya

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the frequency of different body composition phenotypes, physical performance (PP) and their relationship with quality of life in women with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. The study included 157 women (average age 58.6±8.8 years) with RA. Clinical and laboratory examination, dual-energy X-ray absorptiometry, quality of life assessment according to the questionnaires EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) and RAID (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease), determination of muscle strength and the PP of skeletal muscles were carried out.

Results. Osteoporotic, sarcopenic and osteosarcopenic phenotypes of body composition were identified in 27 (17%), 16 (10%) and 16 (10%) patients, respectively; 139 (88.5%) people had low muscle strength, and 96 (61.1%) had reduced PP. Quality of life according to the EQ-5D index and RAID, the severity of depression according to HADS in women with different phenotypes of body composition did not differ. Women with osteosarcopenic phenotype had worse indicators for EQ-5D-VAS (VAS – visual analog scale), and patients with sarcopenic phenotype had more severe anxiety according to the HADS questionnaire compared to those with normal phenotype ($p=0.014$ and $p=0.027$, respectively). The quality of life according to all questionnaires was significantly worse in patients with reduced PP.

Conclusion. Pathological phenotypes of body composition were found in 37% of RA patients. A decrease in muscle strength was revealed in 88.5%, and a low PP – in 61.1% of patients. The relationship between quality of life and body composition has not been established, at the same time quality of life associated with the PP of skeletal muscles.

Keywords: rheumatoid arthritis, body composition, osteoporosis, sarcopenia, quality of life, physical performance, muscle strength

For citation: Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Feklistov AY, Demin NV, Sorokina AO, Nikitinskaya OA. Phenotypes of body composition, physical performance and quality of life in women with rheumatoid arthritis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):654–660. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201494

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Добровольская Ольга Валерьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. остеопороза. Тел.: +7(495)109-29-10 (доб. 28-03); e-mail: olgavdobr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2809-0197

Торопцова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, зав. лаб. остеопороза. ORCID: 0000-0003-4739-4302

Феклистов Алексей Юрьевич – мл. науч. сотр. лаб. остеопороза. ORCID: 0000-0002-7661-3124

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

Natalia V. Toroptsova. ORCID: 0000-0003-4739-4302

Alexey Yu. Feklistov. ORCID: 0000-0002-7661-3124

Введение

Одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний, возникающих на фоне иммунного воспаления и связанных с повреждением суставов, является ревматоидный артрит (РА). При РА также возможны поражения костных и мышечных структур, такие как остеопороз (ОП) и саркопения (СП). ОП и СП могут быть как первичными самостоятельными заболеваниями, составляющими так называемую фоновую коморбидность (постменопаузальный ОП, первичная или старческая СП), так и осложнениями РА или его лечения (ОП на фоне хронического воспаления, глюкокортикостероидный ОП, вторичная СП, не связанная с возрастом). При этом СП и ОП имеют общие патогенетические черты, например повышение концентрации в сыворотке крови таких воспалительных цитокинов, как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α , что связано с системной воспалительной реакцией [1].

Диагностика и определение степени тяжести СП базируются на выявлении низкой мышечной силы, уменьшения мышечной массы и снижения физической работоспособности (ФРС) мышц [2]. Однако СП у пациентов с РА имеет некоторые особенности. Так, к примеру, установлено, что средняя сила сжатия кистей у больных РА ниже порогового значения, предложенного в качестве критерия мышечной слабости Европейской рабочей группой по изучению СП у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP2) [3]. Ранее нами показано, что диагностика СП по критериям EWGSOP2 у женщин с РА затруднительна, поскольку тесты оценки мышечной силы, используемые в популяции, обладают низкой специфичностью, что связано с суставными повреждениями [4]. Проявления РА, несомненно, влияют и на результаты выполнения тестов оценки ФРС мышц. Так, еще до появления понятия СП в работе 1974 г. в качестве одной из основных причин снижения ФРС указана боль в мышцах и суставах [5].

Состав тела у пациентов с РА также имеет свои отличия: частое сочетание увеличения жировой и снижения мышечной массы приводит к отсутствию изменений индекса массы тела (ИМТ) в отличие от лиц без ревматических заболеваний [6].

РА является мощным фактором, влияющим на качество жизни (КЖ) больных, так как, несмотря на современную фармакотерапию, многие лица, страдающие этим заболеванием, не достигают стойкой ремиссии, что влияет и на физическое, и на психическое состояние [7, 8].

К настоящему времени проведено большое число исследований КЖ у больных РА, в то же время работ по изучению взаимосвязи патологических фенотипов состава тела, ФРС и КЖ у таких пациентов выполнено не было, что и стало целью нашего исследования.

Материалы и методы

Участники исследования и критерии соответствия

В исследование включены 157 женщин с РА, установленным по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism; ACR/EULAR, 2010 г.; табл. 1).

Демин Николай Викторович – мл. науч. сотр. лаб. остеопороза. ORCID: 0000-0003-0961-9785

Сорокина Арина Олеговна – мл. науч. сотр. лаб. остеопороза. ORCID: 0000-0002-8155-6101

Никитинская Оксана Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. остеопороза. ORCID: 0000-0001-6759-8367

Таблица 1. Общая характеристика пациенток, включенных в исследование

Table 1. General characteristics of patients included in the study

Параметр	n=157
Возраст, лет, $M \pm SD$	58,6 $\pm$ 8,8
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	26,4 [23,5; 30,3]
Число женщин в постменопаузе, абс. (%)	134 (85,4)
Число женщин в перименопаузе, абс. (%)	23(14,6)
Длительность постменопаузы, лет, Me [Q25; Q75]	11,0 [5,0; 17,0]
Падения в течение предшествующего года, абс. (%)	36 (22,9)
Низкоэнергетические переломы в анамнезе, абс. (%)	39 (24,8)
Длительность РА, лет, Me [Q25; Q75]	8,0 [4,0; 14,0]
СОЭ, мм/ч, Me [Q25; Q75]	18 [13; 34]
СРБ, мг/л, Me [Q25; Q75]	4,0 [1,3; 9,5]
DAS 28, балл, $M \pm SD$	4,84 $\pm$ 1,30
HAQ, балл, Me [Q25; Q75]	1,0 [0,375; 1,5]

Критерии исключения:

- наличие асептических некрозов и эндопротезов крупных суставов;
- диагностированные ранее психические заболевания;
- нарушения когнитивных функций;
- онкологические заболевания в течение предшествующих 5 лет;
- тяжелая органическая недостаточность, вызванная сопутствующей патологией.

Соответствие принципам этики

Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Нащоковой» (протокол №32 от 20.12.2018). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Методы исследования

Всем женщинам после подписания информированного согласия проведено клинично-лабораторное обследование с определением антропометрических показателей и расчетом ИМТ, активности заболевания Disease Activity Score (индекс активности заболевания) – DAS 28, скорости оседания эритроцитов – СОЭ, С-реактивного белка – СРБ, индекса здоровья (HAQ), ФРС мышц. Минеральную плотность кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_{IV}), проксимальном отделе бедра (ПОБ) и шейке бедра (ШБ) и состав тела исследовали методом двуэнергетической рентгеновской денситометрии (Dual X-ray Absorptiometry – DXA; Lunar, GE, США). МПК оценивалась по Т-критерию [количество стандартных отклонений (standard deviation – SD)

Nikolay V. Demin. ORCID: 0000-0003-0961-9785

Arina O. Sorokina. ORCID: 0000-0002-8155-6101

Oksana A. Nikitinskaya. ORCID: 0000-0001-6759-8367

от среднего значения пика костной массы у молодых взрослых]. Определяли аппендикулярную мышечную массу (АММ, кг) и количество жировой ткани по отношению к массе тела (%), рассчитывали аппендикулярный мышечный индекс (АМИ) – отношение АММ к росту в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$).

На основании показателей DXA выделяли фенотипы состава тела:

- нормальный (1) – Т-критерий во всех отделах $>-2,5\text{ SD}$, АМИ $\geq 5,5\text{ кг}/\text{м}^2$;
- остеопоротический (2) – Т-критерий хотя бы в одном отделе $\leq -2,5\text{ SD}$, АМИ $\geq 5,5\text{ кг}/\text{м}^2$;
- саркопенический (3) – Т-критерий во всех отделах $>-2,5\text{ SD}$, АМИ $< 5,5\text{ кг}/\text{м}^2$;
- остеосаркопенический (4) – Т-критерий хотя бы в одном отделе $\leq -2,5\text{ SD}$, АМИ $< 5,5\text{ кг}/\text{м}^2$.

Мышечную силу измеряли с помощью механического кистевого динамометра ДК-100 и теста «Встать со стула» (ТВС). Критериями низкой мышечной силы считали результат динамометрии недоминантной руки $<16\text{ кг}$ и время ТВС $>15\text{ с}$. ФРС определяли по скорости ходьбы на 4 м ($\text{м}/\text{с}$), тесту «Встань и иди» (ТВИ) и краткому комплексу тестов оценки физической формы (ККТ ОФФ, или SPPB – Short Physical Performance Battery). Критериями низкой ФРС являлись скорость ходьбы $\leq 0,8\text{ м}/\text{с}$, время ТВИ $\geq 20\text{ с}$ и результат ККТ ОФФ ≤ 8 баллов.

Все женщины заполнили опросники КЖ EuroQol-5D (European Quality of Life Questionnaire – EQ-5D), госпитальной тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), влияния РА на КЖ (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease – RAID). Для оценки КЖ по общему опроснику EQ-5D вычисляли индекс на основании ответов на 5 вопросов, касающихся затруднений при ходьбе и уходе за собой, привычной повседневной деятельности, а также наличия болевых ощущений и признаков тревоги/депрессии, по мнению пациента. Составной частью этого опросника являлась оценка общего состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Значение по ВАШ могло варьировать от 0 (минимальная выраженность признака) до 100 (максимальная выраженность признака).

Более углубленное изучение депрессии и тревоги производили по опроснику HADS, состоящему из 14 вопросов (7 – для определения степени выраженности тревоги, 7 – для депрессии). Уровни тревоги (HADS-T) и депрессии (HADS-D) оценивали независимо друг от друга, при этом выделяли следующие области значений: 0–7 баллов – норма; 8–10 баллов – субклиническая тревога или депрессия; 11 и более баллов – клинически выраженная тревога или депрессия.

В опроснике RAID пациентки отмечали на шкалах уровни боли, нарушения функций, усталости, нарушения сна, физического и эмоционального благополучия, преодоления симптомов заболевания в течение последней недели, непосредственно связанных с РА. Индекс RAID представлен числовым значением в диапазоне от 0 до 10, более высокое значение соответствует худшему состоянию здоровья. Счет RAID ниже 2 баллов из 10 считается приемлемым для пациента статусом. Показатель RAID рассчитывали в онлайн-калькуляторе <http://pitie-salpetriere.aphp.fr/psaid>.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с использованием пакета Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные анализировали на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от полученного результата данные

представлены как среднее арифметическое (M) $\pm$ SD или медиана (Me) и интерквартильный размах [Q_{25} ; Q_{75}]. При сравнении количественных показателей независимых групп применяли U-тест Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, качественных – критерий χ^2 . Для оценки взаимосвязи между признаками проводились корреляционный анализ по Спирмену с определением коэффициента корреляции r и линейный регрессионный анализ. Статистическая значимость считалась достигнутой при $p < 0,05$.

Результаты

Остеопоротический (2), саркопенический (3) и остеосаркопенический (4) фенотипы состава тела выявлены у 27 (17%), 16 (10%) и 16 (10%) пациенток соответственно.

Женщины с остеопеническим и остеосаркопеническим фенотипами были значимо старше (табл. 2). При сравнении лиц с нормальным и саркопеническим фенотипами различий по возрасту не получено ($p > 0,05$). Группы женщин с саркопеническим фенотипом имели более низкий ИМТ ($p < 0,001$) по сравнению с теми, кто имел нормальный фенотип. Среди больных РА с остеопоротическим фенотипом женщин в перименопаузе было меньше ($p = 0,024$), а среди пациенток в постменопаузе ее длительность оказалась значимо больше в группах с ОП ($p = 0,007$). В то же время группы не различались по длительности РА, лабораторным показателям активности заболевания (СРБ, СОЭ), HAQ и DAS 28 (см. табл. 2).

У женщин с нормальным фенотипом МПК в ШБ и ПОБ больше по сравнению с пациентками со всеми остальными фенотипами ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$ и $p_{1-4} < 0,001$ в обоих отделах), тогда как МПК в L_1-L_{IV} не различалась с таковой у лиц с саркопеническим фенотипом ($p_{1-3} > 0,05$). При наличии саркопенического фенотипа МПК была больше, чем при остеопоротическом и остеосаркопеническом фенотипах во всех областях измерения ($L_1-L_{IV} - p_{2-3} < 0,001$, $p_{3-4} = 0,005$; ШБ – $p_{2-3} = 0,014$, $p_{3-4} < 0,001$; ПОБ – $p_{2-3} = 0,027$, $p_{3-4} = 0,009$).

По АММ и АМИ группы женщин с нормальным и остеопоротическим фенотипами превосходили пациенток с саркопеническими фенотипами ($p < 0,001$ для всех парных сравнений). При этом АММ у лиц с нормальным составом тела также была больше, чем у лиц с остеопоротическим фенотипом ($p = 0,015$), а по АМИ эти фенотипы между собой не различались (см. табл. 2).

КЖ по индексу EQ-5D у женщин в зависимости от фенотипов состава тела не различалось, однако по ВАШ оно было лучше при нормальном фенотипе ($p = 0,013$). Кроме того, по анкете HADS-T тревога оказалась более выражена у пациенток с саркопеническим фенотипом по сравнению с лицами с нормальным фенотипом ($p = 0,027$). КЖ по анкетам HADS-D и RAID не различалось (табл. 3).

Снижение функционального состояния скелетных мышц по ККТ ОФФ выявлено у 76 (48,4%), по скорости ходьбы – у 84 (53,5%), а по ТВИ – у 11 (7,0%) пациенток. Низкая ФРС хотя бы по одному из тестов обнаружена у 96 (61,1%) обследованных.

Сила мышц была снижена у большинства пациенток. Так, кистевая динамометрия $<16\text{ кг}$ зарегистрирована у 117 (74,5%), а время ТВС $>15\text{ с}$ – у 102 (64,9%) женщин. Всего 139 (88,5%) человек имели низкую мышечную силу. У них установлены худшие показатели АММ и АМИ по сравнению с женщинами с нормальной силой мышц (16,8 [15,4; 19,1] и 18,4 [17,4; 21,0] кг, $p = 0,01$; 6,5 [5,9; 7,4] и 7,1 [6,5; 7,7] $\text{кг}/\text{м}^2$, $p = 0,027$ соответственно). Не получено различий по силе мышц и ФРС в зависимости от фенотипа состава тела (см. табл. 3).

Таблица 2. Сравнительная характеристика группы в зависимости от фенотипов состава тела**Table 2. Comparative characteristics of the group depending on the phenotypes of body composition**

Параметр	Нормальный фенотип (1)	Остеопоротический фенотип (2)	Саркопенический фенотип (3)	Остеосаркопенический фенотип (4)	<i>p</i>
Возраст, лет, <i>M±SD</i>	57,6±8,9	62,0±7,6	54,2±9,0	63,4±6,2	0,002
ИМТ, кг/м ² , <i>Me</i> [Q25; Q75]	27,7 [25,1; 31,6]	25,8 [24,1; 30,0]	22,5 [20,9; 25,4]	22,6 [20,4; 25,0]	<0,001
Число женщин в перименопаузе, абс. (%)	17 (17,3)	1 (3,7)	5 (31,3)	0	0,024
Постменопауза, лет, <i>Me</i> [Q25; Q75]	8 [2; 14]	13 [8; 19]	9 [7; 13]	16 [6; 19]	0,007
Длительность РА, лет, <i>Me</i> [Q25; Q75]	7 [5; 13]	9 [4; 20]	9 [4; 13]	11 [6; 32]	>0,05
СОЭ, мм/ч, <i>Me</i> [Q25; Q75]	21 [14; 34]	24 [13; 45]	18 [10; 35]	25 [16; 42]	>0,05
СРБ, г/л, <i>Me</i> [Q25; Q75]	5,0 [1,4; 20,0]	7,8 [3,1; 27,9]	5,1 [0,4; 11,8]	9,1 [2,1; 21,4]	>0,05
DAS 28, балл, <i>M±SD</i>	5,14±1,11	5,22±1,13	4,68±1,59	5,31±0,91	>0,05
HAQ, балл, <i>Me</i> [Q25; Q75]	1,5 [0,875; 2,0]	1,375 [0,875; 1,875]	1,0 [0,625; 2,0]	1,250 [1,0; 2,0]	>0,05
МПК L ₁ -L _{IV} , г/см ² , <i>M±SD</i>	1,121±0,130	0,842±0,088	1,057±0,134	0,894±0,148	<0,001
МПК ШБ, г/см ² , <i>M±SD</i>	0,923±0,130	0,796±0,133	0,798±0,062	0,687±0,053	<0,001
МПК ПОБ, г/см ² , <i>M±SD</i>	0,955±0,129	0,750±0,092	0,833±0,081	0,751±0,058	<0,001
АММ, кг, <i>Me</i> [Q25; Q75]	18,3 [16,7; 19,7]	16,9 [16,0; 18,7]	14,3 [13,5; 14,6]	13,9 [13,1; 14,5]	<0,001
АМИ, кг/м ² , <i>Me</i> [Q25; Q75]	6,9 [6,4; 7,7]	6,8 [6,2; 7,4]	5,4 [5,3; 5,9]	5,5 [5,2; 5,7]	<0,001
Жировая ткань, %, <i>M±SD</i>	39,6±5,8	38,7±5,8	37,8±6,5	38,9±4,6	>0,05

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–6 полужирным шрифтом выделены значения *p*<0,05.

Таблица 3. КЖ, ФРС и сила мышц у больных РА с различными фенотипами состава тела**Table 3. Quality of life, physical performance and muscle strength in patients with rheumatoid arthritis (RA) with different body composition phenotypes**

Параметр, <i>Me</i> [Q25; Q75]	Нормальный фенотип (1)	Остеопоротический фенотип (2)	Саркопенический фенотип (3)	Остеосаркопенический фенотип (4)	<i>p</i>
EQ-5D, индекс	0,52 [0,19; 0,62]	0,52 [0,32; 0,66]	0,59 [0,08; 0,73]	0,52 [0,52; 0,64]	>0,05
EQ-5D, ВАШ, мм	65 [50; 78]	58 [35; 79]	54 [39; 70]	46 [30; 54]	0,013
HADS-T, балл	8 [5; 11]	7 [4; 11]	5 [4; 7]	8 [5; 9]	>0,05 (<i>p</i> ₁₋₃ =0,027)
HADS-D, балл	6 [3; 9]	6 [3; 9]	5 [2; 7]	6 [3; 8]	>0,05
RAID, балл	5,2 [3,4; 7,0]	5,3 [2,7; 6,3]	3,5 [2,3; 5,8]	4,4 [3,3; 5,1]	>0,05
ККТ ОФФ, балл	9,0 [7,0; 10,0]	8,0 [7,0; 9,0]	9,0 [7,5; 10,5]	8,5 [7,0; 9,5]	>0,05
ТВИ, с	10,3 [9,0; 12,5]	10,1 [8,6; 12,2]	8,9 [7,8; 11,5]	11,0 [9,6; 12,5]	>0,05
Скорость ходьбы, м/с	0,80 [0,66; 1,0]	0,72 [0,61; 0,90]	0,81 [0,74; 1,0]	0,81 [0,71; 0,90]	>0,05
ТВС, с	15,7 [11,9; 20,0]	16,4 [10,0; 19,1]	14,9 [12,1; 20,1]	15,6 [13,2; 22,6]	>0,05
Кистевая динамометрия, кг	10,0 [8,0; 16,0]	11,0 [8,0; 14,0]	10,0 [4,5; 11,5]	8,0 [3,0; 12,0]	>0,05

При анализе данных в зависимости от показателей ФРС группы не различались между собой по возрасту, длительности РА, ИМТ, числу сопутствующих заболеваний и длительности постменопаузы (табл. 4). Пациентки со сниженной ФРС имели более высокие показатели СРБ, DAS 28 (*p*=0,025 и *p*=0,049 соответственно), а уровень витамина D [25(ОН)D] у них оказался меньше, чем у женщин с нормальной работой мышц (*p*=0,010). Показатели МПК, АММ, АМИ и массы жировой ткани не различались в зависимости от состояния ФРС (см. табл. 4). Не зафиксировано различий и по частоте использования, средней длительности применения и кумулятивной дозе глюкокортикостероидов (ГКС) в зависимости от ФРС (см. табл. 4).

При анализе КЖ у больных РА показатели опросника EQ-5D (индекс и ВАШ) были меньше у женщин со сниженной ФРС скелетных мышц (*p*<0,001 и *p*=0,004 соответственно, табл. 5).

Средний балл по опроснику HADS значимо больше у пациенток с низкой ФРС как для HADS-T, так и для HADS-D по сравнению с женщинами с нормальным функциональным состоянием мышц. В первой группе число пациенток с признаками субклинической и клинически выраженной тревоги и депрессии было больше, чем среди лиц без нарушения ФРС, а средний индекс RAID значимо превышал аналогичный показатель у женщин с нормальными показателями ФРС (см. табл. 5).

Таблица 4. Характеристика больных РА в зависимости от ФРС

Table 4. Characteristics of patients with RA depending on physical performance

Параметр	Сниженная ФРС (n=96)	Нормальная ФРС (n=61)	p
Возраст, лет, M±SD	59,6±8,9	57,0±8,4	>0,05
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	26,9 [24,2; 30,6]	25,9 [22,7; 28,4]	>0,05
Женщин в постменопаузе, абс. (%)	85 (88,5)	49 (80,3)	>0,05
Постменопауза, лет, Me [Q25; Q75]	12 [8; 18]	11 [6; 15]	>0,05
Число сопутствующих заболеваний, Me [Q25; Q75]	2 [1; 4]	2 [1; 3]	>0,05
Длительность РА, лет, Me [Q25; Q75]	8 [4; 12]	9 [5; 17]	>0,05
Прием ГКС, абс. (%)	44 (45,8)	19 (31,1)	>0,05
Длительность приема ГКС, лет, Me [Q25; Q75]	3,0 [1,5; 8,0]	5,0 [2,0; 8,5]	>0,05
Кумулятивная доза ГКС, мг, Me [Q25; Q75]	6870 [3505; 12 975]	12 775 [4530; 21 900]	>0,05
СОЭ, мм/ч, Me [Q25; Q75]	23 [14; 37]	18 [13; 34]	>0,05
СРБ, г/л, Me [Q25; Q75]	8,2 [1,8; 23,4]	4,0 [1,3; 9,5]	0,025
DAS 28, балл, M±SD	5,3±1,0	4,8±1,3	0,049
25(OH)D, нг/мл, Me [Q25; Q75]	21,7 [17,8; 29,3]	26,4 [21,2; 33,0]	0,010
HAQ, балл, Me [Q25; Q75]	1,750 [1,0; 2,125]	1,0 [0,375; 1,500]	>0,05
L ₁ -L _{IV} МПК, г/см ² , Me [Q25; Q75]	1,029 [0,882; 1,176]	1,083 [0,966; 1,174]	>0,05
ШБ МПК, г/см ² , Me [Q25; Q75]	0,832 [0,732; 0,927]	0,841 [0,754; 0,986]	>0,05
ПОБ МПК, г/см ² , Me [Q25; Q75]	0,840 [0,767; 0,974]	0,893 [0,807; 0,999]	>0,05
АММ, кг, Me [Q25; Q75]	16,8 [15,6; 19,1]	17,8 [15,3; 19,3]	>0,05
АМИ, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	6,5 [6,0; 7,4]	6,6 [5,8; 7,4]	>0,05
Жировая ткань, %, M±SD	39,6±5,8	38,5±5,4	>0,05

Таблица 5. Показатели КЖ у больных РА с различной ФРС

Table 5. Quality of life indicators in patients with RA with different physical performance

Параметр	Сниженная ФРС (n=96)	Нормальная ФРС (n=61)	p
EQ-5D, индекс, Me [Q25; Q75]	0,52 [0,08; 0,59]	0,64 [0,52; 0,69]	<0,001
EQ-5D, ВАШ, мм, Me [Q25; Q75]	50,0 [32,5; 65,0]	64,0 [47,0; 78,0]	0,004
HADS-T, балл, Me [Q25; Q75]	8,0 [5,0; 11,0]	6,0 [3,0; 9,0]	0,004
≥8 баллов, абс. (%)	55 (57,3)	22 (36,1)	0,009
HADS-D, балл, Me [Q25; Q75]	7,0 [4,0; 10,0]	4,5 [2,0; 7,0]	0,001
≥8 баллов, абс. (%)	44 (45,8)	11 (18,0)	<0,001
RAID, балл, M±CD	5,3±2,4	4,2±2,1	0,010

Для определения ассоциаций между показателями КЖ, параметрами состава тела и ФРС проведен корреляционный анализ, в ходе которого не установлено взаимосвязи между показателями КЖ с МПК и компонентами состава тела.

Умеренные прямые корреляции обнаружены между индексом EQ-5D с результатом ККТ ОФФ и скоростью ходьбы ($r=0,36$ и $r=0,35$ соответственно; $p<0,001$); между HADS-D и RAID с ТВС ($r=0,33$; $p<0,001$ и $r=0,32$; $p=0,002$ соответственно), а обратные корреляционные связи – между показателями индекса EQ-5D и ТВС ($r=-0,31$; $p=0,001$),

EQ-5D ВАШ и ТВИ ($r=-0,31$; $p=0,002$), HADS-D с ККТ ОФФ и скоростью ходьбы ($r=-0,33$; $p<0,001$ и $r=-0,31$; $p=0,002$ соответственно).

При однофакторном регрессионном анализе обнаружено, что более высокие балл ККТ ОФФ и скорость ходьбы ассоциировались с большим индексом EQ-5D и более низкими результатами по HADS и RAID. Время выполнения ТВИ негативно ассоциировалось с индексом EQ-5D и позитивно – с HADS и RAID, а время выполнения ТВС – с HADS-D и RAID (табл. 6).

Обсуждение

В нашем исследовании изучались патологические фенотипы состава тела в зависимости от наличия ОП и/или СП. Среди обследованных пациенток частота остеопоротических фенотипов составила 27%, а саркопенических – 20%. В работах, где проводилась оценка частоты ОП у больных РА, представлены различные данные, как совпадающие с нашими, так и значительно превосходящие их. Так, G. Naugeberg и соавт. и K. Sarkis и соавт. сообщили о 22 и 25% женщин с ОП среди больных РА [9, 10]. Другие исследователи обнаружили более высокую частоту ОП: от 47 до 56% [11, 12].

Различия по частоте низкой АММ и/или АМИ также весьма существенны. Так, частота СП у больных РА достигала от 29 до 74% [13, 14]. Однако в этих работах пациенты были существенно старше, что позволяет предположить смешанный генез снижения мышечной массы. В то же время в исследованиях, в которых возраст пациентов был сопоставим с таковым в нашей группе, частота низкого АМИ или СП составляла 17–20% [15, 16]. Кроме того, различия по частоте сниженной мышечной массы могут быть связаны как

Таблица 6. Однофакторная линейная регрессия между ФРС и показателями КЖ у женщин с РА**Table 6. Univariate linear regression between physical performance and quality of life measures in women with RA**

	EQ-5D, индекс	EQ-5D, ВАШ	HADS-T	HADS-D	RAID
ККТ ОФФ					
β	0,39	0,14	-0,23	-0,29	-0,36
p	<0,001	>0,05	0,017	0,002	<0,001
ТВИ					
β	-0,285	-0,14	0,24	0,26	0,32
p	0,003	>0,05	0,012	0,008	<0,001
Скорость ходьбы					
β	0,388	0,13	-0,22	-0,27	-0,33
p	<0,001	>0,005	0,022	0,005	<0,001
TBC					
β	-0,20	-0,07	0,14	0,25	0,28
p	>0,05	>0,05	>0,05	0,014	0,005

Примечание. β – стандартизованный регрессионный коэффициент.

с национальными физиологическими особенностями, так и с разными способами определения состава тела (биоимпеданс и DXA).

Разброс результатов тестирования ФРС по данным различных авторов также достаточно велик. К примеру, в исследовании S. Wiegmann и соавт. величина ККТ ОФФ равна 11 баллов, средняя скорость ходьбы – 1,24 м/с, а доля лиц со сниженной скоростью ходьбы составила всего 4,6% [17]. В работе турецких авторов медиана скорости ходьбы у пациентов с РА без СП и с вероятной СП составила 1,0 и 0,8 м/с соответственно [18]. У больных, обследованных нами, ККТ ОФФ=9 баллов, скорость ходьбы составила 0,81 м/с, а доля пациентов с низкой скоростью ходьбы – 53,5%. Такие различия между показателями ФРС могут быть связаны с меньшими показателями активности РА и функциональных нарушений по НАQ по сравнению с нашей группой. Кроме того, имеются различия в критериальных оценках снижения ФРС. Например, в работе H. Minamino и соавт. [14] использовались критерии СП Азиатской рабочей группы по СП, по которым низкая ФРС определяется при скорости ходьбы <1,0 м/с, в отличие от примененных нами критериев EWGSOP2 (<0,8 м/с).

В работах по КЖ у больных РА часто применяют опросники EQ-5D и HADS. Так, W. Katchamart и соавт. выявили различия в показателях индекса EQ-5D и ВАШ в зависимости от активности РА и степени функциональных нарушений, а 9,3 и 8,4% лиц с РА имели клинически значимую тревогу и депрессию соответственно [19]. По данным J. Ji и соавт., тревога по HADS обнаружена у 47% пациентов, а депрессия – у 35% [20]. Частота тревоги и депрессии по HADS (49 и 35% соответственно) среди наших пациентов практически совпала с результатами китайских авторов.

Показано отрицательное влияние СП на КЖ по индексу EQ-5D в целом, а также по отдельным его доменам [21, 22]. В то же время в исследовании российских авторов не обнаружено разницы в КЖ по индексу EQ-5D у лиц пожилого возраста в зависимости от наличия СП [23]. У пациентов

с РА мы тоже не получили значимых различий по индексу EQ-5D между женщинами с саркопеническими фенотипами по сравнению с нормальным и остеопоротическим фенотипами, тогда как значимые различия обнаружены по EQ-5D-ВАШ между женщинами с нормальным и остеосаркопеническим фенотипами. Кроме того, КЖ было хуже по всем опросникам у пациенток со сниженной ФРС, чем у лиц с нормальной функцией скелетных мышц ($p<0,001$ и $p=0,004$ соответственно).

Заключение

Патологические фенотипы состава тела обнаружены у 37% больных РА. Слабая мышечная сила выявлена у 88,5%, а низкая ФРС – у 61% пациенток. Не установлено взаимосвязи между КЖ и составом тела, в то же время КЖ зависело от ФРС скелетных мышц.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)», регистрационный №1021051403074-2.

Funding source. The study was carried out within the framework of the fundamental scientific topic "Development of an interdisciplinary personalized model of care for patients with autoinflammatory degenerative diseases (osteoarthritis, osteoporosis, sarcopenia, gout, pyrophosphate arthropathy) and multimorbidity (obesity, cardiovascular diseases)", No. 1021051403074-2.

Соответствие принципам этики. Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №32 от 20.12.2018). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, protocol No. 32, 20.12.2018. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АМИ – аппендикулярный мышечный индекс
 АММ – аппендикулярная мышечная масса
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ИМТ – индекс массы тела
 КЖ – качество жизни
 ККТ ОФФ – краткий комплекс тестов оценки физической формы
 МПК – минеральная плотность костей
 ОП – остеопороз
 ПОБ – проксимальный отдел бедра
 РА – ревматоидный артрит
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СП – саркопения
 СРБ – С-реактивный белок
 ТВИ – тест «Встань и иди»
 ТВС – тест «Встать со стула»
 ФРС – физическая работоспособность
 ШБ – шейка бедра
 ACR – American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)

DAS 28 – Disease Activity Score (индекс активности заболевания)
 DXA – Dual X-ray Absorptiometry (двухэнергетическая рентгеновская денситометрия)
 EQ-5D – European Quality of Life Questionnaire (Европейский опросник оценки качества жизни)
 EULAR – European League Against Rheumatism (Европейская антиревматическая лига)
 EWGSOP2 – European Working Group on Sarcopenia in Older People (Европейская рабочая группа по изучению саркопии у пожилых людей)
 HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (шкала оценки госпитальной тревоги и депрессии)
 HAQ – Health Assessment Questionnaire (опросник оценки здоровья)
 М – среднее арифметическое значение
 Me – медиана
 RAID – Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (опросник по оценке влияния ревматоидного артрита на качество жизни)
 SD – стандартное отклонение

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Demontiero O, Boersma D, Suriyaarachchi P, Duque G. Clinical outcomes of impaired muscle and bone interactions. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2014;12:86-92. DOI:10.1007/s12018-014-9164-7
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer JM, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169
- Beenakker K, Ling C, Meskers C, et al. Patterns of muscle strength loss with age in the general population and patients with a chronic inflammatory state. *Ageing Res Rev*. 2010;9(4):431-6. DOI:10.1016/j.arr.2010.05.005
- Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Ефремова А.О., Никитинская О.А. Диагностическая значимость опросника SARC-F и тестов оценки мышечной силы для выявления саркопии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):678-82 [Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Efremova AO, Nikitinskaya OA. Diagnostic value of the SARC-F questionnaire and muscle strength tests for the detection of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):678-82 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-678-682
- Eklom B, Lövgren O, Alderin M, et al. Physical Performance in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1974;3(3):121-5. DOI:10.3109/03009747409097136
- Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios G, Koutedakis Y, et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1316-21. DOI:10.1136/ard.2006.060319
- Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, et al. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:25. DOI:10.1186/1477-7525-7-25
- Garip Y, Eser F, Bodur H. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: comparison of RAQoL with other scales in terms of disease activity, severity of pain, and functional status. *Rheumatol Int*. 2011;31(6):769-72. DOI:10.1007/s00296-009-1353-1
- Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, et al. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(12):1085-9. DOI:10.1136/ard.61.12.1085
- Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, et al. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(4):216-22. DOI:10.1590/s1516-31802009000400007
- Forsblad d'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalized osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):617-23. DOI:10.1136/ard.62.7.617
- Lee JH, Sung YK, Choi CB, et al. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:98. DOI:10.1186/s12891-016-0952-8
- Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(9):907-12. DOI:10.1111/ggi.13747
- Minamino H, Katsushima M, Torii M, et al. Serum vitamin D status inversely associates with a prevalence of severe sarcopenia among female patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2021;11(1):20485. DOI:10.1038/s41598-021-99894-6
- Vlietstra L, Stebbings S, Meredith-Jones K, et al. Sarcopenia in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The association with self-reported fatigue, physical function and obesity. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0217462. DOI:10.1371/journal.pone.0217462
- Barone M, Viggiani MT, Anelli MG, et al. Sarcopenia in Patients with Rheumatic Diseases: Prevalence and Associated Risk Factors. *J Clin Med*. 2018;7(12):504. DOI:10.3390/jcm7120504
- Wiegmann S, Armbrecht G, Borucki D, et al. Association between sarcopenia, physical performance and falls in patients with rheumatoid arthritis: a 1-year prospective study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):885. DOI:10.1186/s12891-021-04605-x
- Tekgoz E, Colak S, Ozalp Ates FS, et al. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: Is it a common manifestation? *Int J Rheum Dis*. 2020;23(12):1685-91. DOI:10.1111/1756-185X.13976
- Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, Thaweeratthakul P. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2019;3:34. DOI:10.1186/s41927-019-0080-9
- Ji J, Zhang L, Zhang Q, et al. Functional disability associated with disease and quality-of-life parameters in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):89. DOI:10.1186/s12955-017-0659-z
- Kang SY, Lim J, Park HS. Relationship between low handgrip strength and quality of life in Korean men and women. *Qual Life Res*. 2018;27(10):2571-80. DOI:10.1007/s11136-018-1920-6
- Sun S, Lee H, Yim HW, et al. The impact of sarcopenia on health-related quality of life in elderly people: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean J Intern Med*. 2019;34(4):877-84. DOI:10.3904/kjim.2017.182
- Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Торопцова Н.В. Качество жизни и синдром усталости у пожилых пациентов с саркопией. *Современная ревматология*. 2021;15(6):41-7 [Safonova YuA, Zotkin EG, Toroptsova NV. Quality of life and fatigue in elderly patients with sarcopenia. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):41-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-6-41-47

Статья поступила в редакцию/The article received: 17.03.2022

Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты

Е.А. Галушко^{✉1}, А.В. Гордеев¹, Е.В. Матянова¹, Ю.А. Олюнин¹, 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

Цель. Сравнить особенности течения заболевания у больных ревматоидным артритом (РА), соответствующих критериям «труднолечимого РА» (D2T).

Материалы и методы. Включены 505 больных РА (ACR/EULAR, 2010 г.). Все пациенты обсуждены экспертами-ревматологами, поскольку лечение РА воспринималось как проблематичное и/или недостаточное. Все пациенты имели хотя бы один из признаков: активность заболевания не ниже умеренной; невозможность снижения дозы глюкокортикоидов до низкой; быстрое рентгенологическое прогрессирование; симптомы РА, вызывающие снижение качества жизни. В группу D2T вошли 35 пациентов с истинной неэффективностью или непереносимостью двух и более генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)/таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) разного механизма действия. В группу контроля (К) вошли пациенты с РА, уже имевшие опыт приема хотя бы одного класса ГИБП/тсБПВП ($n=291$).

Результаты. В среднем каждый 15-й (7%) пациент с РА соответствовал критериям EULAR для D2T. Медиана возраста пациентов в группе D2T составила 45 лет, что меньше, чем в К (М_е 54 [43; 62] лет; $p=0,046$). Длительность РА в обеих группах сопоставима. Выраженность суставной деструкции в D2T выше, чем в К (IV стадия у 40 и 23% соответственно). Позитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинсодержащему пептиду в D2T встречалась реже, чем в К (60 и 85,9%; 60 и 76,6% соответственно). Наличие системных проявлений РА характерно скорее для К, чем для D2T (28,6 и 63%, $p=0,0001$). В группе больных D2T количество ранее принимаемых БПВП выше, чем в К ($p=0,002$). В качестве первого БПВП в обеих группах чаще назначался метотрексат (в 62,9 и 65,7% соответственно). Инициация ГИБП/тсБПВП-терапии в D2T чаще производилась ингибиторами фактора некроза опухоли α (отношение шансов – ОШ 2,8; 95% доверительный интервал – ДИ 1,4–5,8; $p=0,003$) и блокатором Ко-стимуляции абатацептом (ОШ 4,6; 95% ДИ 1,7–12,2; $p=0,004$), а в К – ингибитором В-клеток ритуксимабом (ОШ 6,9; 95% ДИ 2,6–18,4; $p<0,0001$).

Заключение. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что в России, как и за рубежом, принцип лечения РА «до достижения цели» пока не получил широкого распространения, и отработка адекватной терапии занимает слишком много времени.

Ключевые слова: рефрактерный, труднолечимый ревматоидный артрит, «лечение до достижения цели»

Для цитирования: Галушко Е.А., Гордеев А.В., Матянова Е.В., Олюнин Ю.А., Насонов Е.Л. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. Терапевтический архив. 2022;94(5):661–666. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201489

ORIGINAL ARTICLE

Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results

Elena A. Galushko^{✉1}, Andrey V. Gordeev¹, Elena V. Matyanova¹, Yuri A. Olyunin¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

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

Abstract

Aim. To compare the features of the course of the disease and the therapy in rheumatoid arthritis (RA) patients who meet the criteria of difficult-to-treat RA (D2T).

Materials and methods. The study included 505 RA patients (ACR/EULAR 2010). Rheumatologist experts discussed all patients, since the treatment of RA were perceived as problematic and/or insufficient. All patients had at least one of the following signs: the activity of the disease is no lower than moderate; the inability to reduce the dose of glucocorticoids to low; rapid radiological progression; RA symptoms causing a decrease in quality of life. The D2T group included 35 patients with true inefficiency or intolerance of two or more of bDMARDs/tsDMARDs of different mechanism of action. The control group (K) included patients with RA who already had experience of taking at least one class of bDMARDs/tsDMARDs ($n=291$).

Results. On average, every 15 patients (7%) with RA met the EULAR criteria for D2T. The median age of patients in the D2T group was 45 years, which is less than in K (M_е 54 [43; 62] years; $p=0,046$). The duration of RA in both groups was comparable. The severity of articular destruction in D2T was higher than in K (stage IV in 40% and 23%, respectively). Positivity for the RF and ACPA in D2T was less common than in K (60% and 85.9%; 60% and 76.6%, respectively). The presence of systemic manifestations of RA was more typical for K than for D2T (28.6% and 63%, $p=0,0001$). In the group of D2T patients, the number of previously taken DMARDs was higher than in K ($p=0,002$). Methotrexate was more often prescribed as the first DMARDs in both groups (in 62.9 and 65.7%, respectively). Initiation of bDMARDs/tsDMARDs therapy in D2T was more often performed by TNF- α inhibitors (OR 2.8; $p=0,003$) and co-stimulation blocker – abatacept (OR 4.6; $p=0,004$), and in control – by B-cell inhibitor rituximab (OR 6.9; $p<0,0001$).

Conclusion. The results of this study suggest that in Russia, as well as abroad, the principle of RA treatment “treat to target” has not yet become widespread, and the development of adequate therapy takes too much time.

Keywords: rheumatoid arthritis, difficult-to-treat, bDMARDs, tsDMARDs

For citation: Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, Olyunin YuA, Nasonov EL. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):661–666. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201489

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Галушко Елена Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(903)154-62-36; e-mail: egalushko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2776-4276

Гордеев Андрей Викторович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-9820-8851

✉ Elena A. Galushko. E-mail: egalushko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2776-4276

Andrey V. Gordeev. ORCID: 0000-0001-9820-8851

Введение

За последние десятилетия возможности терапии ревматоидного артрита (РА) в значительной степени расширились, а стратегии лечения улучшились. Многие пациенты в Российской Федерации достигают ремиссии и/или низкой активности заболевания, следуя действующим рекомендациям Ассоциации ревматологов России, Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) и/или Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению РА [1, 2]. Однако даже при соблюдении текущих рекомендаций существует группа пациентов, у которых не удается достичь ремиссии или низкой активности заболевания, несмотря на использование современных, в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и/или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП). В последние годы сформулированы концепции о существовании так называемых «труднолечимого» и «рефрактерного» РА, которые, согласно предварительному определению, рассматриваются как субтипы заболеваний, при которых даже строгое следование стратегии Treat To Target (T2T) не приводит к значимому снижению клинико-лабораторной активности РА [3, 4]. В целом развитие явлений «рефрактерности» более характерно для развернутого, нежели для раннего РА [4]. Более широкий круг пациентов, не поддающихся лечению, классифицируется как «труднолечимый РА», или Difficult To Treat RA (D2T) [5–7]. Именно к этой категории пациентов привлечено пристальное внимание ученых и клиницистов в настоящее время. В процессе разработки рекомендаций для этой популяции пациентов стало ясно, что доказательств недостаточно и необходимы дальнейшие исследования [8–10]. Это связано со сложностью идентификации пациентов D2T из-за многомерности определения и предполагаемых колебаний состояния заболевания с течением времени [6, 10, 11]. Более того, порой практически невозможно отделить истинно рефрактерное течение РА от D2T. Выявление таких пациентов в реальной клинической практике, по данным ретроспективного анализа, расширяет возможности этих исследований для понимания самой проблемы и выбора дальнейшей тактики лечения.

Цель исследования – описать клинико-лабораторные особенности течения собственно РА и его фармакологического анамнеза у пациентов, соответствующих международным критериям EULAR для D2T, в практике крупного российского ревматологического стационара.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации 505 пациентов с достоверным РА (EULAR, 2010 г.), находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» в течение 2021 г. и которым одобрено введение ГИБП/тсБПВП. Все пациенты доложены и обсуждены экспертами-ревматологами на врачебной комиссии, где принималось решение по выбору/смене ГИБП/

тсБПВП, поскольку лечение РА воспринималось лечащим врачом и/или пациентом как проблематичное и/или недостаточное. Больные, направляемые на данную комиссию, также имели по крайней мере один из следующих признаков: активность заболевания не ниже умеренной; признаки и/или симптомы, указывающие на активное заболевание; невозможность постепенного снижения дозы глюкокортикоидов (ГК); быстрое рентгенологическое прогрессирование; симптомы РА, вызывающие снижение качества жизни.

Из 505 пациентов 2 и более ГИБП/тсБПВП разного механизма действия получали 49 пациентов. В группу D2T вошли 35 пациентов с истинной неэффективностью или непереносимостью двух и более ГИБП/тсБПВП разного механизма действия в анамнезе, что составило 7% от всех, кому одобрено введение ГИБП/тсБПВП. Второй и третий критерии D2T EULAR у данных больных также применимы, поскольку являлись непосредственной причиной их госпитализации.

В качестве группы контроля (К) выбраны пациенты с РА, уже имевшие опыт приема хотя бы одного класса ГИБП/тсБПВП до наблюдаемой госпитализации ($n=291$) и нуждающиеся в замене или возобновлении ГИБП/тсБПВП, задержанного по административным причинам.

Статистическая обработка результатов производилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Общая клиническая характеристика исследуемых групп представлена в **табл. 1**. Медиана возраста пациентов в группе D2T составила 45 лет, что меньше, чем в К (Ме 54 [43; 62] года; $p=0,046$). При этом длительность РА у них несколько больше ($p>0,05$). Такие различия выявлены из-за того, что в группе D2T в 2,5 раза чаще встречались пациенты с ювенильным началом РА.

Выраженность суставной деструкции в группе D2T выше, чем в К, что согласуется с наличием прямой корреляции рентгенологической стадии с длительностью РА ($R_s 0,6$; $p<0,0001$) и отрицательной с возрастом дебюта РА ($R_s -0,2$; $p<0,0001$). Группа D2T, как и К, представлена преимущественно пациентами женского пола.

Позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) в D2T встречалась реже, чем в К. Наличие системных проявлений РА больше характерно для К, чем для D2T ($p=0,0001$). Однако при рассмотрении отдельных видов внесуставных проявлений статистической значимости не получено за счет малого количества наблюдений.

Сопутствующие заболевания в значительной степени могут влиять как на течение РА, так и на переносимость препаратов [12, 13]. Частота встречаемости наиболее значимой сопутствующей патологии: артериальной гипертензии, сахарного диабета, вторичного амилоидоза и других,

Матьянова Елена Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0003-2135-5524

Олюнин Юрий Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-8665-7980

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

Elena V. Matyanova. ORCID: 0000-0003-2135-5524

Yury A. Olyunin. ORCID: 0000-0002-8665-7980

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

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с РА
Table 1. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis

Показатели		D2T (n=35)	K (n=291)	p	
Возраст, M±SD, лет		46,3±15,1	51,6±14,8	0,046	
Пол, мужчины/женщины, абс. (%)		3 (8,6)/32 (91,4)	42 (14,4)/249 (85,6)	Нд	
Длительность РА, M±SD, лет		15,7±10,7	13,1±8,9	Нд	
Дебют РА до 18 лет, абс. (%)		10 (28,6)	31 (10,7)	ОШ 3,4, 95% ДИ 1,5–7,6; p=0,006	
I	0	9 (3,1)	Нд		
Рентгенологическая стадия РА, абс. (%)	II	10 (28,6)	123 (42,3)		Нд
	III	11 (31,4)	92 (31,6)		Нд
	IV	14 (40)	67 (23)	ОШ 2,2, 95% ДИ 1,1–4,6; p=0,03	
Позитивность по РФ, абс. (%)		21 (60)	250 (85,9)	ОШ 4,1, 95% ДИ 1,9–8,6; p=0,0005	
Позитивность по АЦЦП, абс. (%)		21 (60)	223 (76,6)	ОШ 2,2, 95% ДИ 1,1–4,5; p=0,03	
Всего		10 (28,6)	183 (62,9)	ОШ 4,2, 95% ДИ 2–9,2; p=0,0001	
Наличие системных проявлений РА, абс. (%)	Ревматические узлы	6 (17,1)	72 (24,7)	Нд	
	Синдром Шегрена	7 (20)	100 (34,4)	Нд	
	Интерстициальное поражение легких	2 (5,7)	26 (8,9)	Нд	

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: Нд – нет данных.

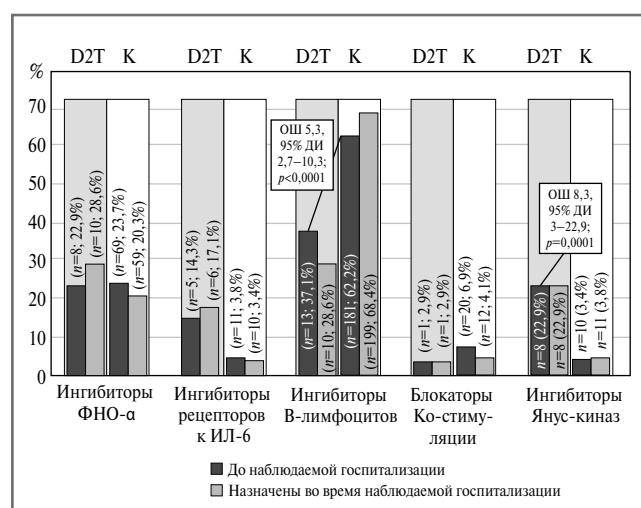


Рис. 1. Терапия ГИБП/тсБПВП до и во время наблюдаемой госпитализации.

Fig. 1. bDMARDs/tsDMARDs therapy before and during the observed hospitalization.

по данным выписок, у больных D2Т статистически значимо не выше, чем в К ($p>0,05$). Возможно, малочисленность данной группы в настоящее время не позволяет более корректно сравнивать этот показатель.

При сравнительной оценке активности РА на момент осмотра средний показатель индекса DAS28 в группе D2Т достоверно выше, чем в К ($5,3\pm 1,3$ и $4,9\pm 1,2$ соответственно). При рассмотрении отдельных показателей обращало внимание повышение лабораторной воспалительной активности в группе D2Т: уровни С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов у них достоверно выше ($p<0,001$), чем в К (14 [3,5; 43,3]; 5,2 [1,6; 17,9] и 28 [8; 90]; 16 [8; 32] соответственно). При этом по числу болезненных и припухших суставов, оценке больными своего состояния по Визуальной аналоговой шкале и продолжительности

утренней скованности статистически значимых различий между группами D2Т и К не выявлено ($p>0,05$).

Анализ предшествующей терапии РА показал, что в группе больных D2Т количество ранее принимаемых БПВП выше, чем в К ($p=0,002$). В качестве первого БПВП в обеих группах чаще назначался метотрексат (в 62,9 и 65,7% случаев соответственно). Его максимальная доза составила $18\pm 5,6$ и $20\pm 11,2$ мг/нед в D2Т и К соответственно ($p>0,05$).

На момент анализируемой госпитализации наиболее часто применяемым БПВП в обеих группах оставался метотрексат (34 и 48%). Однако в группе D2Т по сравнению с К немного чаще использовался гидроксихлорохин (17, 12%) и реже – лефлуномид (11,5, 28% соответственно), но без статистически значимой разницы ($p<0,05$). На терапии без синтетических БПВП находились 30,8 и 31,2% больных РА.

Системную ГК-терапию в D2Т ранее получали 29 (82,9%) больных, медиана длительности приема ГК у них составила 60 [26; 118] мес. На момент госпитализации в группе D2Т процент больных, принимавших пероральные ГК, достоверно выше (80,8%, $n=21$), чем в К (52,9%, $n=46$; отношение шансов – ОШ 3,7; 95% доверительный интервал – ДИ 1,3–10,8; $p=0,01$). Дозы ГК в обеих группах сопоставимы (Me 5 [5; 10] мг/сут).

В группе D2Т длительность ГИБП/тсБПВП-терапии и количество ранее принимаемых препаратов в анамнезе больше ($p<0,0001$), а возраст пациентов к моменту ее начала меньше, чем в К ($p=0,003$). При этом периоды от дебюта заболевания до инициации терапии ГИБП/тсБПВП в группах статистически значимо не различались (табл. 2).

Инициация ГИБП/тсБПВП-терапии в D2Т чаще производилась ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и блокатором Ко-стимуляции абатацептом, а в К – ингибитором В-клеток ритуксимабом.

На момент анализируемой госпитализации в группе больных D2Т достоверно чаще назначались препараты группы ингибиторов Янус-киназ, а в К – блокаторы В-клеток (рис. 1).

Поскольку основным классификационным отличием группы D2Т от остальных больных РА являются многократные смены терапии по любым причинам, включая ее

Таблица 2. Лекарственный анамнез ГИБП/тсБПВП**Table 2. Medical history of bDMARDs/tsDMARDs**

		D2T (<i>n</i> =35)	K (<i>n</i> =291)	<i>p</i>
Количество ГИБП/тсБПВП в анамнезе, включая назначенный при наблюдаемой госпитализации, <i>M</i> ± <i>SD</i>		4,1±1,4	1,7±1,5	<0,0001
Возраст больных к началу терапии ГИБП/тсБПВП, <i>M</i> ± <i>SD</i> , лет		39,5±16,6	47,8±15,4	0,003
Длительность терапии ГИБП/тсБПВП, <i>Me</i> [25; 75-й перцентиль], лет		7 [3; 9]	2 [1; 6]	<0,0001
Период от дебюта РА до начала терапии ГИБП/тсБПВП, <i>Me</i> [25; 75-й перцентиль], лет		7 [3; 9]	7 [3; 14]	Нд
Первые ГИБП/тсБПВП (по данным анамнеза), абс. (%)	Ингибиторы ФНО-α	20 (67,1)	93 (32)	ОШ 2,8, 95% ДИ 1,4–5,8; <i>p</i> =0,003
	Ингибиторы ИЛ-6	1 (2,9)	20 (6,9)	Нд
	Ингибиторы В-клеток	5 (14,3)	156 (53,6)	ОШ 6,9, 95% ДИ 2,6–18,4; <i>p</i> <0,0001 (F)
	Блокаторы Ко-стимуляции	7 (20)	15 (5,2)	ОШ 4,6, 95% ДИ 1,7–12,2; <i>p</i> =0,004 (F)
	Ингибиторы Янус-киназ	2 (6,7)	7 (2,4)	Нд

Примечание. ИЛ – интерлейкин.

Таблица 3. Причины отмены/смены первого ГИБП/тсБПВП**Table 3. Reasons for cancellation/change of the first bDMARDs/tsDMARDs**

	D2T (n=35)	K (n=291)	p
Недостаточный эффект, абс. (%)	23 (65,7)	67 (23)	ОШ 6,4, 95% ДИ 3–13,6; $p<0,001$
Вторичная неэффективность, абс. (%)	4 (11,4)	20 (6,9)	Нд
Нежелательные реакции, абс. (%)	9 (25,7)	25 (8,6)	ОШ 3,7, 95% ДИ 1,6–8,7; $p=0,005$
Административные причины, абс. (%)	6 (17,1)	208 (71,5)	ОШ 12,1, 95% ДИ 4,9–30,2; $p<0,0001$ (F)
Из них: ускользание эффекта после перерыва по админ. причинам*	4 из 35 (11,4%) 4 из 6 (66,7%*)	8 из 291 (2,7%) 8 из 208 (3,8%*)	*ОШ 50, 95% ДИ 8–314; $p<0,0001$ (F)
Другое, абс. (%)	1 (2,9)	6 (8,3)	Нд
Длительность приема 1 ГИБП, Ме [25; 75 перцентиль], мес	10 [5; 78]	12 [6; 32]	Нд

*Процент рассчитан от количества отмен ГИБП/тсБПВП по административным причинам.

неэффективность или непереносимость, нами проанализированы причины отмены или смены только первого назначенного препарата в анамнезе (из-за малочисленности выборки); **табл. 3**. Длительность его приема в группах сопоставима. При этом в D2T она отрицательно коррелировала с возрастом дебюта РА ($R_s -0,5$; $p=0,002$).

В D2T чаще, чем в K, первый ГИБП/тсБПВП отменяли в связи с недостаточным эффектом и появлением нежелательных реакций, а в группе K – по административным причинам.

Частота развития вторичной неэффективности первого ГИБП/тсБПВП в группах статистически сопоставима (см. **табл. 3**), а потеря эффекта препарата после вынужденного перерыва в его приеме по административным причинам в D2T наблюдалась достоверно чаще, чем в K.

Обсуждение

По данным эпидемиологических исследований, широкое внедрение современных стратегий лечения РА в клини-

ческую практику привело к более высокой частоте развития ремиссии заболевания по сравнению с предыдущими временными декадами [14, 15]. Тем не менее остается еще очень много нерешенных теоретических и клинических проблем. Это связано не в последнюю очередь с гетерогенностью патогенетических механизмов индукции, хронизации РА, что находит свое отражение в существовании широкого спектра клинко-лабораторных фенотипов и эндотипов заболевания, в том числе с формированием популяции труднолечимых пациентов.

В результате проведенного исследования нами установлено, что в реальной клинической практике в среднем каждый 15-й (7%) пациент, резистентный к проводимой терапии синтетическими БПВП и чье лечение воспринималось лечащим врачом и/или пациентом как проблематичное, соответствовал международным критериям EULAR для D2T [8].

В работах, где изучались причины формирования D2T РА, получены довольно неоднородные результаты.

Это несоответствие может быть обусловлено как различием методических подходов, так и особенностями системы оказания медицинской помощи в разных странах [3, 6, 9, 10].

Особенностью нашей группы D2T является наличие в ней значительной доли больных с началом РА в детском возрасте. Такая структура может быть связана с объединением в рамках одного ревматологического центра детского отделения и отделений для взрослых. Преемственность в их работе обеспечивает концентрацию таких пациентов в данном учреждении. Судя по результатам настоящей работы, увеличение длительности болезни является одним из основных факторов, способствующих развитию D2T РА. Поэтому у повзрослевших больных ювенильным идиопатическим артритом вероятность возникновения этой формы болезни может быть выше, чем у заболевших в более старшем возрасте.

Известно, что среди «иммунологических предикторов» резистентности к терапии или потери ремиссии после снижения дозы или отмены ГИБП лучше всего охарактеризована роль аутоантител – АЦЦП и РФ [3, 11]. Установлено, что АЦЦП и РФ не только являются биомаркерами РА, но и могут иметь патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов боли, воспаления и деструкции костной ткани [16, 17]. По данным нашего исследования подтвердить влияние АЦЦП и РФ на развитие D2T не представилось возможным, поскольку среди наших пациентов с D2T достоверно чаще встречался серонегативный субтип РА и D2T с более выраженной суставной деструкцией. Это не в последнюю очередь связано с преобладанием пациентов с ювенильным началом РА, но, с другой стороны, полученные результаты могут быть первым доказательством того, что в основе формирования «труднолечимого РА» лежат не только хорошо изученные иммунологические предикторы, но и другие факторы, которые требуют дальнейшего изучения: функция синовиальной мембраны, интерстициальное поражение легких и др.

Анализ данных фармакологического анамнеза не выявил значимых различий в структуре инициации базисной терапии синтетическими БПВП и в причинах смены препарата между группами D2T и К. Однако инициация биологической терапии в группе больных D2T несколько чаще производилась ингибиторами ФНО-α и абатацептом, а в группе К – ритуксимабом. Полученные результаты подтвердили известную связь между гиперпродукцией аутоантител и эффективностью анти-В-клеточной терапии ритуксимабом [17] среди пациентов, у которых в течении РА доминировал аутоиммунный механизм развития и закрепления болезни.

С другой стороны, по данным Р. Conigliaro и соавт. [18], мужской пол и ранний возраст начала терапии ингибиторами ФНО-α также являются положительными предикторами достижения цели лечения РА (низкой активности или ремиссии). Поскольку D2T РА подразумевает длительное отсутствие «достижения цели», данный тезис условно предполагает больший процент пациентов мужского пола и более позднее начало терапии ингибиторами ФНО-α в группе D2T.

В нашей выборке гендерных различий между D2T и К не получено, а возраст больных к началу терапии ГИБП/тсБПВП (в том числе ингибиторами ФНО-α) меньше. Однако последнее, скорее всего, обусловлено достоверно более частым ювенильным началом РА и выявленной только для группы D2T зависимостью: чем раньше дебютировал РА, тем дольше применяли первый ГИБП. Но длительность РА от дебюта до инициации ГИБП/тсБПВП в исследуемых группах сопоставима. И это представляется неслучайным, поскольку, по данным рандомизированных клинических исследований, эффективность ГИБП (эффект по ACR70) у пациентов с РА, резистентных к ингибиторам ФНО-α, редко превышает 10% [3, 11, 19], у 20–30% пациентов отмечен недостаточный эффект «первого» ГИБП и у 20% – снижение эффекта «второго» ГИБП в течение 2 лет терапии [3]. В нашей выборке больных D2T отмечено более частое назначение ингибиторов Янус-киназы при анализируемой госпитализации. Значение ингибиторов Янус-киназы в качестве первого и/или третьего компонента терапии при неэффективности тсБПВП и ГИБП также требует дальнейшего изучения [20].

Заключение

Таким образом, предварительные результаты нашего исследования по изучению когорты «труднолечимых» пациентов в реальной клинической практике показали, что, лечение РА по-прежнему остается сложной, во многом нерешенной проблемой современной ревматологии. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение этой особой категории больных РА, вызывающих наибольшие затруднения при последовательном подборе терапии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания номер 1021051503137-7. Фундаментальная тема FURS-2022-008.

Funding source. The study was according to the state task number 1021051503137-7. Fundamental theme FURS-2022-008.

Список сокращений

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду
ДИ – доверительный интервал
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГК – глюкокортикоиды
ОШ – отношение шансов
РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор
тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
D2T (Difficult to Treat RA) – труднолечимый ревматоидный артрит
T2T (Treat to Target) – лечение до достижения цели

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):557-71 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. A pilot study. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-71 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-557-71
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216655
3. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-71 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-263-271
4. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):966-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212862
5. De Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, van Laar JM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(7):1135-44. DOI:10.1093/rheumatology/kex349
6. Гордеев А.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? *Современная ревматология*. 2021;15(5):7-11 [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):7-11 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
7. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PWJ, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):31-5. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217344
8. Roodenrijs NMT, de Hair MJH, van der Goes M, et al. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1705-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-213687
9. Roodenrijs NMT, Kedves M, Hamar A, et al. Diagnostic issues in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the 2020 EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001511. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001511
10. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):17-33. DOI:10.1038/s41584-020-00541-7
11. 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
12. 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
13. 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
14. Ajejanova S, van Steenbergen HW, van Nies JA, et al. Disease modifying anti rheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):867-73. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-207080
15. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther*. 2015;17:181. DOI:10.1186/s13075-015-0707
16. Авдеева А.С., Кусевич Д.А. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):295-303 [Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):295-303 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-295-303
17. Martin-Mola E, Balsa A, Garcia-Vicuna R, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review. *Rheumatol Int*. 2016;36(8):1043-63. DOI:10.1007/s00296-016-3506-3
18. Conigliaro P, Triggianese P, Chimenti MS, et al. Factors predicting 2 years of remission and low disease activity in rheumatoid arthritis patients treated with TNF inhibitors. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(8):467-72.
19. Демидова Н.В., Галушко Е.А., Глухова С.И., и др. Отмена адалимумаба при достижении стойкой ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):316-20 [Demidova NV, Galushko EA, Glukhova SI, et al. Adalimumab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis after achieving sustained remission. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):316-20 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-316-320
20. 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02.2022

Опыт применения левилимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе

А.И. Хрипун¹, А.В. Старшинин¹, Ю.О. Антипова¹, М.А. Лысенко^{2,3}, Ю.В. Урожаева⁴, О.Ф. Гавриленко⁵, Н.А. Русанцова⁵, А.А. Тяжелников^{1,6}, Е.Ю. Тихановская⁷, Н.В. Околот⁸, М.В. Соколова⁹, Д.С. Фомина^{2,10}, Е.Н. Симонова², Т.С. Круглова², А.А. Чернов^{2,11}, А.И. Загребнева^{2,3}

¹Департамент здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

⁴Главное контрольное управление г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ГКУЗ «Центр медицинской инспекции» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №121» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Городская поликлиника №36» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸ГБУЗ «Городская поликлиника №166» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁹ГБУЗ «Городская поликлиника №191» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁰ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

¹¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние препаратов левилимаба или барицитиниба в комбинации со стандартной терапией (СТ) на частоту развития тяжелой вирусной пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Многоцентровое открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности левилимаба в сочетании с СТ (1-я группа, $n=100$), барицитиниба в сочетании с СТ (2-я группа, $n=139$) или в сравнении с СТ (3-я группа, $n=200$) на амбулаторном этапе у пациентов с верифицированной пневмонией КТ-1.

Результаты. По результатам лабораторных исследований у пациентов, получавших левилимаб в сочетании с СТ, была достигнута наилучшая динамика уровня С-реактивного белка (СРБ) с достоверно наибольшего уровня (мг/л) к наименьшему по сравнению с другими группами. У пациентов, которые получали только СТ, в отличие от остальных групп динамика показателя СРБ к 5-му дню терапии не наблюдалась. Среди госпитализированных пациентов, изначально получавших левилимаб в дополнение к СТ, частота перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (2 пациента, 9,52%) и длительность пребывания в нем (4 дня) были существенно ниже по сравнению со значениями показателей как у пациентов в группе барицитиниба в сочетании с СТ (7 пациентов, 15,56%; 5 дней [межквартильный размах 3–6,5]), так и у пациентов, получавших только СТ (7 пациентов, 15,56%; 5 дней [межквартильный размах 3–6,5]). У госпитализированных пациентов также отметили отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в частоте развития инфекционных осложнений и тромбоэмболических событий, что подтверждает безопасность включения левилимаба или барицитиниба в схемы патогенетической терапии COVID-19.

Заключение. При добавлении препаратов левилимаб или барицитиниба в схему терапии коронавирусной инфекции на амбулаторном этапе продемонстрирован упреждающий противовоспалительный эффект и снижение вероятности прогрессии поражения легочной ткани.

Ключевые слова: левилимаб, барицитиниб, цитокиновый шторм, вирусная пневмония, COVID-19, амбулаторный этап

Для цитирования: Хрипун А.И., Старшинин А.В., Антипова Ю.О., Лысенко М.А., Урожаева Ю.В., Гавриленко О.Ф., Русанцова Н.А., Тяжелников А.А., Тихановская Е.Ю., Околот Н.В., Соколова М.В., Фомина Д.С., Симонова Е.Н., Круглова Т.С., Чернов А.А., Загребнева А.И. Опыт применения левилимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе. Терапевтический архив. 2022;94(5):668–674. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201676

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Загребнева Алена Игоревна** – канд. мед. наук, зав. консультативно-диагностическим отделением №2 ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(499)196-19-54, e-mail: alrheumo@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3235-14256

Хрипун Алексей Иванович – д-р мед. наук, проф., министр правительства Москвы, рук. ДЗМ. ORCID: 0000-0002-2929-1142

Старшинин Андрей Викторович – канд. мед. наук, зам. рук. ДЗМ. ORCID: 0000-0003-3565-2124

Антипова Юлия Олеговна – зам. рук. ДЗМ

Лысенко Марьяна Анатольевна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГКБ №52, проф. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6010-7975

Урожаева Юлия Валерьевна – зам. нач. Главного контрольного управления г. Москвы. ORCID: 0000-0002-0378-0642

Гавриленко Ольга Федоровна – зам. дир. по контролю за текущей деятельностью и работе с обращениями граждан ГКУЗ ЦМИ. ORCID: 0000-0003-1765-9373

Русанцова Наталья Анатольевна – зав. организационно-методическим отд. обеспечения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности ГКУЗ ЦМИ. ORCID: 0000-0002-4947-0308

✉ **Alena I. Zagrebneva.** E-mail: alrheumo@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3235-1425

Alexey I. Khripun. ORCID: 0000-0002-2929-1142

Andrey V. Starshinin. ORCID: 0000-0003-3565-2124

Yulia O. Antipova

Mariana A. Lysenko. ORCID: 0000-0001-6010-7975

Yulia V. Urozhayeva. ORCID: 0000-0002-0378-0642

Olga F. Gavrilenko. ORCID: 0000-0003-1765-9373

Natalya A. Rusantsova. ORCID: 0000-0002-4947-0308

Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment

Alexey I. Khripun¹, Andrey V. Starshinin¹, Yulia O. Antipova¹, Mariana A. Lysenko^{2,3}, Yulia V. Urozhaeva⁴, Olga F. Gavrilenko⁵, Natalya A. Rusanova⁵, Andrei A. Tyazhelnikov^{1,6}, Elena Yu. Tikhonovskaya⁷, Natalia V. Okolot⁸, Maria V. Sokolova⁹, Daria S. Fomina^{2,10}, Elena N. Simonova², Tatiana S. Kruglova², Anton A. Chernov^{2,11}, Alena I. Zagrebneva^{2,3}

¹Department of Health, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

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

⁴Main Control Department, Moscow, Russia;

⁵Medical Inspection Center, Moscow, Russia;

⁶Consultative and Diagnostic Polyclinic №121, Moscow, Russia;

⁷City Polyclinic №36, Moscow, Russia;

⁸City Polyclinic №166, Moscow, Russia;

⁹City Polyclinic №191, Moscow, Russia;

¹⁰Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

¹¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of levilimab or baricitinib in combination with standard therapy (ST) on the incidence of severe viral pneumonia associated with a new coronavirus infection COVID-19.

Materials and methods. A multicenter, open-label observational study of the efficacy and safety of levilimab in combination with ST (group 1, $n=100$), baricitinib in combination with ST (group 2, $n=139$), or in comparison with ST (group 3, $n=200$) in outpatients with verified CT-1 pneumonia.

Results. According to the results of laboratory tests, patients treated with levilimab in combination with ST had the best dynamics of changes in CRP from reliably the highest level (mg/L) to the lowest in comparison with other groups. In the group of patients with ST, in contrast to the other groups, no dynamics of CRP was observed by day 5 of therapy. In group of hospitalized patients initially receiving levilimab in addition to ST, the rate of transfer to the intensive care unit (2 patients, 9.52%) and length of stay (4 days) was significantly lower compared to the values in patients in both the baricitinib group in combination with ST (7 patients, 15.56%; 5 days [interquartile range 3–6.5]) and in patients receiving ST alone (7 patients, 15.56%; 5 days [interquartile range 3–6.5]). Also in hospitalized patients we observed no statistically significant intergroup differences in the incidence of infectious complications and thromboembolic events, which confirms the safety of including levilimab or baricitinib in COVID-19 pathogenetic therapy regimens. Observational results support the hypothesis that the initial inclusion of levilimab or baricitinib in addition to ST is accompanied by a reduced risk of viral pneumonia progression.

Conclusion. The addition of levilimab or baricitinib to the therapy regimen for coronavirus infection during the outpatient phase has demonstrated a preemptive anti-inflammatory effect and reduced the probability of lung tissue damage progression.

Keywords: levilimab, baricitinib, cytokine storm, viral pneumonia, COVID-19, outpatient

For citation: Khripun AI, Starshinin AV, Antipova YuO, Lysenko MA, Urozhaeva YuV, Gavrilenko OF, Rusanova NA, Tyazhelnikov AA, Tikhonovskaya EYu, Okolot NV, Sokolova MV, Fomina DS, Simonova EN, Kruglova TS, Chernov AA, Zagrebneva AI. Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):668–674. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201676

Введение

Актуальные схемы патогенетической терапии коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных с легким/среднетяжелым течением COVID-19 и имеющих факторы риска тяжелого течения, при наличии патологических изменений в легких, которые соответствуют легкой или среднетяжелой степени по результатам компьютерной томографии (КТ), включают назначение ингибиторов янус-киназ (барицитиниба или тофацитиниба) или блокатора рецептора интерлейкина (ИЛ)-6 (левилимаба)

в сочетании со стандартной этиотропной терапией (СТ), подразумевающей назначение фавипиравира, оральных антикоагулянтов, а также жаропонижающих [1]. Главной особенностью тяжелого течения COVID-19 является гиперактивация иммунной системы, что приводит к синдрому цитокинового шторма, сопровождаемого острым респираторным дистрессом и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием [2].

Ингибиторы янус-киназ, блокаторы рецепторов ИЛ-6, а также ингибиторы ИЛ-17 относятся к таргетным препаратам,

Тяжельников Андрей Александрович – канд. мед. наук, глав. внештат. специалист по первичной медико-санитарной помощи взрослому населению ДЗМ, глав. врач ГБУЗ КДП №121. ORCID: 0000-0002-2191-0623

Тихоновская Елена Юрьевна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГП №36. ORCID: 0000-0002-1295-5096

Околот Наталья Владимировна – глав. врач ГБУЗ ГП №166. ORCID: 0000-0001-5159-3959

Сokolova Мария Валерьяновна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГП №191. ORCID: 0000-0001-9495-0071

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. доц., науч. врач аллерголог-иммунолог, рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5083-6637

Andrei A. Tyazhelnikov. ORCID: 0000-0002-2191-0623

Elena Yu. Tikhonovskaya. ORCID: 0000-0002-1295-5096

Natalia V. Okolot. ORCID: 0000-0001-5159-3959

Maria V. Sokolova. ORCID: 0000-0001-9495-0071

Daria S. Fomina. ORCID: 0000-0002-5083-6637

используемым для модуляции патологической активности иммунной системы и снижения риска прогрессирования заболевания с развитием такого жизнеугрожающего осложнения, как цитотоксический шок [3]. Преимущества включения таких препаратов в схему медикаментозной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения продемонстрированы в ряде качественно спланированных клинических исследований.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании CORONA зафиксировали достижение клинического улучшения на 14-й день наблюдения у 63,1% пациентов с диагнозом коронавирусной пневмонии тяжелого течения без необходимости инвазивной вентиляции легких, получавших левилимаб однократно подкожно в дозе 324 мг в комбинации с СТ ($n=103$), по сравнению с 42,7% пациентов в группе СТ и плацебо ($p=0,0034$). Кроме того, у пациентов из группы левилимаба начиная с 13-го дня отметили более высокую частоту выписки из стационара, составившую 53,9% по сравнению с 39,1% в группе плацебо. При этом частота нежелательных явлений статистически значимо не различалась между группами ($p>0,05$) [4].

В исследовании COV-BARRIER лечение барицитинибом в сочетании с СТ (включая 79% пациентов, которые получали кортикостероиды, 19% пациентов, которые получали ремдесивир, и несколько пациентов, которые получали оба препарата) привело к существенному снижению показателя смертности от любых причин на 38% к 28-му дню заболевания. Снижение показателя смертности отмечалось во всех подгруппах пациентов, получавших барицитиниб, которые на исходном уровне имели различную степень тяжести заболевания. Наибольшая степень снижения отмечалась в группе пациентов, которые на исходном уровне находились на неинвазивной механической вентиляции, – 17,5% на фоне барицитиниба в сочетании с СТ по сравнению с 29,4% на фоне СТ ($p<0,01$) [5].

Возможности фармакотерапии амбулаторных пациентов с высоким риском развития осложнений на фоне легкого/среднетяжелого течения коронавирусной инфекции в значительной мере ограничены, что обуславливает необходимость изучения возможностей дополнения стандартной схемы лечения таргетными препаратами. Доступные результаты клинических исследований левилимаба и барицитиниба позволили предположить, что раннее назначение этих препаратов с целью умеренной иммуносупрессии в добавление к СТ на амбулаторном этапе может снизить риск тяжелой пневмонии у коморбидных пациентов на фоне новой коронавирусной инфекции [6–9]. Расширение терапевтических возможностей ведения данной категории пациентов приобретает дополнительную актуальность на фоне доминирования штамма омикрон, характеризующегося высокой контагиозностью и менее предсказуемым характером течения.

Чтобы изучить влияние препаратов левилимаба (Илсира®, АО «БИОКАД», Россия) или барицитиниба (Олумиант®, «Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария) в комбинации с СТ на динамику инфекционного процесса, вызванного

SARS-CoV-2, мы провели многоцентровое открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности данных препаратов на амбулаторном этапе у пациентов с диагностированным COVID-19 легкого течения.

Материалы и методы

Многоцентровое открытое обсервационное клиническое исследование проводили в соответствии с правилами надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации, этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964–2008 гг.), Директивой 2001/20/ЕС Европейского Парламента и Совета и требованиями законодательства Российской Федерации. Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом на базе исследовательского центра, расположенного в ГБУЗ ГКБ №52.

Критерии включения в исследование:

- положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2;
- вирусная пневмония, соответствующая паттерну КТ-1 на основании эмпирической визуальной шкалы согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России (версия 11 от 07.05.2021).

Критерии невключения:

- лактация, беременность;
- клинически значимая бактериальная или грибковая инфекция;
- наличие сопутствующих заболеваний: хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктатической болезни, онкологических и онкогематологических заболеваний;
- нарушения иммунного ответа (получавшие химиотерапию, пациенты с ВИЧ, перенесшие трансплантацию органов или трансплантацию стволовых клеток);
- участие в клинических исследованиях лекарственного препарата для лечения COVID-19 в течение 30 дней до или на момент подписания формы информированного согласия;
- патогенетическая терапия препаратом ритуксимаб;
- активный вирусный гепатит В или С.

Дизайн исследования. После подписания информированного согласия включенных в исследование пациентов с пневмонией по данным КТ, соответствующей паттерну КТ-1, с верификацией на основании эмпирической визуальной шкалы согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России (версия 11 от 07.05.2021) разделили на 3 группы.

Пациентам 1-й группы ($n=100$) назначали подкожно однократно левилимаб в дозе 162 мг в сочетании с СТ. Пациенты 2-й группы ($n=139$) получали барицитиниб в дозе 4 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней в сочетании с СТ. Пациенты 3-й группы ($n=200$) получали только СТ, которая включала фавипиравир, ривароксабан, левофлоксацин и парацетамол.

Симонова Елена Николаевна – врач-ревматолог консультативно-диагностического отд. №2 ГБУЗ ГКБ №52.
ORCID: 0000-0002-8372-6995

Круглова Татьяна Сергеевна – врач аллерголог-иммунолог, зав. отд-нием аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52.
ORCID: 0000-0002-4949-9178

Чернов Антон Александрович – врач-терапевт отд. клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ №52, мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Elena N. Simonova. ORCID: 0000-0002-8372-6995

Tatiana S. Kruglova. ORCID: 0000-0002-4949-9178

Anton A. Chernov. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов**Table 1. Patient demographics and clinical characteristics**

Препарат	Включенные пациенты, <i>n</i>	Возраст на момент включения, лет	Сопутствующие заболевания, %			Время после манифестации симптомов, дни
			ГБ	СД	ОЖ	
Левелимаб/группа 1	100	48,81±10,6 года, от 26 до 74 лет	15	3	13	5,9±1,41 дня
Барицитиниб/группа 2	139	50,06±9,02 года, от 30 до 70 лет	10,3	1,4	10,1	5,46±1,46 дня
СТ/группа 3	200	51,63±9,92 года, от 35 до 88 лет	28	4	16	5,2±1,31 дня

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, ОЖ – ожирение.

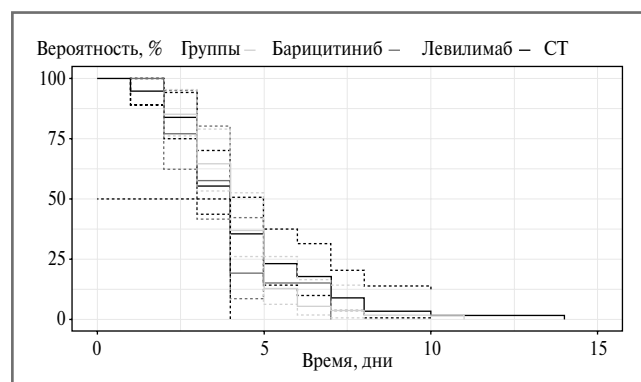


Рис. 1. Время от начала наблюдения до госпитализации: кривые выживаемости (метод Каплана–Мейера).

Fig. 1. Time from start of observation to hospitalization: survival curves (Kaplan–Meier method).

На момент включения в исследование пациенты во всех группах были сопоставимы по возрасту, количеству дней после манифестации симптомов заболевания, а также структуре коморбидности (табл. 1). Критериями назначения лекарственной терапии пациентам с COVID-19 являлись положительный результат ПЦР, поражение легких КТ-1, уровень сатурации (SpO_2) не менее 96%, уровень С-реактивного белка (СРБ) в диапазоне от 3 до 6Н, температура 37,5°C, сохранявшаяся более 3 дней, лейкопения в диапазоне 3,5–9×10⁹/мл, лимфопения более 1,5×10⁹/мл.

Продолжительность амбулаторного наблюдения составляла до 14 дней или до момента госпитализации в зависимости от того, что происходило раньше.

Оценку самочувствия пациентов производили удаленно с помощью телефонного звонка на 3, 5, 7 и 14-й день исследования. В эти временные точки также измеряли SpO_2 и температуру тела, регистрировали нежелательные явления. Для изучения динамики лабораторных показателей средний медицинский персонал проводил взятие биологических образцов согласно клиническому протоколу на 3, 5 и 7-й день. В перечень лабораторных исследований входили общий (лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты) и биохимический (активность аспартат- и аланинаминотрансферазы, креатинин, ферритин, мочевины) анализы крови, коагулограмма (тромбиновое время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, фибриноген), определение уровней специфических антител к SARS-CoV-2, а также уровня СРБ. В эти же дни при необходимости проводили повторное КТ-исследование.

Статистический анализ. При анализе результатов исследования рассчитывали среднее и стандартное отклонение (при нормальном распределении данных) либо медиану и межквартильный размах (IQR) при распределении данных, отличном от нормального. Для оценки статисти-

ческой значимости межгрупповых различий количественных показателей использовали методы непараметрической статистики: U-тест Манна–Уитни и односторонний тест Краскела–Уоллиса. Для сравнения качественных характеристик применяли критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ результатов исследования проводили в программно-статистической среде R с использованием программы rStudio 1.4.

Результаты

По завершении этапа скрининга в группу СТ (3-я группа) отобрали 200 пациентов (51,63±9,92 года, от 35 до 88 лет), в группу барицитиниба в дополнение к СТ (2-я группа) – 139 пациентов (50,06±9,02 года, от 30 до 70 лет), в группу левелимаба в дополнение к СТ (1-я группа) – 100 пациентов (48,81±10,6 года, от 26 до 74 лет). Продолжительность периода после появления первых симптомов между группами достоверно не отличалась, составляя 5,46±1,46, 5,2±1,31 и 5,9±1,41 дня для 1, 2 и 3-й групп соответственно.

У всех пациентов при первичном визите тяжесть заболевания соответствовала КТ-1. Переход с КТ-1 на КТ-2 впоследствии зарегистрировали лишь у 3 (1,5%) пациентов из группы СТ и у 1 (0,72%) из группы барицитиниба в дополнение к СТ; переход с КТ-1 на КТ-3 – у 1 (0,5%) пациента из группы СТ и у 1 (1%) из группы левелимаба в дополнение к СТ. Поскольку исходно у всех пациентов тяжесть заболевания соответствовала КТ-1, существенные межгрупповые различия в динамике SpO_2 отсутствовали, и этот показатель находился в нормальных границах в подавляющем большинстве случаев.

Частота госпитализации пациентов с COVID-19 была минимальной в группе левелимаба в дополнение к СТ – 26 (26%) пациентов, в то время как в группе барицитиниба в дополнение к СТ и в группе СТ этот показатель составил 54 (38,85%) и 56 (28%) соответственно. Достоверных различий между группами обнаружено не было. Статистически значимое влияние на риск госпитализации оказывали следующие факторы: температура ($p=0,04$), время с момента манифестации симптомов заболевания ($p=0,027$) и уровень лейкоцитов ($p=0,043$).

Медиана времени от начала наблюдения до госпитализации у пациентов из группы СТ или СТ в сочетании с барицитинибом или левелимабом не отличалась, составляя 4 суток в каждой группе. Кривые зависимости вероятности госпитализации от времени (кривые «выживаемости»), построенные методом Каплана–Мейера, отражены на рис. 1.

Статистически значимые межгрупповые различия динамики температуры тела отсутствовали ($p > 0,05$). У всех пациентов к 7-му дню терапии температура тела снижалась до 37,5°C или ниже.

По результатам лабораторных исследований у пациентов, получавших левелимаб в сочетании с СТ, была достигнута наилучшая динамика изменения СРБ с достоверно наибольшего уровня (мг/л) к наименьшему по сравнению

Таблица 2. Результаты мониторинга клинико-лабораторных показателей

Table 2. Results of monitoring clinical and laboratory parameters

Показатель	День	Левелимаб	Барицитиниб	СТ
Гемоглобин, г/л	3	143,99±17,7	143,15±16,26	137,60±13,91
	5	142,19±17,41	143,21±14,44	137,39±13,77
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3	5,19±2,42	5,51±1,79	5,54±1,91
	5	5,8±2,02	5,84±1,82	6,18±2,21
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	3	240,29±85,26*	226,2±91,73*	201,31±63,99*
	5	278,27±89,8*	267,12±102,25*	229,21±78,37*
Мочевина, ммоль/л	5	5,31±1,63	5,13±2,07	4,85±1,55
Креатинин, мкмоль/л	5	77,03±17,42	82,69±28,8	74,09±20,1
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	3	31,76±17,35	39,99±56,24	33,91±22,86
	5	31,71±19,59	36,86±30,63	31,54±24,12
Аланинаминотрансфераза, ед/л	3	35,02±23,3	32,29±32,67	32,5±29,86
	5	37,69±26,41	32,99±25,4	30,75±26,55
Тромбиновое время, сек†	5	18,3 [17,1–19,2]*	17,6 [16,95–18,9]*	13,8 [13–15,05]*
АЧТВ, сек	3	30,04±5,49	31,95±5,86	38,14±9,43
	5	29,21±5,08*	31,67±8,66*	37,42±4,98*
Фибриноген, г/л	5	3,82±1,04*	4,04±1,29*	9,61±56,9
IgG к SARS-CoV-2†, г/л	3	37,45 [9,27–152,75]	16,53 [1,68–71,01]**	26,25 [3,48–107,8]
	5	69,1 [27–155,19]	31,81 [14,22–102,38]	67,19 [13,45–147,78]
IgM к SARS-CoV-2†, г/л	3	1,88 [0,6–4,51]	0,83 [0,34–2,37]***	1,86 [0,61–6,19]
	5	3,91 [1,23–7,28]	1,95 [0,55–6,45]	3,44 [1,12–9,38]

Примечание. Данные представлены в виде арифметического среднего ± стандартное отклонение; †данные представлены в виде медианы и IQR; * $p<0,001$, ** $p=0,03$, *** $p=0,006$.

с другими группами (рис. 2). В группе пациентов с СТ в отличие от 1 и 2-й групп динамика СРБ к 5-му дню терапии не наблюдалась. Положительная динамика нарастания уровня лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) была достигнута во всех 3 группах, при этом наименьший уровень лимфоцитов исходно был у пациентов в группе левелимаб + СТ, а наибольший – к 5-му дню терапии в группе барицитиниб + СТ (см. рис. 2).

У пациентов в группе СТ к 5-му дню терапии произошел наименьший прирост тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в сравнении с остальными группами, а также было наименьшее тромбиновое время (сек) и наибольшее АЧТВ (сек). Наибольший уровень фибриногена (г/л) к 5-му дню терапии также наблюдался у пациентов, получавших СТ, в сравнении с группами таргетной терапии (табл. 2). Уровень иммуноглобулина (Ig)G и IgM к SARS-CoV-2 к 3-му дню терапии был достоверно ниже в группе пациентов, получавших барицитиниб в сочетании с СТ, при сохраняющейся тенденции к 5-му дню терапии достоверной разницы в уровнях Ig к SARS-CoV-2 между группами не наблюдалось (см. табл. 2). Данное наблюдение может рассматриваться как подтверждение наличия у ингибиторов янус-киназ прямого противовирусного эффекта, описанного в литературных источниках, с естественным приростом уровня Ig к 5-му дню терапии [10].

По результатам мониторинга самочувствия пациентов установили, что в группе СТ на 3, 5, 7 и 14-й день наблюдения свое состояние как среднетяжелое оценивали 24 (12%), 10 (5%), 3 (1,5%) и 0 (0%) пациентов соответственно, в группе левелимаба в дополнение к СТ – 7 (7%), 2 (2%), 2 (2%) и 0 (0%) пациентов соответственно, в группе барицитиниба в дополнение к СТ – 14 (10,07%), 11 (7,91%), 0 (0%) и 0 (0%) пациентов соответственно. У других пациентов с доступ-

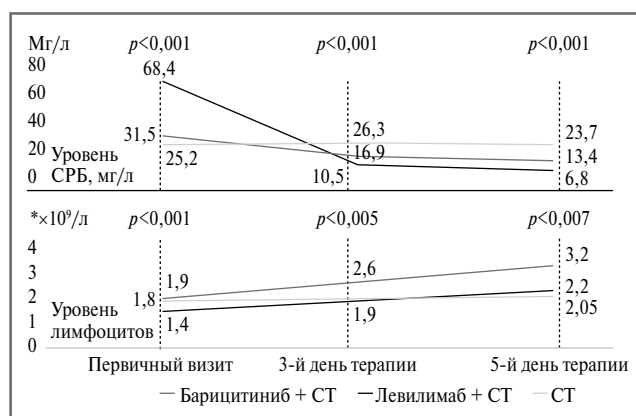


Рис. 2. Результаты мониторинга клинико-лабораторных показателей СРБ и лимфоцитов.

Примечание. Данные представлены в виде арифметического среднего.

Fig. 2. Results of monitoring clinical and laboratory parameters of C-reactive protein and lymphocytes.

ными данными, исключая госпитализированных, состояние было удовлетворительным.

При анализе эффективности и безопасности режимов назначаемой терапии отметили более низкую частоту летальных исходов у госпитализированных пациентов, получавших левелимаб (отсутствие летальных исходов) или барицитиниб в дополнение к СТ (2 случая, 4,17%), по сравнению с госпитализированными пациентами, которым ис-

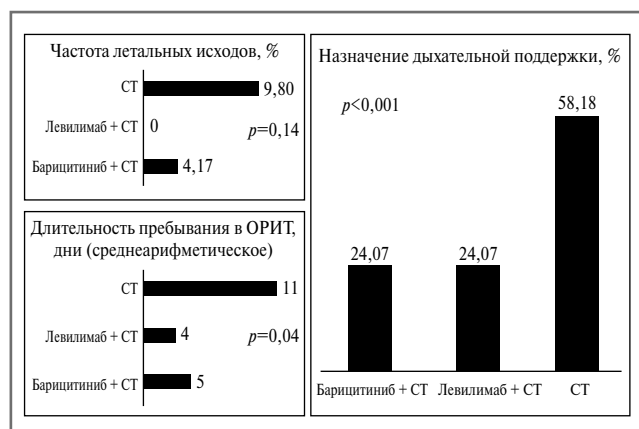


Рис. 3. Частота конечных точек эффективности терапии при госпитализации пациентов.

Примечание. Данные представлены в виде процента пациентов.

Fig. 3. The frequency of endpoints of the effectiveness of therapy during hospitalization of patients.

ходно назначали только СТ (5 случаев, 9,8%); разница не является достоверной (рис. 3).

Частота назначения кислородной поддержки была выше у госпитализированных пациентов, получавших только СТ (32 [58,18%]), по сравнению с группами левелимаба (13 [24,07%]) и барицитиниба (13 [24,07%]), рассчитывался процент от числа госпитализированных. Аналогичная тенденция отмечена в отношении частоты перевода пациентов на ИВЛ – в группе СТ в ней нуждались 5 (9,8%) пациентов, в то время как в группах левелимаба и барицитиниба – 0 (0%) и 2 (5,13%) пациента соответственно [рассчитывался от числа пациентов в группе госпитализированных, у кого проставлена информация о типе дыхательной поддержки: Бари ($n=39$); Леви ($n=20$); СТ ($n=51$)]. В группе госпитализированных пациентов, изначально получавших левелимаб в дополнение к СТ, частота перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии – ОРИТ (2 пациента, 9,52%) и длительность пребывания в нем (4 дня) была существенно ниже по сравнению со значениями показателей как у пациентов из группы барицитиниба в сочетании с СТ (7 пациентов, 15,56%; 5 дней [IQR 3–6,5]), так и у пациентов, получавших только СТ (7 пациентов, 15,56%; 5 дней [IQR 3–6,5]).

Положительное влияние левелимаба или барицитиниба на степень прогрессирования вирусной пневмонии наблюдали также при анализе данных КТ госпитализированных пациентов перед выпиской из стационара. Было продемонстрировано, что доля пациентов с поражением легких КТ-4 в группе СТ составляла 8 (15,69%), в то время как в группах левелимаба и барицитиниба – 0 (0%) и 2 (4,65%) соответственно, показатель рассчитывался от числа пациентов в группе госпитализированных, у кого имелась информация о КТ: Бари ($n=43$); Леви ($n=21$); СТ ($n=51$). Частота назначения биологической терапии у госпитализированных пациентов, исходно получавших левелимаб в комбинации с СТ (13 пациентов, 61,9%), была статистически значимо ниже, чем в других группах сравнения ($p<0,05$).

Результаты наблюдений подтверждают гипотезу, что исходное включение в схему лечения левелимаба или барицитиниба в дополнение к СТ сопровождается снижением риска прогрессирования вирусной пневмонии.

У госпитализированных пациентов также отметили отсутствие статистически значимых межгрупповых раз-

личий в частоте развития инфекционных осложнений и тромбоэмболических событий, что подтверждает безопасность включения левелимаба или барицитиниба в схемы патогенетической терапии COVID-19.

Обсуждение

Принципиальным отличием патогенеза осложненного течения COVID-19 является патологическая гиперактивация иммунной системы, которая в ряде случаев приводит к фатальным последствиям в виде синдрома цитокинового шторма, сопровождаемого острым респираторным дистрессом и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.

Назначение коморбидным пациентам с COVID-19 в составе терапии препаратов, подавляющих патологическую активацию иммунной системы, рассматривается как одна из важных стратегий снижения частоты прогрессирования заболевания и развития осложнений коронавирусной инфекции, в частности наиболее тяжелого из них – цитокинового шторма, одним из звеньев патогенеза которого является нарушение регуляции синтеза про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, 7, 8, 9, 10 и др.). Основой механизма иммуносупрессивного действия таргетных препаратов, назначаемых пациентам с новой коронавирусной инфекцией, является блокирование рецепторов провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ-6) либо ингибирование каскада передачи рецепторного сигнала за счет подавления активности ферментов янус-киназ.

Препарат левелимаб является единственным ингибитором рецептора ИЛ-6, имеющим на момент проведения исследования зарегистрированное показание для применения при COVID-19. Особенностью его молекулы является глубокая модификация Fc-фрагмента, которая нацелена на улучшение фармакокинетических параметров с удлинением периода полувыведения и снижение явлений цитотоксичности с улучшением переносимости терапии. Важно отметить, что ингибирование рецепторов ИЛ-6 при COVID-19 способствует прежде всего купированию гипервоспаления, а не иммуносупрессии как таковой. Это обуславливает отсутствие влияния левелимаба и других ингибиторов ИЛ-6 на эффективность противовирусного ответа и клиренс SARS-CoV-2 и, соответственно, не повышает риски более тяжелого или затяжного течения инфекционного процесса [11].

Результаты исследования эффективности и безопасности левелимаба или барицитиниба в комбинации с СТ показывают, что ожидаемая вероятность положительного исхода у пациентов из групп СТ, СТ в сочетании с левелимабом или СТ в сочетании с барицитинибом составляла $72,9 \pm 3,6\%$, $73,364 \pm 5,064\%$ или $62,58 \pm 4,395\%$ соответственно. Отношение шансов положительного исхода СТ в сочетании с барицитинибом или левелимабом при сравнении с СТ – 0,622 (95% доверительный интервал 0,327–1,185) и 1,024 (95% доверительный интервал 0,46–2,28) соответственно.

Дополнение стандартной схемы терапии левелимабом или барицитинибом не сопровождалось изменением медианы времени от начала наблюдения до госпитализации, которая составляла 4 сут во всех группах.

При этом в исследовании отметили более выраженную нормализацию показателей системы гемостаза (уровня тромбоцитов, тромбинового времени, АЧТВ) у пациентов, получавших левелимаб или барицитиниб в дополнение к СТ. Уровень СРБ и фибриногена в группах пациентов, получавших левелимаб в дополнение к СТ или барицитиниб в дополнение к СТ, был существенно ниже на 3 и 5-й день наблюдения по сравнению со значениями показателя у пациентов из

контрольной группы, получавших только СТ ($p < 0.001$), что объясняется механизмом действия данных препаратов, препятствующих гиперактивации иммунной системы и снижающих выраженность системного воспаления.

Заключение

Убедительные доказательства эффективности включения левилимаба или барицитиниба в схему терапии коронавирусной инфекции были получены при анализе данных госпитализированных пациентов, в ходе которого продемонстрированы статистически значимое снижение потребности в кислородной поддержке, снижение частоты перевода в ОРИТ и продолжительности пребывания в нем, а также необходимости назначения биологической терапии пациентам, получавшим левилимаб или барицитиниб в дополнение к СТ, по сравнению с результатами пациентов из контрольной группы, получавших только СТ. Таким образом, при добавлении препаратов левилимаб или барицитиниб в схему терапии коронавирусной инфекции на амбулаторном этапе продемонстрирован упреждающий противовоспалительный эффект и снижение вероятности прогрессии поражения легочной ткани.

Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в частоте развития инфекционных осложнений и тромбозомболических событий также подтверждает безопасность включения левилимаба или барицитиниба в схему терапии коронавирусной инфекции.

Оптимальный профиль безопасности левилимаба в комбинации с СТ, а также однократный режим дозирования

препарата позволяют рекомендовать проведение дальнейших исследований его терапевтического потенциала у отдельных подгрупп коморбидных пациентов с легким/средне-тяжелым течением коронавирусной инфекции.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ГБ – гипертоническая болезнь
ИЛ – интерлейкин
КТ – компьютерная томография
ОЖ – ожирение
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
СТ – стандартная терапия
Ig – иммуноглобулин
IQR – межквартильный размах
SpO₂ – периферическое насыщение кислородом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19/ Ссылка активна на 21.04.2022 [Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)". Available at: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19/ Accessed: 04.21.2022 (in Russian)].
2. Kronbichler A, Effenberger M, Eisenhut M, et al. Seven recommendations to rescue the patients and reduce the mortality from COVID-19 infection: An immunological point of view. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102570. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102570
3. Brown MJ, Alazawi W, Kanoni S. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1147. DOI:10.1056/NEJMc2108482
4. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res.* 2021;70(10-12):1233-46. DOI:10.1007/s00011-021-01507-5
5. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of bariцитиниб for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1407-18. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00331-3
6. Maslennikov R, Ivashkin V, Vasilieva E, et al. Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021;69:102039. DOI:10.1016/j.pupt.2021.102039
7. Melikhov O, Kruglova T, Lytkina K, et al. Use of Janus kinase inhibitors in COVID-19: a prospective observational series in 522 individuals. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(9):1245-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-220049
8. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, et al. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1554-73.e12. DOI:10.1053/j.gastro.2020.01.001
9. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):271-2. DOI:10.1038/s41577-020-0312-7
10. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, et al. Mechanism of bariцитиниб supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med.* 2020;12(8):e12697. DOI:10.15252/emmm.202012697
11. Zhou Z, Price CC. Overview on the use of IL-6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(12):1407-12. DOI:10.1080/13543784.2020.1840549

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность и безопасность регданвимаба у пациентов с легким/среднетяжелым течением COVID-19 и высоким риском прогрессирования заболевания: ретроспективное исследование в условиях стационара кратковременного пребывания

У.А. Маркина¹, Д.С. Фомина^{2,3}, М.С. Лебедекина^{1,2}, Т.С. Круглова¹, А.А. Чернов^{1,4}, А.И. Загребнева^{1,5}, З.Ю. Мутувина^{1,6}, А.В. Караулов², Е.И. Алексеева^{2,7}, М.А. Лысенко^{1,5}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

³Московский городской научно-практический центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁷ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Применение вируснейтрализующих моноклональных антител (МАТ) является эффективным методом этиотропной терапии SARS-CoV-2 у пациентов групп высокого риска тяжелого течения COVID-19. Регданвимаб – однокомпонентное МАТ иммуноглобулина G1, механизм действия которого направлен на связывание вируса SARS-CoV-2 в месте RBD домена спайкового белка S1. В Российской Федерации применение регданвимаба одобрено для экстренного назначения при COVID-19 для взрослых пациентов, не нуждающихся в респираторной терапии, подверженных высокому риску развития тяжелого течения заболевания.

Цель. Оценить эффективность и безопасность вируснейтрализующей терапии регданвимабом у пациентов с легким/среднетяжелым течением COVID-19 в условиях стационара кратковременного пребывания.

Материалы и методы. Вируснейтрализующая терапия COVID-19 регданвимабом проводилась в отделении кратковременного пребывания многопрофильной медицинской организации. Открытое ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование включало 92 взрослых пациента с COVID-19 легкого/среднетяжелого течения, принадлежавших к группе высокого риска развития тяжелого течения COVID-19. Критерии включения: возраст от 18 до 75 лет; верифицированный диагноз COVID-19 легкого/среднетяжелого течения (положительный тест методом полимеразной цепной реакции – ПЦР); одно и более хроническое заболевание; период от появления первых симптомов COVID-19 до 7-го дня включительно. Критерии исключения: необходимость в кислородной поддержке. Клиническая эффективность оценивалась по Шкале клинического прогрессирования пациента Всемирной организации здравоохранения, дополнялась лабораторными маркерами, мониторингом элиминации вируса методом ПЦР. Расчеты проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Для количественных показателей указывали медиану (1; 3-й квартили). Для бинарных признаков рассчитывали 95% доверительные интервалы по методу Уилсона. Анализ временных интервалов проводили по методу Каплана–Мейера. Уровень значимости определен при $p < 0,05$.

Результаты. Достоверное снижение выраженности клинических проявлений по Шкале клинического прогрессирования пациента больные отмечали в динамике к 4-му дню после введения реакции – ПЦР). Все 92 пациента когорты выписались из дневного стационара в среднем на 9-й день заболевания, на 5-й день после введения регданвимаба, при этом отрицательный ПЦР-тест у 82% пациентов получен уже на 4-й день после введения препарата. Во время исследования не зарегистрировано побочных реакций, связанных с назначением препарата регданвимаб.

Заключение. В реальной клинической практике подтверждены эффективность и безопасность применения МАТ регданвимаб у пациентов с повышенным риском развития тяжелого COVID-19, причем положительный клинический результат наблюдался в микст-когорте по возбудителю омикрон и дельта-штамма.

Ключевые слова: COVID-19, моноклональные антитела, вируснейтрализующие антитела, сопутствующие заболевания, регданвимаб, омикрон

Для цитирования: Маркина У.А., Фомина Д.С., Лебедекина М.С., Круглова Т.С., Чернов А.А., Загребнева А.И., Мутувина З.Ю., Караулов А.В., Алексеева Е.И., Лысенко М.А. Эффективность и безопасность регданвимаба у пациентов с легким/среднетяжелым течением COVID-19 и высоким риском прогрессирования заболевания: ретроспективное исследование в условиях стационара кратковременного пребывания. Терапевтический архив. 2022;94(5):675–682. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201690

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лебедекина Марина Сергеевна** – врач – аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52, клин. ординатор каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)196-45-65; e-mail: itchermd@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9545-4720

Маркина Ульяна Алексеевна – врач – аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-6646-4233

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), рук. МГНПЦАИ ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-5083-6637

Круглова Татьяна Сергеевна – врач – аллерголог-иммунолог, зав. отделением аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-4949-9178

✉ **Marina S. Lebedkina.** E-mail: itchermd@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9545-4720

Ulyana A. Markina. ORCID: 0000-0002-6646-4233

Daria S. Fomina. ORCID: 0000-0002-5083-6637

Tatiana S. Kruglova. ORCID: 0000-0002-4949-9178

Efficacy and safety of regdanvimab in patients with mild/moderate COVID-19 and high risk of progression of the disease: a retrospective study in a short-term stay unit

Ulyana A. Markina¹, Daria S. Fomina^{2,3}, Marina S. Lebedkina^{1,2}, Tatiana S. Kruglova¹, Anton A. Chernov^{1,4}, Alena I. Zagrebneva^{1,5}, Zinaida Yu. Mutovina^{1,6}, Alexander V. Karaulov², Ekaterina I. Alexeeva^{2,7}, Mariana A. Lysenko^{1,5}

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

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

³Moscow City Scientific and Practical Center of Allergology and Immunology of City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁶Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁷National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Abstract

Background. The use of virus-neutralizing monoclonal antibodies is an effective method of etiotropic therapy for SARS-CoV-2 in patients of high-risk groups of severe COVID-19. Regdanvimab is a single-component monoclonal antibodies immunoglobulin G1, whose mechanism of action is aimed at binding SARS-CoV-2 virus at the RBD site of the spike protein S1 domain. In the Russian Federation, regdanvimab is approved for emergency administration in COVID-19 for adult patients not requiring respiratory therapy who are at high risk of developing a severe course of the disease.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of therapy with regdanvimab in patients with mild/moderate COVID-19 in a short-term hospital unit.

Materials and methods. Virus-neutralizing therapy with regdanvimab was performed at the short-term hospital unit of the Moscow City Clinic. An open retrospective observational single-center study included 92 adult patients with mild/moderate coronavirus infection. All patients had comorbid chronic diseases and belonged to the high-risk group for the development of a severe COVID-19. Inclusion criteria: age 18 to 75 years; presence of a verified diagnosis of COVID-19 of mild/moderate COVID-19, polymerase chain reaction (PCR) confirmed; one or more chronic diseases; first 7 days from the onset of the first symptoms of COVID-19 (including day 7). Exclusion criteria: need for oxygen support. Clinical efficacy was assessed according to the World Health Organization Clinical Progression Scale and supplemented with laboratory markers at baseline and in dynamics, as well as with monitoring of virus elimination by PCR.

Statistics. Calculations were performed using the statistical computing environment R 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing, Austria). For quantitative indices the median (1; 3 quartiles) was indicated. For binomial signs we calculated 95% confidence intervals according to Wilson's method. Time interval analysis was performed according to the Kaplan–Meier method. The significance level was determined at $p < 0.05$.

Results. A significant decrease in the severity of clinical manifestations according to the World Health Organization Clinical Progression Scale was noted by patients by day 4 after regdanvimab administration. All 92 patients in the cohort were discharged from the hospital on average on day 5 after regdanvimab administration and on day 9 of the disease. On day 4 after drug administration 82% of patients was being PCR negative. No adverse events related to the administration of regdanvimab were reported during the study.

Conclusion. In real clinical practice, the efficacy and safety of regdanvimab in patients at high risk of severe COVID-19 was confirmed once again, with a positive clinical result observed in a mixed cohort by the causative agent omicron and delta strain.

Keywords: COVID-19, monoclonal antibodies, viral neutralizing antibodies, comorbidities, regdanvimab, omicron

For citation: Markina UA, Fomina DS, Lebedkina MS, Kruglova TS, Chernov AA, Zagrebneva AI, Mutovina ZYu, Karaulov AV, Alexeeva EI, Lysenko MA. Efficacy and safety of regdanvimab in patients with mild/moderate COVID-19 and high risk of progression of the disease: a retrospective study in a short-term stay unit. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(5):675–682. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201690

Введение

Использование вируснейтрализующих моноклональных антител (МАт) для лечения больных COVID-19 предотвращает прогрессирование заболевания, снижая вирусную нагрузку. Особенно это актуально для групп пациентов высокого риска с отягощенным коморбидным фоном и/или сниженным ответом на вакцинацию против COVID-19 [1]. В отечественных рекомендациях по ведению больных COVID-19 представлено несколько препаратов однокомпонентных и комбинированных МАт против SARS-CoV-2 [1].

Большой проблемой для любого противовирусного лечения на основе памяти предшествующих штаммов является риск селекции нечувствительных к лечению вариантов SARS-CoV-2 [2]. Недавнее появление варианта B.1.1.529 Omicron, который имеет большое количество мутаций (более 30 замен, делеций или вставок) в S-белке вируса, вызвало опасения, что этот вариант сможет избежать защиты, обеспечиваемой вакцинами и МАт [3]. Назначение МАт сопряжено с проблемой эффективного лечения из-за плохого перераспределения из большого круга кровообращения в целевые ткани. Введение МАт

Чернов Антон Александрович – врач-терапевт отд. клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ №52, мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Anton A. Chernov. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Загребнева Алена Игоревна – канд. мед. наук, зав. консультативно-диагностическим отд-нием №2 ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3235-1425

Alena I. Zagrebneva. ORCID: 0000-0002-3235-1425

Мутovina Зинаида Юрьевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог, зав. ревматологическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. общей терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0001-5809-6015

Zinaida Yu. Mutovina. ORCID: 0000-0001-5809-6015

против SARS-CoV-2 эффективно в первые дни от начала заболевания. Особенно это важно для пациентов групп риска по тяжелому течению COVID-19. Соответственно, применение препаратов МАТ для этих категорий требует внедрения новых стационарозамещающих технологий для ранней инициации противовирусного лечения с внутривенным способом доставки [4].

Результаты исследований по эффективности и безопасности регданвимаба, опубликованные в ноябре 2021 г. [5], стали основанием одобрения препарата для лечения больных COVID-19 для экстренного назначения в период пандемии в странах Европейского союза и Российской Федерации. В РФ препарат применяется для лечения взрослых пациентов с COVID-19, не получающих респираторной поддерживающей терапии, с высоким риском тяжелого течения инфекции [1]. Обновленные данные о препарате регданвимаб опубликованы в апреле 2022 г. [6].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность вируснейтрализующей терапии регданвимабом пациентов с легким/среднетяжелым COVID-19 с высоким риском прогрессирования заболевания в условиях стационара кратковременного пребывания (СКП).

Материалы и методы

Осенью 2021 г. Департаментом здравоохранения Москвы при поддержке мэрии Москвы на базе двух многопрофильных стационаров и трех амбулаторных КТ-центров внедрен пилотный проект, который определил критерии отбора и сроки проведения терапии вируснейтрализующими антителами среди пациентов с высоким риском тяжелого течения COVID-19¹. В рамках данного проекта одноцентровое ретроспективное исследование проводилось в СКП на базе многопрофильной Московской городской больницы с использованием электронной медицинской карты стационарного больного. Лечение и мониторинг пациентов осуществлялись в течение двух периодов: первый – с 15.01.2022 по 01.02.2022, второй – с 01.02.2022 по 18.02.2022. В Москве во втором временном промежутке по данным Роспотребнадзора отмечался «переходный период» с фиксированием случаев заражения дельта и преобладанием варианта омикрон SARS-CoV-2².

В исследовании вируснейтрализующая терапия COVID-19 проводилась препаратом регданвимаб (Celltrion,

Южная Корея). Регданвимаб назначали на основании разрешения на временное обращение³ и решения врачебной комиссии согласно актуальной версии Временных методических рекомендаций Минздрава России [7].

Расчет дозы для однократного введения пациентам проводился согласно инструкции по препарату в зависимости от массы тела. По показаниям пациентам проводилась терапия, рекомендованная в актуальной версии Временных методических рекомендаций Минздрава России [7].

Критерии включения:

- возраст от 18 до 75 лет;
- положительный результат иммунохроматографического экспресс-теста на антиген SARS-CoV-2 или ПЦР-теста (методом полимеразной цепной реакции);
- появление первых симптомов COVID-19 до 7 суток болезни включительно;
- COVID-19 легкого/среднетяжелого течения;
- ≥ 1 хронического заболевания как фактора риска прогрессирования COVID-19 (сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ, хронические заболевания легких, сахарный диабет – СД, тяжелая хроническая почечная недостаточность – ХПН, онкологические заболевания, онкогематологические заболевания, ревматические заболевания, требующие применения иммуносупрессивной терапии, ожирение 2–4-й степеней, первичные и вторичные иммунодефицитные состояния);
- получение информированного согласия от пациента на обследование и лечение в условиях СКП, а также на проведение терапии МАТ.

Критерий невключения: необходимость в респираторной поддерживающей терапии.

Для оценки клинического статуса пациентов использовалась Шкала Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [8], где 1 балл – бессимптомное течение (ПЦР-тест+), 2 – нет ограничений повседневной деятельности, 3 – есть ограничения повседневной деятельности, 4 – пациенты со средней степенью тяжести без кислородной поддержки. Баллы 5–10 не использовались согласно критерию исключения. Подсчет баллов производился ежедневно врачами СКП. Скорость элиминации вируса оценивалась по качественному ПЦР-тестированию. Контроль биологических маркеров (абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, концентрация С-реактивного белка – СРБ,

¹Приказ №1048 Департамента здравоохранения города Москвы от 25.10.2021. Документ зарегистрирован №01-01-1048 от 25.10.2021 Колесникова Т.С. (Департамент здравоохранения города Москвы).

²Сообщение Роспотребнадзора от 01.03.2022. Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=20851&sphrase_id=4101297. Ссылка активна на 05.05.2022.

³Постановление Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. №441. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/566395804>. Ссылка активна на 05.05.2022.

Караулов Александр Викторович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. иммунопатологии Института молекулярной медицины, зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1930-5424

Алексеева Екатерина Иосифовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. ревматологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0002-3874-4721

Лысенко Марьяна Анатольевна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГКБ №52, проф. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6010-7975

Alexander V. Karaulov. ORCID: 0000-0002-1930-5424

Ekaterina I. Alexeeva. ORCID: 0000-0002-3874-4721

Mariana A. Lysenko. ORCID: 0000-0001-6010-7975

Таблица 1. Характеристика пациентов при включении в исследование (n=92)**Table 1. Characteristics of patients at inclusion in the study (n=92)**

Показатели	Значение
Возраст, лет	53,9 (44; 61)
Женский пол, абс. (%)	63/92 (68,5)
Лейкоциты <4,5×10 ⁹ /л, абс. (%)	13/86 (15)
Лимфоциты <1,18×10 ⁹ /л, абс. (%)	32/85 (38)
Нейтрофилы <1,56×10 ⁹ /л, абс. (%)	2/85 (2)
Тромбоциты <180×10 ⁹ /л, абс. (%)	23/86 (27)
СРБ>2 норм, мг/л	58/85 (68)
ЛДГ>250 Ед/л, абс. (%)	15/85 (18)
Тяжесть по Шкале клинического прогрессирования пациента ВОЗ, абс. (%):	
2	83/88 (94)
3	5/88 (6)
Структура сопутствующих заболеваний, абс. (%):	
ССЗ	49/92 (54,3)
хронические заболевания легких	21/92 (23,9)
СД	19/92 (20,7)
тяжелая ХПН	9/92 (9,8)
онкологические заболевания	7/92 (7,6)
ожирение 2–4-й степеней	5/92 (5,4)
Сопутствующая терапия, абс. (%):	
ГКС	17/92 (18,5)
ингибиторы янус-киназ	4/92 (4,3)
Сопутствующая терапия при госпитализации, абс. (%):	
ингибиторы ИЛ-6	25/92 (27,2)
ингибиторы ИЛ-1	6/92 (6,5)
КТ на момент поступления:	
КТ-паттерн 0	53 пациента
КТ-паттерн 1	39 пациентов

Примечание. Расчетная терапевтическая доза МАт и число пациентов, которые ее получали.

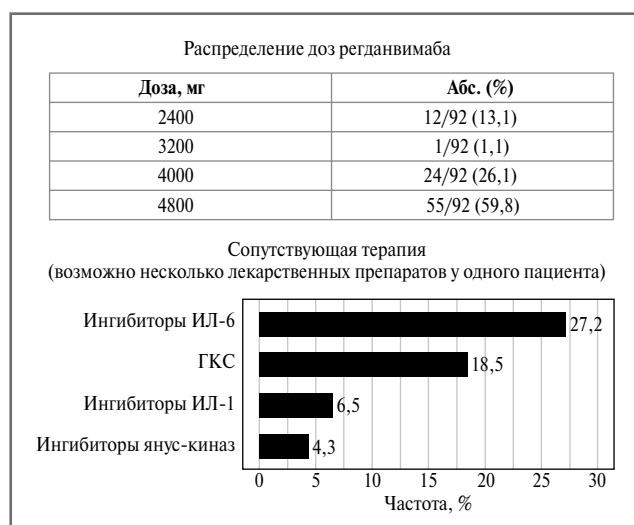
активность лактатдегидрогеназы – ЛДГ сыворотки крови) проводился в день госпитализации (до введения препарата) и далее на 2, 4 и 6-е сутки. При поступлении выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. При ежедневном мониторинге в медицинской документации фиксировались все нежелательные медицинские, связанные со здоровьем, события.

Статистика. Расчеты проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Для количественных показателей указывали медиану (1; 3-й квартили). Для бинамиальных признаков рассчитывали 95% доверительные интервалы (ДИ) по методу Уилсона. Анализ временных интервалов проводили по методу Каплана–Мейера. Уровень значимости определен при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза. Введение вируснейтрализующих антител для групп риска тяжелого течения коронави-

Таблица 2. Ассоциации выявленных лабораторных нарушений с наличием сопутствующих заболеваний**Table 2. Associations of identified laboratory disorders with the presence of concomitant diseases**

Показатель	Заболевание, абс. (%)		p
	Нет	Есть	
Ожирение 2–4-й степеней			
Тромбоциты <180	20/82 (24,4)	3/4 (75,0)	0,0567
Онкологические заболевания			
Тромбоциты <180	19/79 (24,1)	4/7 (57,1)	0,0789
ССЗ			
Тромбоциты <180	7/42 (16,7)	16/44 (36,4)	0,0519
Тяжелая ХПН			
Лимфоциты <1,18	27/79 (34,2)	5/6 (83,3)	0,0265

**Рис. 1. Распределение расчетных доз регданвимаба и препараты сопутствующей терапии.****Fig. 1. Distribution of calculated doses of regdanvimab and concomitant therapy drugs.**

русной инфекции одобрено Московским городским независимым этическим комитетом.

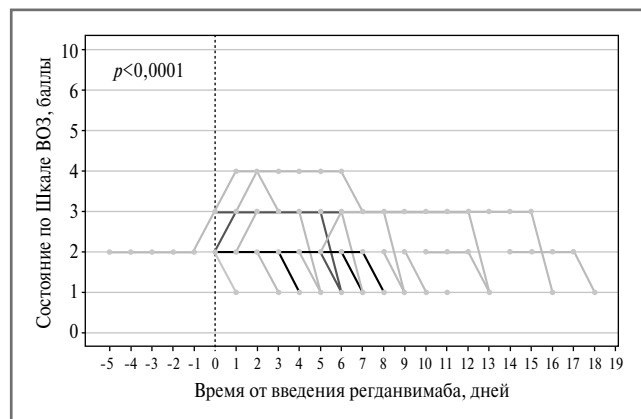
Результаты

В исследование включены 92 пациента с COVID-19 легкого/среднетяжелого течения, из них в первом периоде (с 15.01.2022 по 01.02.2022) исследования – 47 пациентов, во втором (с 01.02.2022 по 18.02.2022) – 45. При проведении КТ органов грудной клетки 53 пациента не имели признаков вирусной пневмонии, 39 имели КТ-паттерн 1.

В табл. 1 представлены клиничко-демографические и лабораторные характеристики пациентов. Средний возраст когорты составил 53,9 года, распределение по полу оказалось следующим: мужчины – 31,5%, женщины – 68,5%. Пациенты, получающие регданвимаб, имели сопутствующие заболевания: ССЗ – в 54,3% случаев, хронические заболевания легких – 23,9%, онкологические заболевания – 7,6%, СД – 20,7%, терминальная стадия ХПН – 9,8%, ожирение – 5,4%. У 33 (35,9%) пациентов наблюдался сочетанный

Таблица 3. Динамика концентрации СРБ сыворотки крови (мг/л) на фоне монотерапии регданвимабом и его комбинации с сопутствующей терапией**Table 3. Dynamics of serum C-reactive protein concentration (mg/l) against the background of monotherapy with regdanvimab and its combination with concomitant therapy**

День госпитализации	1-й	2-й	4-й	6-й	p
Сопутствующая терапия (n=39)	16,8 (7,8–34,5)	16,9 (10,3–30,3)	6,3 (2,7–11)	5,9	<0,001
Монотерапия регданвимабом (n=53)	23,3 (7,2–37,8)	28,5 (5,5–55,9)	10,9 (5,5–23,5)	8,5 (5,7–20,9)	<0,001
p	0,5	0,8	0,2	0,2	

**Рис. 2. Динамика оценки по Шкале клинического прогрессирования пациента ВОЗ.****Fig. 2. Dynamics of assessment according to the WHO Clinical Progression Scale.**

спектр сопутствующих заболеваний, представленный более чем двумя нозологиями. Некоторые из этих нозологий были ассоциированы с инициальными лабораторными изменениями у пациентов при поступлении в дневной стационар (табл. 2).

Медиана дня заболевания на момент госпитализации пациента составила 4 дня. Режимы дозирования и сопутствующая терапия представлены на рис. 1.

Ингибиторы янус-киназ и глюкокортикостероиды (ГКС) назначены пациентам на амбулаторном этапе до введения регданвимаба. Ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-1-R, 6-R вводились на базе СКП.

Анализ динамики концентрации СРБ сыворотки крови у пациентов, получавших монотерапию регданвимабом и его комбинацией с сопутствующими препаратами, показал, что сывороточные уровни СРБ достоверно снизились к 3–4-му дню наблюдения и значимо не отличались в обеих группах пациентов.

Лабораторные и клинические проявления у пациентов, включенных в исследование, соответствовали картине коронавирусной инфекции, их положительная динамика отмечалась уже на 2-й день после введения регданвимаба. Регресс вирусного воспаления выражался в достоверном повышении в динамике числа лимфоцитов и тромбоцитов крови с одновременным снижением концентрации СРБ сыворотки крови ($p < 0,001$); табл. 3, 4. Динамики активности ЛДГ сыворотки крови не отмечалось.

Достоверное снижение выраженности клинических проявлений при оценке по Шкале клинического прогрессирования пациента ВОЗ отмечалось в динамике к 4-му дню после инфузии регданвимаба (рис. 2). Все 92 пациента когорты выписались из дневного стационара в среднем на 9-й день заболевания и на 5-й день после введения МАТ.

На рис. 3 показаны кривые Каплана–Мейера, построенные в зависимости результата ПЦР и показателя интервалов отдельно до выписки и до получения отрицательного результата. Отрицательный ПЦР-тест у 82% пациентов получен уже на 4-й день после введения препарата.

Все нежелательные медицинские события, связанные со здоровьем, соответствовали проявлениям коронавирусной инфекции.

Обсуждение

С клинической точки зрения исследуемая когорта пациентов соответствовала заданным критериям включения и была достаточной по объему для проведения достоверного статистического анализа в условиях реальной клинической практики. Возраст пациентов высокого риска по тяжелому течению COVID-19 соответствовал средней возрастной группе, медиана – 53,9 (43,9–60,8), преобладали женщины.

Изменения лабораторных показателей соответствовали легкому и среднетяжелому течению COVID-19. Лимфопения (37,6% пациентов), тромбоцитопения (26,7%) и нейтропения (2,4%) встречались у ряда больных и были типичны для COVID-19. Одной из причин тромбоцитопении при SARS-CoV-2 является ингибирование роста и

Таблица 4. Динамика лабораторных и клинических проявлений COVID-19 на фоне лечения регданвимабом**Table 4. Dynamics of laboratory and clinical manifestations of COVID-19 during treatment with regdanvimab**

Показатели	Период исследования, сут				p
	1-е*	2-е	4-е	6-е	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,2 (5,2–7,4)	4,2 (3,6–5,9)	6,4 (5,3–8,3)	8,2 (5,3–9,1)	0,02
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,4 (1,0–2,0)	1,4 (1,2–1,5)	2,0 (1,4–2,5)	1,8 (1,1–2,9)	<0,001
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	221 (180–265)	206 (185–255)	240 (204–300)	264 (216–345)	<0,001
СРБ, мг/л	22,7 (7,9–36,4)	11,4 (8,5–29,1)	6,8 (2,5–10,5)	4,9 (1,5–7,8)	<0,001
ЛДГ, Ед/л	200 (178–232)	194 (176–242)	197 (162–218)	201 (188–237)	<0,001

*День введения регданвимаба.

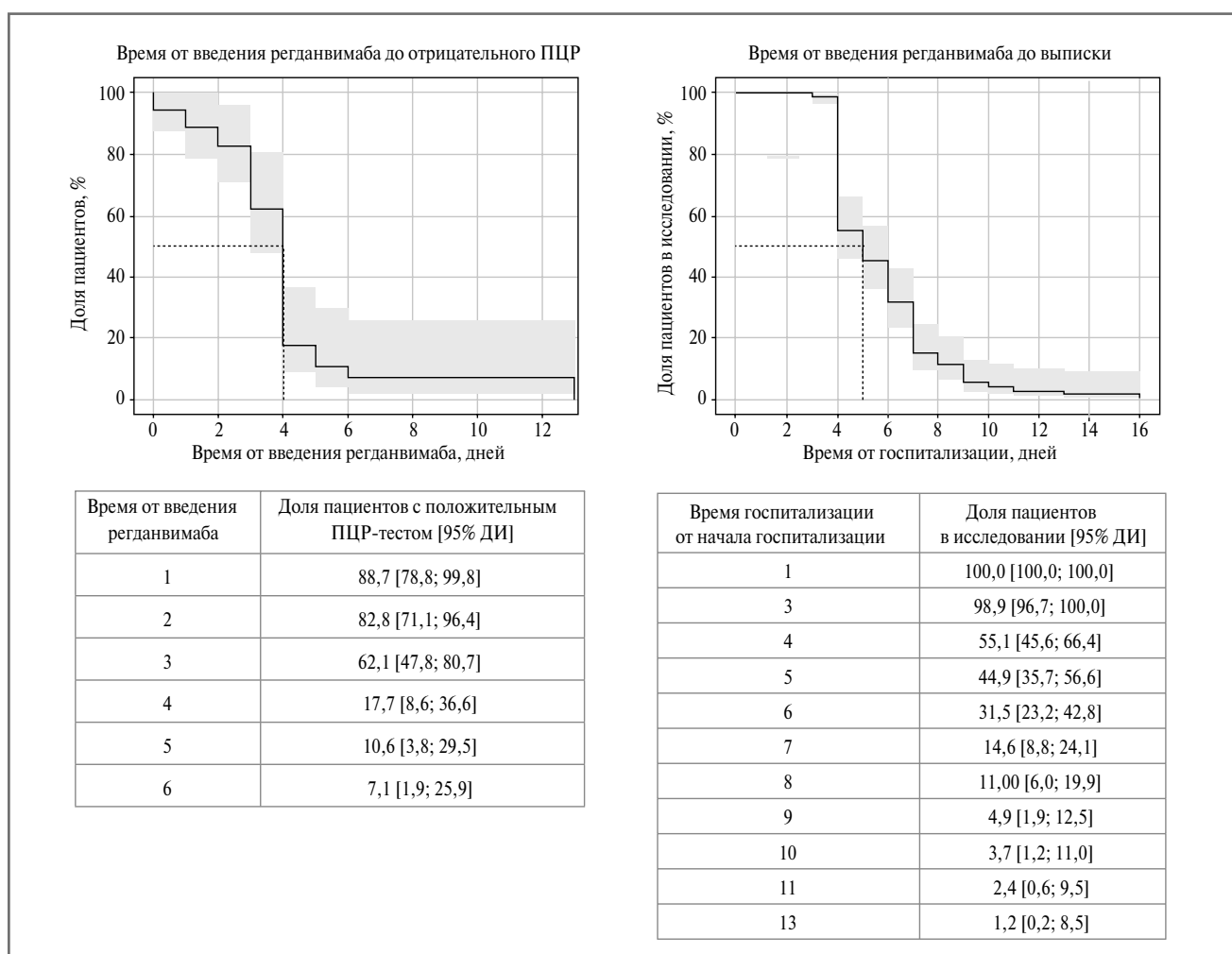


Рис. 3. Временные интервалы получения отрицательного ПЦР/выписки пациентов.

Fig. 3. Time intervals for obtaining a negative PCR/discharge of patients.

апоптоз в костном мозге, что приводит к нарушению кроветворения. Косвенно о начальном этапе развития коагулопатии может свидетельствовать показатель ЛДГ, уровень события >250 Ед/л в день госпитализации отмечен в 17,6% случаев. Медиана показателя ЛДГ в среднем не превышала 200,6 Ед/л, что говорило о благоприятном прогнозе в плане угрозы развития тканевого и полиорганного поражения. Связь между некоторыми маркерами обнаруживалась при хронических сопутствующих заболеваниях. В частности, лимфопения (число лимфоцитов крови $<1,18 \times 10^9/\text{л}$) характерна для ХПН, что вполне согласуется с патогенезом этого коморбидного состояния. Тромбоцитопения при тяжелом ожирении и хронических ССЗ может быть обоснована применением антикоагулянтов различных групп для профилактики тромбозов [9].

Наиболее наглядным ответ на терапию был со стороны показателя СРБ. Изначально у 68,2% пациентов уровень СРБ превышал референсные значения в 2 раза, что для начального периода заболевания является неблагоприятным прогностическим признаком. К 4–6-му дню после проведения инфузии регданвимаба зарегистрировано быстрое снижение концентрации СРБ сыворотки крови и ее нормализация. Достоверной разницы в динамике СРБ у пациентов, получавших МАт и комбинированную терапию, не выявлено. Этот эффект предположительно обусловлен

снижением вирусной нагрузки, о чем свидетельствует независимая от фоновых факторов элиминация вируса (по данным ПЦР) на 4-й день после введения регданвимаба более чем у 80% пациентов. Полученные нами данные об элиминации вируса на 4-й день после инфузии регданвимаба у подавляющего большинства пациентов совпадают с результатами международных исследований [6]. При применении других МАт этот интервал колеблется от 5 до 21 дня [10].

По опубликованным данным селекторного совещания Роспотребнадзора от 01.03.2022, в базу VGARus по состоянию на 28.02.2022 поступило 109 816 геномных последовательностей SARS-CoV-2, полученных в результате полногеномного и фрагментного секвенирования. В выделенной группе сиквентов к геноварианту омикрон отнесены 95,1% сиквентов, к геноварианту дельта – 4,2%, к другим не доминирующим геновариантам – 0,7%. Пробы получены из крупных городов РФ, причем большинство – из Москвы и Санкт-Петербурга. В связи с этим можно предполагать, что в когорте пациентов, описанных в данной статье, встречались различные варианты штаммов SARS-CoV-2 с очевидным преобладанием омикрона². О скорости распространения геноварианта омикрон косвенно можно судить по докладу Г.А. Базыкина на примере ограниченной группы людей в самом начале его появления на террито-

рии РФ⁴. С учетом сказанного можно предположить, что однокомпонентное МАт регданвимаб эффективно против штамма омикрон *in vivo*.

Ранее сообщалось о высокой противовирусной активности регданвимаба против южноафриканского варианта SARS-CoV-2. Несмотря на эффективность в клинических исследованиях, механизм действия *in vivo* пассивно доставляемых нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 не до конца понятен [11, 12]. У предварительно вакцинированных пациентов даже сниженный гуморальный поствакцинальный ответ мог оказывать влияние на формирование суммарного благоприятного исхода. С целью получения оптимального клинического и вируснейтрализующего эффекта МАт необходимо достижение терапевтической концентрации препарата в тканях органов-мишеней (легкие). Для этого регданвимаб имеет гибкую систему дозирования и оптимальные для безопасного применения фармакодинамические свойства.

Таким образом, в реальной клинической практике подтверждены эффективность и безопасность применения монотерапии регданвимабом независимо от наличия сопутствующей терапии у пациентов с повышенным риском развития тяжелого COVID-19, причем положительный клинический результат в отношении омикрон-штамма открывает новые возможности для дальнейших практических и экспериментальных изысканий.

Заключение

В настоящем исследовании пациенты подвергались пассивной иммунизации с лечебным эффектом препаратом регданвимаб в условиях наиболее оптимального алгоритма оказания специализированной помощи, с применением особых схем маршрутизации, мониторинга и мультидисциплинарного клинического подхода. В реальной клинической практике показаны эффективность и безопасность применения регданвимаба у пациентов с высоким риском прогрессирования COVID-19. Работа имеет важные ограничения: относительно малое число наблюдений, отсутствие контрольной группы (плацебо).

Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГКС – глюкокортикостероид
ДИ – доверительный интервал
ИЛ – интерлейкин
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МАт – моноклональное антитело

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Московского городского независимого этического комитета, выписка №16 из протокола №93 заседания от 31.08.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Moscow City Independent Ethical Committee, protocol No. 93 of the meeting dated August 31, 2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Режим доступа: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. Ссылка активна на 05.05.2022 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 15 (22.02.2022). Available at: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. Accessed: 05.05.2022 (in Russian)].
2. Kustin T, Stern A. Biased Mutation and Selection in RNA Viruses. *Mol Biol Evol.* 2021;38(2):575–88. DOI:10.1093/molbev/msaa247
3. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med.* 2022;28(3):490–5. DOI:10.1038/s41591-021-01678-y
4. Cruz-Teran C, Tiruthani K, McSweeney M, et al. Challenges and opportunities for antiviral monoclonal antibodies as COVID-19 therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;169:100–7. DOI:10.1016/j.addr.2020.12.004
5. Lee JY, Lee JY, Ko JH, et al. Effectiveness of Regdanvimab Treatment in High-Risk COVID-19 Patients to Prevent Progression to Severe Disease. *Front Immunol.* 2021;12:772320. DOI:10.3389/fimmu.2021.772320

⁴Базыкин Г.А. 27.01.2022 Информация взята с портала «Научная Россия» (<https://scientificrussia.ru/>). Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=pGiy1ZWvFBE/> Ссылка активна на 05.05.2022.

6. Streinu-Cercel A, Săndulescu S, Preotescu LL, et al. Efficacy and Safety of Regdanvimab (CT-P59): A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Outpatients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infectious Diseases*. 2022;9(4):ofac053. DOI:10.1093/ofid/ofac053
7. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). Режим доступа: https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. Ссылка активна на 05.05.2022 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 14 (27.12.2021). Available at: https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. Accessed: 05.05.2022 (in Russian)].
8. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):e192-7. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30483-7. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):e250.
9. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol*. 2020;42 Suppl. 1:11-8. DOI:10.1111/ijlh.13229
10. Stein D, Oviedo-Orta E, Kampman WA, et al. Compassionate Use of REGEN-COV* in Patients with COVID-19 and Immunodeficiency-Associated Antibody Disorders. *Clin Infect Dis*. 2021;ciab1059. DOI:10.1093/cid/ciab1059
11. Ryu DK, Song R, Kim M, et al. Therapeutic effect of CT-P59 against SARS-CoV-2 South African variant. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;566:135-40. DOI:10.1016/j.bbrc.2021.06.016
12. Winkler ES, Gilchuk P, Yu J, et al. Human neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 require intact Fc effector functions for optimal therapeutic protection. *Cell*. 2021;184(7):1804-20. DOI:10.1016/j.cell.2021.02.026.

Статья поступила в редакцию/The article received: 12.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли

Т.С. Паневин[✉], А.О. Бобкова, А.Е. Каратеев, Е.Г. Зоткин

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

Аннотация

Половой диморфизм хронических заболеваний – феномен, определяемый различиями гормонального статуса мужчин и женщин. В этом плане большой интерес представляют эстрогены, обладающие комплексным влиянием на организм. В частности, эстрогены играют важную роль в естественном контроле боли и воспаления. Снижение уровня эстрогенов, связанное с менопаузой или ятрогенным воздействием (гистерэктомия, применение ингибиторов ароматазы), а также мутации генов, отвечающих за синтез структурных компонентов мембранных рецепторов эстрогенов (ESR1 и ESR2), способны существенно снизить позитивные эффекты этих гормонов. Дефицит эстрогенов может стать одной из причин развития серьезных патологических изменений – в частности, формирования хронической боли, связанной с патологией скелетно-мышечной системы.

Ключевые слова: эстрогены, эстрогеновые рецепторы, хроническая боль, фибромиалгия, ревматоидный артрит

Для цитирования: Паневин Т.С., Бобкова А.О., Каратеев А.Е., Зоткин Е.Г. Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли. Терапевтический архив. 2022;94(5):683–688. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201490

REVIEW

Endogenous estrogen deficiency and the development of chronic musculoskeletal pain: A review

Taras S. Panevin[✉], Anastasia O. Bobkova, Andrey E. Karateev, Evgeniy G. Zotkin

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Sexual dimorphism of chronic diseases is a phenomenon determined by differences in the hormonal status of men and women. In this regard, estrogens, which have a complex effect on the body, are of great interest. In particular, estrogens play an important role in the natural control of pain and inflammation. A decrease in estrogen levels associated with menopause or iatrogenic effects (hysterectomy, use of aromatase inhibitors), as well as mutations of genes responsible for the synthesis of structural components of membrane estrogen receptors (ESR1 and ESR2), can significantly reduce the positive effects of these hormones. Deficiency of estrogen can become one of the reasons for the development of serious pathological changes – in particular, the formation of chronic pain associated with the pathology of the musculoskeletal system.

Keywords: estrogens, estrogen receptors, chronic pain, fibromyalgia, rheumatoid arthritis

For citation: Panevin TS, Bobkova AO, Karateev AE, Zotkin EG. Endogenous estrogen deficiency and the development of chronic musculoskeletal pain: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):683–688. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201490

Введение

Наиболее частой причиной развития синдрома хронической боли (ХБ) становится патология, связанная со скелетно-мышечной системой: остеоартрит, неспецифическая боль в спине, поражение околосуставных мягких тканей, системные воспалительные ревматические заболевания (РЗ) и фибромиалгия (ФМ). По данным серии популяционных исследований, число жителей развитых стран, испытывающих ХБ, достигает 25–30% [1]. Большинство пациентов с ХБ – женщины, при этом, хотя данный синдром может выявляться в любом возрасте, максимальное число эпизодов его развития приходится на лиц 45–50 лет [2], что может косвенно указывать на патогенетическую роль менопаузы и дефицита эстрогенов в развитии данного синдрома.

Следует отметить, что боли различной локализации – мигрень, артралгии, миалгии, люмбагия, торакалгия и т.д.,

наряду с приливами и генитоуринарными нарушениями относятся к числу характерных проявлений климактерия, что создает известные диагностические трудности. Так, обычно наступление менопаузы приводит к самостоятельному разрешению различных болевых синдромов, появившихся до ее наступления. Однако в ряде случаев они могут сохраняться в течение многих лет, становясь причиной ХБ или дебютом серьезного РЗ [3].

Дефицит эстрогенов и хроническая мышечно-суставная боль

Роль дефицита эстрогенов в развитии ХБ подтверждают данные исследования The Women's Health Initiative study (WHI), в ходе которого оценивалось влияние менопаузальной гормонотерапии (МГТ) на климактерические симптомы у женщин, находящихся в постменопаузе. Так, среди 16 608 участниц исследования отмечались такие симптомы,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Паневин Тарас Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита, врач-эндокринолог. Тел.: +7(914)207-43-67; e-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Бобкова Анастасия Олеговна – врач-ординатор. ORCID: 0000-0002-9958-8988

Каратеев Андрей Евгеньевич – нач. отд. воспалительных заболеваний суставов. ORCID: 0000-0002-1391-0711

Зоткин Евгений Германович – д-р мед. наук, первый зам. дир. ORCID: 0000-0002-4579-2836

[✉]Taras S. Panevin. E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Anastasia O. Bobkova. ORCID: 0000-0002-9958-8988

Andrey E. Karateev. ORCID: 0000-0002-1391-0711

Evgeniy G. Zotkin. ORCID: 0000-0002-4579-2836

как боль в шее (до 14%), неспецифическая боль в спине (до 20%), генерализованная боль (до 20%). При этом частота генерализованной боли оказалась примерно равной во всех возрастных группах, в том время как частота боли в суставах значимо увеличивалась с возрастом в период климактерического синдрома. Важно отметить, что боль в суставах достоверно реже возникала у женщин, получавших МГТ в течение ≥ 1 года. Напротив, после прекращения МГТ частота появления артралгий достоверно возрастала ($p < 0,001$) [4].

В исследовании китайской популяции женщин 44–55 лет ($n=2125$) суставная боль или скованность встречались в среднем в 27,1% случаев, при этом частота данного симптома достоверно ниже у женщин в перименопаузе, чем в перименопаузе – 25,2% vs 41,3% соответственно [5]. В шведской популяции среди 2991 женщины 35–64 лет также отмечено различие в частоте болей в суставах в зависимости от возраста – ее частота составила 27% у лиц 35–39 лет (перименопауза) и 35% – у лиц 60–64 лет (постменопауза) [6].

Риск развития ХБ существенно повышается после быстрого развития дефицита эстрогенов вследствие хирургических операций (гистерэктомия), прекращения МГТ, а также на фоне лечения антиэстрогенными препаратами, которые широко используются в комплексной химиотерапии злокачественных новообразований молочной железы. Так, по данным Y. Horimoto и соавт. [7], из 329 пациенток, получавших ингибиторы ароматазы (239 – анастрозол и 90 – эксеместан), 27% отметили появление выраженных артралгий. Медиана развития данного симптома приходилась на 6 мес от начала комплексной химиотерапии. Согласно полученным данным среди причин отмены ингибиторов ароматаз на втором месте после неэффективности оказалось развитие суставных и мышечных болей. При этом данные симптомы купированы после назначения селективных модуляторов (агонистов) эстрогенных рецепторов.

В ретроспективном исследовании АТАС (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination, $n=5433$), в ходе которого сравнивались эффективность и безопасность двух антиэстрогенных препаратов – анастрозола и тамоксифена, появление болей в суставах отмечалось у 36,5 и 30,9% пациенток. При этом предшествующий анамнез по проведению МГТ, который прекращен на время химиотерапии, ассоциировался с более частым появлением артралгий – 40,6 и 28,4% ($p < 0,0001$) [8].

Проспективное многоцентровое исследование эффективности ингибиторов ароматазы у женщин с раком молочной железы, проведенное F. Laroche и соавт. [9], показало развитие артралгий у 57% пациенток после 1 года терапии. При этом отмечены следующие варианты ХБ: суставная боль – 36%, диффузная боль – 22%, тендинит – 22%, невропатическая боль – 9%, боль смешанного характера – 11%.

Риск развития ХБ на фоне антиэстрогенной терапии может быть связан с особенностями строения эстрогеновых рецепторов ESR1. Так, в проспективном исследовании у 196 пациенток с раком молочной железы, которым назначалась терапия анастрозолом и летрозолом, отмечено, что наличие полиморфизмов в гене ESR1 (*rs9322336*, *rs2234693*, *rs9340799*), а также в гене, кодирующем синтез ароматазы CYP19A1 (*rs4775936*), ассоциировалось с более частым и выраженным развитием ХБ. Кроме того, выявление полиморфизма CYP19A1 (*rs4775936*) коррелировало с более частой отменой ингибиторов ароматазы из-за мышечно-скелетных осложнений. Всего суставная боль отмечена у 50% пациенток, достоверно чаще на летрозоле ($p=0,018$),

при этом около 1/3 пациенток вынуждены отменить терапию в связи с выраженными артралгиями [10].

Восполнение дефицита эстрогенов путем применения МГТ способно снизить выраженность артралгий, возникающих в период перименопаузы или вследствие использования антиэстрогенных препаратов. В ходе исследования WHI женщины, получавшие комбинацию конъюгированного эвгенина эстрогена 0,625 мг/сут + медроксипрогестерона ацетата 2,5 мг/сут, более часто сообщали об улучшении симптоматики суставной боли и скованности по сравнению с группой, получавшей плацебо (47,1% vs 38,4%; отношение шансов 1,43; 95% доверительный интервал 1,24–1,64; $p < 0,001$) [4].

Постменопауза и ФМ

ФМ – заболевание, характеризующееся распространенной болью, утомляемостью, психоэмоциональными проблемами, нарушением сна и когнитивных функций. Патогенез ФМ до конца неясен, тем не менее очевидно, что ведущую роль в развитии этого заболевания играют дисфункция ноцицептивной системы и феномен центральной сенситизации, возникающие на фоне генетически обусловленного или приобретенного дисбаланса нейромедиаторов, нейроэндокринных нарушений и снижения эффективного нисходящего контроля эндорфиновой и допаминергической противоболевых систем. ФМ традиционно рассматривается как заболевание, ассоциированное с женским полом: соотношение больных женщин и мужчин составляет примерно 1:10 [11]. Хотя ФМ может возникать в любом возрасте, максимум ее развития приходится на период перименопаузы (45–50 лет), что позволяет предполагать значительную роль дефицита эстрогенов как «пускового момента» заболевания. При этом женщины с эндокринными нарушениями, сопровождающимися ранней менопаузой, или перенесшие гистерэктомию, более склонны к развитию ФМ, чем женщины с естественной менопаузой [12]. Важно отметить, что пациентки с хирургической менопаузой, у которых в последующем развилась ФМ, испытывали более выраженную боль, утомляемость, скованность и депрессию, чем при «обычной» ФМ, что может объясняться острым дефицитом эстрогенов в первом случае [13].

Роль эстрогенов в развитии ФМ подтверждает, в частности, работа H. Arslan и соавт. [14], показавших связь между генетическим полиморфизмом рецептора эстрогена ESR1 PvuII и риском развития ФМ. Так, генотип ESR1 PvuII CC и аллель C выше у пациенток с ФМ, чем в контрольной группе ($p=0,021$ и $0,007$ соответственно). В работе T. Kosa и соавт. [15] показана более высокая частота выявления связанного с G-белком рецептора эстрогена (GPER/GPR30) у женщин с ФМ в сравнении со здоровым контролем: средний уровень 0,11 (0,02–0,9) нг/мл vs 0,059 (0,01–0,13) нг/мл ($p=0,037$). Важные данные получены S. Smith и соавт. [16], обнаружившими связь между полиморфизмом ESR1 rs3020377 и активностью катехол-О-метилтрансферазы – фермента, отвечающего за метаболизм нейромедиаторов, дефицит которого играет важную роль в развитии ХБ.

Механизм анальгетического эффекта эстрогенов

Эстрогены обладают противоболевым эффектом. Действие основного представителя этой группы гормонов – 17β -эстрадиола, реализуется через два основных типа рецепторов (ESR1 и ESR2), активация которых через трансмембранные и внутриклеточные механизмы приводит к развитию быстрых или долгосрочных биологических

эффектов [17]. Согласно экспериментальным работам оба типа эстрогеновых рецепторов широко представлены в центральной нервной системе (ЦНС) – в ядрах тройничного нерва, задних корешков спинного мозга, а также в областях мозга, отвечающих за модуляцию стресса, тревоги и боли (гипоталамус, миндалина, околоводопроводное серое вещество и дорсальное ядро шва) [18]. На уровне ЦНС действие эстрогенов способно активировать нисходящие антиноцицептивные пути (в том числе эндорфиновую систему) и подавлять афферентацию адренергической системы, определяющую передачу болевых сигналов [19].

Другим механизмом контроля боли со стороны эстрогенов может быть опосредованное влияние на процессы периферического воспаления. Оба типа эстрогеновых рецепторов обнаруживаются в суставном хряще, субхондральной кости и синовиальной оболочке [20], участвуя в метаболизме хрящевой и костной ткани. ESR1 и ESR2 широко представлены на клетках иммунной системы, обнаруживаются в тимусе, селезенке и костном мозге, что позволяет предполагать их участие в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета [21]. Эстрогены способны подавлять синтез провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкинов-1, 6 и фактора некроза опухоли α , а также снижать активацию Т-клеточного иммунитета и развитие аутовоспаления [22]. Интересно, что генетический полиморфизм гена ESR1, определяющий более низкую аффинность к эстрогенам (следовательно, снижение их регулирующего действия на иммунную систему), ассоциируется с повышением риска РЗ – ревматоидного артрита (РА) и остеоартрита. При этом агонисты эстрогеновых рецепторов обладают противовоспалительным, обезболивающим, а также седативным и антидепрессивным действием [23].

Помимо противовоспалительного действия эстрогены способны непосредственно влиять на активацию периферических ноцицепторов и ноцицептивную передачу. Так, имеются данные о способности 17 β -эстрадиола подавлять активацию пуринергической системы (рецептор P2X3) и трансмембранных ионных кальциевых каналов (путем воздействия на ванилоидный рецептор TRPV1), снижать гипералгезию и стимулировать периферические рецепторы опиоидной и эндоканнабиноидной систем [24].

Одной из «мишеней» противоболевого действия эстрогенов является **серотонинергическая система (СЭС)**, нейроны которой широко представлены практически во всех отделах ЦНС, начиная от ствола и заканчивая корой больших полушарий. Активация СЭС и повышение концентрации серотонина в ткани ЦНС оказывает общее тормозящее действие, в том числе восходящих афферентных ноцицептивных путей [25]. ESR1 и ESR2 локализованы на нейронах СЭС, а их стимуляция приводит к экспрессии генов фермента триптофангидроксилазы, осуществляющего синтез серотонина из аминокислоты триптофана [26]. Эстрогены усиливают обратный захват серотонина, стимулируя синтез SERT (белок-транспортёр), а также подавляют экспрессию гена MAO-B, одного из ключевых ферментов катаболизма серотонина [27].

Предполагается, что высокая концентрация эстрогенов в ткани ЦНС увеличивает образование рецепторов серотонина (5-HT_{2A}) и усиливает биологические эффекты последнего. Роль рецепторов 5-HT_{2A} в модуляции боли подтверждается рядом исследований, показавших высокую плотность этих структур в отделах ЦНС, принимающих участие в формировании эмоциональной и поведенческой реакции на боль, – ядре срединного шва, поясной и префронтальной коре, области островка и миндалины [28].

Отмечено влияние эстрогенов на **глутаматергическую систему**. Глутамат высвобождается почти всеми первичными ноцицептивными нейронами и связывается с ионотропными (NMDA, AMPA, KAR) и метаботропными – связанными с G-белком рецепторами (mGluRs), играя роль одного из основных «возбуждающих» нейротрансмиттеров. Так, mGluR группы I участвуют в системной обработке ноцицептивных сигналов и определяются в поверхностных слоях спинномозговых и медуллярных задних рогах [29]. Эстрогены способны воздействовать на mGluR группы I, играющие важную роль в долговременной потенциации синапсов ЦНС. Считается, что эстрогенная активность через mGluR1 оказывает существенное влияние на активность рецептора NMDA и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), а также на нисходящий тормозной путь, связанный с γ -аминомасляной кислотой (ГАМК) [30]. Рецепторы NMDA имеют ключевое значение для модуляции болевого сигнала в задних рогах спинного мозга, участвуя в нейропластических процессах и формировании центральной сенситизации [31]. Эстрогены имеют существенное воздействие на этот рецептор. В области CA1 гиппокампа повышение концентрации 17 β -эстрадиола приводит к увеличению плотности дендритных шипиков посредством NMDA-опосредованных механизмов [32]. Кроме того, эстрогены усиливают аффинность специфических агонистов NMDA. Обсуждается роль эстрогенов как фактора, определяющего половой диморфизм реакции на болевые стимулы на фоне стимуляции NMDA-рецепторов [33].

Модуляция болевого сигнала под воздействием эстрогенов опосредована их влиянием на внутриклеточный сигнальный путь MAPK-ERK. Так, показано, что ингибирование MAPK/ERK на фоне высокого уровня эстрогенов снижало индуцированную активность нейронов болевой системы, подавляло реакцию нейроглии, асептическое нейрональное воспаление и развитие нейропластических изменений [34].

Согласно результатам серии экспериментальных работ активация ESR1 и ESR2 стимулирует **ГАМКергическую нейрональную систему**, что способствует развитию «центрального торможения» и влияет на формирование эмоциональной оценки боли и болевое поведение [35]. В недавно опубликованном обзоре S. Schweizer-Schubert и соавт. взаимодействию половых гормонов и ГАМКергической системы уделяется особое место как одному из центральных механизмов психоэмоциональных нарушений у женщин в пери- и постменопаузе [36].

Как отмечено выше, одним из основных механизмов антиноцицептивного действия эстрогенов является их стимулирующее действие на **эндорфиновую систему** [37]. Существует выраженное различие в эффекте высокоселективного эндогенного лиганда μ -опиоидного рецептора (MOR) эндоморфина-2, широко представленного на пре- и постсинаптической мембране периферических и центральных нейронов ноцицептивной системы, на восприятие боли у мужчин и женщин. При этом колебания чувствительности MOR у женщин зависят от изменения концентрации половых гормонов в течение месячного цикла. Эстрогены занимают здесь ключевую позицию: они могут действовать на нейроны эндорфиновой системы через классические ядерные рецепторы эстрогена (ERS1 и ESR2), которые функционируют как активируемые эстрогеном факторы транскрипции, а также через мембранные рецепторы, такие как рецептор эстрогена α (ER α)/рецептор эстрогена β (ER β)_{24,25} и ER, связанный с G-белком

(GPR30). Итогом этого становится либо повышение аффинности МОР к эндоморфину-2, либо увеличение плотности МОР на клеточной мембране [38].

В работах на лабораторных животных показано, что прием эстрадиола способствовал повышению экспрессии и повышал чувствительность МОР и к-опиоидных рецепторов [39]. Более того, введение эстрогенов усиливало эффект экзогенных опиоидов (морфина и оксикодона) [40]. Любопытно, что налоксон – ингибитор МОР – оказался антагонистом влияния 17β -эстрадиола на клеточную культуру, что косвенно подтверждает взаимосвязь между эффектами эстрогенов и эндорфинов [41].

Регуляторный эффект эстрогенов и риск развития системных РЗ

Как показано выше, эстрогены обладают естественным иммуномодулирующим и антиноцицептивным действием, способным сдерживать неконтролируемую активацию врожденного и приобретенного иммунитета, а также нейропластические процессы. Соответственно, снижение влияния эстрогенов на иммунную и нейроэндокринную систему – за счет уменьшения их концентрации в крови в силу естественных процессов (менопауза) или вследствие ятрогенных воздействий (гистерэктомия, антиэстрогенная терапия), а также снижения числа и аффинности рецепторов ESR1 и ESR2, может способствовать развитию аутоиммунной и иммуновоспалительной патологии [2].

Моделью, демонстрирующей связь между снижением влияния эстрогенов и развитием аутоиммунных нарушений, может служить дебют РА у женщин в перименопаузальном периоде. Гипотеза о роли эстрогенов и эстрогеновых рецепторов в появлении патогномичных для РА антител к циклическим цитруллинированным пептидам представлена в обзоре R. Sapir-Koren и соавт. [42]. По их мнению, активация рецепторов CD4+ Т-клеток под воздействием различных аутоантигенов в условиях дефицита эстрогена может приводить к формированию специфической субгруппы клеток, ассоциированных с аутоиммунными реакциями, – Th17. Снижение влияния эстрогенов может определять ключевой для патогенеза РА дисбаланс Th17/Treg (Т-регуляторных клеток), что вызывает появление клонов аутореактивных В-клеток, синтезирующих высокоспецифичные для этого заболевания антитела к циклическим цитруллинированным пептидам.

Роль дефицита эстрогенов в развитии аутоиммунных нарушений подтверждает ряд экспериментальных работ. Так, исследования A. Andersson [43] и R. Chen [44] и соавт. показали, что введение 17β -эстрадиола путем активации эстрогеновых рецепторов подавляет дифференцировку и миграцию Th17, а также тормозит развитие экспериментального артрита. Важно отметить, что экспрессия генов, определяющих синтез кальцийзависимой пептидиларгинин деиминазы (ПАД1-6), – фермента, ответственного за синтез цитруллинированных пептидов (активирующих рецепторы CD4+ Т-клеток), также находится под контролем ESR1 и ESR2. Это может быть связано с тем, что ферменты семейства ПАД играют важную роль в физиологии репродуктивной системы человека.

Интересные данные получены X. Hang и соавт. [45], показавшими способность эстрогенов подавлять активацию кислотозависимых ионных каналов (ASIC1a), которым придается важная роль в развитии повреждения хондроцитов при РА. Этот эффект реализуется путем подавления сигнального пути PI3K-AKT-mTOR через активацию связанного с G-пептидом рецептора эстрадиола (GPER1).



Рис. 1. Антиноцицептивные и противовоспалительные эффекты эстрогенов.

Примечание. Т – торможение, А – активация.

Fig. 1. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of estrogens.

В последние годы получены данные, указывающие на роль генетического полиморфизма генов, отвечающих за синтез структурных элементов эстрогеновых рецепторов, как возможного фактора риска развития РА. Вероятно, это связано с меньшей аффинностью отдельных вариантов ESR1 и ESR2 к эстрогенам, что определяет снижение иммунорегулирующего эффекта последних [46]. Так, в работе V. Dziedzicko и соавт. [47] показано, что возраст развития РА достоверно меньше у носительниц аллеля ESR1 rs9340799 А по сравнению с гомозиготами GG, а также у пациенток с генотипами ESR1 rs2234693 TT и CT по сравнению с гомозиготами CC.

Заключение

Эстрогены – естественные регуляторы нейроэндокринной и иммунной системы. Активация эстрогеновых рецепторов ESR1 и ESR2, широко представленных на нейронах и иммунокомпетентных клетках, оказывает обезболивающее действие и снижает риск развития иммунного воспаления (рис. 1). Напротив, дефицит эстрогенов, связанный с менопаузой или ятрогенным воздействием, ассоциируется с повышением риска развития ХБ и аутоиммунных нарушений. Аналогичные последствия могут быть связаны с мутацией генов, отвечающих за синтез белков эстрогеновых рецепторов. Эти данные позволяют расширить знания о патогенезе многих хронических заболеваний и патологических состояний, а также определяют целесообразность применения МГТ у ряда пациенток с РА и ХБ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГАМК – γ-аминомасляная кислота
МГТ – менопаузальная гормонотерапия
МОР – μ-опиоидный рецептор
ПАД – пептидиларгинин дегидрогеназа
РА – ревматоидный артрит
РЗ – ревматические заболевания

СЭС – серотонинэргическая система
ФМ – фибромиалгия
ХБ – хроническая боль
ЦНС – центральная нервная система
МАРК – митоген-активируемая протеинкиназа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-65 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-247-265
- Watt FE. Musculoskeletal pain and menopause. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):34-43. DOI:10.1177/2053369118757537
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2021 [Adamian LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, et al. Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov, 2021 (in Russian)].
- Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progesterin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt. 1):1063-73. DOI:10.1097/01.AOG.0000158120.47542.18
- Ho SC, Chan SG, Yip YB, et al. Menopausal symptoms and symptom clustering in Chinese women. *Maturitas*. 1999;33(3):219-27. DOI:10.1016/s0378-5122(99)00056-0
- Bardel A, Wallander MA, Wedel H, Svärdsudd K. Age-specific symptom prevalence in women 35-64 years old: a population-based study. *BMC Public Health*. 2009;9:37. DOI:10.1186/1471-2458-9-37
- Horimoto Y, Saito M, Kasumi F. Arthralgia in 329 Patients Taking Aromatase Inhibitors. *Breast Care (Basel)*. 2009;4(5):319-23. DOI:10.1159/000236050
- Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, et al. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9(9):866-72. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70182-7
- Laroche F, Coste J, Medkour T, et al. Classification of and risk factors for estrogen deprivation pain syndromes related to aromatase inhibitor treatments in women with breast cancer: a prospective multicenter cohort study. *J Pain*. 2014;15(3):293-303. DOI:10.1016/j.jpain.2013.11.004
- Borrie AE, Rose FA, Choi YH, et al. Genetic and clinical predictors of arthralgia during letrozole or anastrozole therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;183(2):365-72. DOI:10.1007/s10549-020-05777-1
- Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(4):989-1002. DOI:10.1016/s0889-857x(05)70180-0; PMID: 11084955
- Pamuk ON, Dönmez S, Kadir N. Increased frequencies of hysterectomy and early menopause in fibromyalgia patients: a comparative study. *Clin Rheumatol*. 2009;28(5):561-4. DOI:10.1007/s10067-009-1087-1
- Vincent A, Whipple MO, Luedtke CA, et al. Pain and other symptom severity in women with fibromyalgia and a previous hysterectomy. *J Pain Res*. 2011;4:325-9. DOI:10.2147/JPR.S25490
- Arslan HS, Nursal AF, Inanir A, et al. Influence of ESR1 Variants on Clinical Characteristics and Fibromyalgia Syndrome in Turkish Women. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(7):1326-32. DOI:10.2174/1871530320666200910110915
- Koca T, Koçyiğit B, Seyithanoğlu M, Berk E. The Importance of G-protein Coupled Estrogen Receptor in Patients With Fibromyalgia. *Arch Rheumatol*. 2019;34(4):419-25. DOI:10.5606/ArchRheumatol.2019.7236
- Smith SB, Reenilä I, Männistö PT, et al. Epistasis between polymorphisms in COMT, ESR1, and GCH1 influences COMT enzyme activity and pain. *Pain*. 2014;155(11):2390-9. DOI:10.1016/j.pain.2014.09.009
- Malyala A, Kelly MJ, Ronnekleiv OK. Estrogen modulation of hypothalamic neurons: activation of multiple signaling pathways and gene expression changes. *Steroids*. 2005;70(5-7):397-406. DOI:10.1016/j.steroids.2005.03.004
- Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol*. 1997;388(4):507-25. DOI:10.1002/(sici)1096-9861(19971201)388:4<507::aid-cne1>3.0.co;2-6
- Zhang W, Wu H, Xu Q, et al. Estrogen modulation of pain perception with a novel 17β-estradiol pretreatment regime in ovariectomized rats. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):2. DOI:10.1186/s13293-019-0271-5
- Oshima Y, Matsuda K, Yoshida A, et al. Localization of estrogen receptors alpha and beta in the articular surface of the rat femur. *Acta Histochem Cytochem*. 2007;40(1):27-34. DOI:10.1267/ahc.06015
- Carlsten H. Immune responses and bone loss: the estrogen connection. *Immunol Rev*. 2005;208:194-206. DOI:10.1111/j.0105-2896.2005.00326.x
- Nilsson BO. Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes. *Inflamm Res*. 2007;56(7):269-73. DOI:10.1007/s00011-007-6198-z
- Ushiyama T, Mori K, Inoue K, et al. Association of oestrogen receptor gene polymorphisms with age at onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(1):7-10. DOI:10.1136/ard.58.1.7
- Blanton HL, Barnes RC, McHann MC, et al. Sex differences and the endocannabinoid system in pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2021;202:173107. DOI:10.1016/j.pbb.2021.173107
- Yan XJ, Feng CC, Liu Q, et al. Vagal afferents mediate antinociception of estrogen in a rat model of visceral pain: the involvement of intestinal mucosal mast cells and 5-hydroxytryptamine 3 signaling. *J Pain*. 2014;15(2):204-17. DOI:10.1016/j.jpain.2013.10.012
- Pecins-Thompson M, Brown NA, Kohama SG, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA

- expression in rhesus macaques. *J Neurosci.* 1996;16(21):7021-9. DOI:10.1523/JNEUROSCI.16-21-07021.1996
27. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C, Streicher JM. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol.* 2002;23(1):41-100. DOI:10.1006/frne.2001.0225
 28. Martikainen IK, Hirvonen J, Kajander J, et al. Correlation of human cold pressor pain responses with 5-HT(1A) receptor binding in the brain. *Brain Res.* 2007;1172:21-31. DOI:10.1016/j.brainres.2007.07.036
 29. Osikowicz M, Mika J, Przewlocka B. The glutamatergic system as a target for neuropathic pain relief. *Exp Physiol.* 2013;98(2):372-84. DOI:10.1113/expphysiol.2012.069922
 30. Micevych PE, Mermelstein PG. Membrane estrogen receptors acting through metabotropic glutamate receptors: an emerging mechanism of estrogen action in brain. *Mol Neurobiol.* 2008;38(1):66-77. DOI:10.1007/s12035-008-8034-z
 31. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 2003;26(12):696-705. DOI:10.1016/j.tins.2003.09.017
 32. Yankova M, Hart SA, Woolley CS. Estrogen increases synaptic connectivity between single presynaptic inputs and multiple postsynaptic CA1 pyramidal cells: a serial electron-microscopic study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(6):3525-30. DOI:10.1073/pnas.051624598
 33. Castrillon EE, Cairns BE, Wang K, et al. Comparison of glutamate-evoked pain between the temporalis and masseter muscles in men and women. *Pain.* 2012;153(4):823-9. DOI:10.1016/j.pain.2012.01.003
 34. Tashiro A, Okamoto K, Bereiter DA. Chronic inflammation and estradiol interact through MAPK activation to affect TMJ nociceptive processing by trigeminal caudalis neurons. *Neuroscience.* 2009;164(4):1813-20. DOI:10.1016/j.neuroscience.2009.09.058
 35. Bäckström T, Haage D, Löfgren M, et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience.* 2011;191:46-54. DOI:10.1016/j.neuroscience.2011.03.061
 36. Schweizer-Schubert S, Gordon JL, Eisenlohr-Moul TA, et al. Steroid Hormone Sensitivity in Reproductive Mood Disorders: On the Role of the GABAA Receptor Complex and Stress During Hormonal Transitions. *Front Med (Lausanne).* 2021;7:479646. DOI:10.3389/fmed.2020.479646
 37. Gintzler AR, Schnell SA, Gupta DS, et al. Relationship of spinal dynorphin neurons to delta-opioid receptors and estrogen receptor alpha: anatomical basis for ovarian sex steroid opioid antinociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;326(3):725-31. DOI:10.1124/jpet.108.139816
 38. Gintzler AR, Liu NJ. Arbiters of endogenous opioid analgesia: role of CNS estrogenic and glutamatergic systems. *Transl Res.* 2021;234:31-42. DOI:10.1016/j.trsl.2021.02.002
 39. Cao DY, Ji Y, Tang B, Traub RJ. Estrogen receptor β activation is antinociceptive in a model of visceral pain in the rat. *J Pain.* 2012;13(7):685-94. DOI:10.1016/j.jpain.2012.04.010
 40. Molina-Martínez LM, Juárez J. Differential expression of μ -opioid receptors in the nucleus accumbens, amygdala and VTA depends on liking for alcohol, chronic alcohol intake and estradiol treatment. *Behav Brain Res.* 2020;378:112255. DOI:10.1016/j.bbr.2019.112255
 41. Farooqui M, Geng ZH, Stephenson EJ, et al. Naloxone acts as an antagonist of estrogen receptor activity in MCF-7 cells. *Mol Cancer Ther.* 2006;5(3):611-20. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-05-0016
 42. Sapir-Koren R, Livshits G. Rheumatoid arthritis onset in postmenopausal women: Does the ACPA seropositive subset result from genetic effects, estrogen deficiency, skewed profile of CD4(+) T-cells, and their interactions? *Mol Cell Endocrinol.* 2016;431:145-63. DOI:10.1016/j.mce.2016.05.009
 43. Andersson A, Stubelius A, Karlsson MN, et al. Estrogen regulates T helper 17 phenotype and localization in experimental autoimmune arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):32. DOI:10.1186/s13075-015-0548-y
 44. Chen RY, Fan YM, Zhang Q, et al. Estradiol inhibits Th17 cell differentiation through inhibition of ROR γ T transcription by recruiting the ER α /REA complex to estrogen response elements of the ROR γ T promoter. *J Immunol.* 2015;194(8):4019-28. DOI:10.4049/jimmunol.1400806
 45. Hang X, Zhang Z, Niu R, et al. Estrogen Protects Articular Cartilage by Downregulating ASIC1a in Rheumatoid Arthritis. *J Inflamm Res.* 2021;14:843-58. DOI:10.2147/JIR.S295222
 46. Qu Q, Jiang S, Li X. Correlation between estrogen receptor- α gene polymorphism and rheumatoid arthritis in females. *Panminerva Med.* 2020. DOI:10.23736/S0031-0808.19.03806-0
 47. Dziedziczko V, Kurzawski M, Safranow K, et al. Oestrogen receptor polymorphisms in female patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2011;40(5):329-33. DOI:10.3109/03009742.2011.563752

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2022

Специфическое лечение астенических состояний: в фокусе сульбутиамин

Ю.В. Быков^{✉1}, Р.А. Беккер²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

²Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве, Беэр-Шева, Израиль

Аннотация

В данной статье мы постарались представить читателю в краткой и сжатой форме данные о фармакокинетики и фармакодинамике препарата сульбутиамин (Энерион®), о механизмах его антиастенического действия, проанализировать и обобщить имеющуюся доказательную базу по эффективности и безопасности применения Энериона для лечения астенических состояний, провести сравнение его с некоторыми альтернативными препаратами. Результаты нашего обзора свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности Энериона при лечении астении, а также о наличии у него клинически значимых преимуществ перед всеми рассмотренными альтернативами.

Ключевые слова: сульбутиамин, тиамин, бенфотиамин, Энерион, астенические состояния

Для цитирования: Быков Ю.В., Беккер Р.А. Специфическое лечение астенических состояний: в фокусе сульбутиамин. Терапевтический архив. 2022;94(5):689–694. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201533

REVIEW

On the specific treatment of asthenic states: focus on sulbutiamine

Yuri V. Bykov^{✉1}, Roman A. Bekker²

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

²David Ben-Gurion University in Negev, Be'er-Sheva, Israel

Abstract

In this article, we try to present the available data regarding the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sulbutiamine (Enerion®), the mechanisms of its anti-asthenic action. Then we analyze and summarize the available evidence base considering the efficacy and safety of Enerion® for the treatment of asthenic syndromes. Then we compare Enerion® with some other drugs. The results of our review indicate the high efficacy and safety of sulbutiamine in the treatment of asthenia. Our results also show that Enerion® has some clinically relevant advantages over all alternatives we reviewed there.

Keywords: sulbutiamine, thiamine, benfotiamine, Enerion, asthenia

For citation: Bykov YuV, Bekker RA. On the specific treatment of asthenic states: focus on sulbutiamine. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):689–694. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201533

Введение

Астения – это неспецифический клинический синдром. Он проявляется в форме патологической усталости, вялости, эмоциональной лабильности, тревожности, гиперестезии, диссомнических нарушений, ощущения снижения энергии и работоспособности [1, 2]. Этот симптомокомплекс выявляется в любой возрастной группе и во всех социальных слоях общества [3].

По данным Н.В. Вахниной и соавт., опубликованным еще в 2015 г. (т.е. задолго до пандемии COVID-19), астенические состояния разной степени выраженности диагностируются у 10–45% населения Российской Федерации. Между тем до 80% реконвалесцентов, перенесших COVID-19, в ближайшие недели и месяцы, а иногда и годы после выздоровления от острой фазы заболевания предъявляют жалобы на те или иные нейропсихиатрические проявления «постковидного синдрома», причем одной из основных жалоб при этом является как раз астения. Это заставляет предполагать, что распространенность астенических состояний после пандемии COVID-19 в РФ могла значительно увеличиться, хотя более новых статистических данных по этому вопросу пока нет [3, 4].

Предполагается, что патогенез астении связан с истощением запасов энергетических веществ и нейромедиаторов в центральной нервной системе (ЦНС), прежде всего со снижением активности восходящей активирующей части ретикулярной формации, которая отвечает за поддержание состояния бодрствования организма [1, 5].

Таким образом, клинические проявления астении рассматриваются как сигнал о перегрузке восходящей активирующей части ретикулярной формации или об ее аутоинтоксикации продуктами метаболизма. В результате этого временно снижаются умственная и/или физическая активность и работоспособность [5].

В этой части ретикулярной формации преобладают холинергические нейроны. Поэтому дисфункция холинергической системы мозга играет важную роль в патофизиологии астении [1].

Для лечения астении в разное время и разными авторами были предложены более 40 различных препаратов [6]. Среди лекарств, предложенных для лечения астении, имеются как представители психофармакотерапии, в частности антидепрессанты, анксиолитики, психостимуляторы, так и неспецифические средства: витамины, микроэлементы,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Быков Юрий Витальевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи педиатрической фак-та ФГБОУ ВО СГМУ. Тел.: +7(962)443-04-92; e-mail: yubykov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4705-3823

Беккер Роман Александрович – фак-т электроники и компьютерных наук Университета им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. ORCID: 0000-0002-0773-3405

✉ **Yuri V. Bykov.** E-mail: yubykov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4705-3823

Roman A. Bekker. ORCID: 0000-0002-0773-3405

Таблица 1. Сравнительная характеристика некоторых препаратов для лечения астении**Table 1. Comparative characteristics of some drugs for the treatment of asthenia**

Свойства	Энерион® [7]	Мельдоний [8, 9]	Винпоцетин [10]	Смесь янтарной кислоты, никотинамида, рибофлавина и инозина [11]
Влияние на астению в инструкции по медицинскому применению	Доказано: в плацебо-контролируемых РКИ у человека, а также в исследованиях у человека с активным контролем были получены доказательства эффективности лекарственного препарата Энерион® при симптоматическом лечении функциональной астении	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют
Фармакодинамика	Направленное действие на структуры головного мозга, ответственные за развитие астении. Проникает через ГЭБ, накапливается в клетках ретикулярной формации, гиппокампе и зубчатой извилины, а также клетках волокон Пуркинье и клубочках зернистого слоя мозжечка	Неспецифическое действие	Неспецифическое действие	Неспецифическое действие
Сбалансированное действие	Не вызывает гиперстимуляции и избыточной седации	Обладает стимулирующим действием	Нет данных	Вызывает нарушение сна, головокружения, мигрень
Противопоказания и применение с осторожностью	Не имеет специфических для лекарственных средств ограничений	Имеет специфическое для лекарственных средств противопоказание: повышение внутричерепного давления. С осторожностью применять при заболеваниях печени и почек	С осторожностью: болезни органов пищеварения [эрозии, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, гастриты и дуодениты (в стадии обострения)]; артериальная гипотензия; нефролитиаз; сопутствующая подагра; гиперурикемия	Противопоказаниями являются тяжелые формы аритмии, выраженная ишемическая болезнь сердца, лактация, беременность (ввиду отсутствия данных о безопасности)

общеукрепляющие препараты, различные средства, улучшающие кровоснабжение ЦНС и/или мозговой метаболизм (ноотропные, нейрососудистые и нейрометаболические препараты), адаптогенные средства и др. [6].

Важно понимать, что лечение любого астенического синдрома требует специфического воздействия на основную причину симптомокомплекса астении, описанную ранее.

В **табл. 1** нами представлена сравнительная характеристика некоторых препаратов, предложенных в разное время и разными авторами для лечения астении. Таблица составлена на основе официальных инструкций по медицинскому применению каждого из этих препаратов, а также имеющихся в литературе данных научных исследований по каждому из этих препаратов.

Как видно из материалов этой таблицы, препарат Энерион® (сульбутиамин), в отличие от таких альтернативных препаратов, тоже предлагавшихся для лечения астении, как

мельдоний¹, винпоцетин², смесь янтарной кислоты, никотинамида, рибофлавина и инозина³, обладает специфическим, доказанным в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) воздействием на астению, имеет астению в числе официально утвержденных показаний к применению, способен избирательно накапливаться именно в тех структурах мозга, которые, как предполагается, могут принимать участие в механизмах патогенеза астении, имеет хорошо изученную и предсказуемую фармакокинетику и фармакодинамику.

К числу важных преимуществ Энериона® перед вышеупомянутыми альтернативными препаратами для лечения астении, как видно из **табл. 1**, относятся также хорошая переносимость, малое количество побочных эффектов (ПЭ), отсутствие специфических противопоказаний к его применению.

¹Инструкция по применению препарата Милдронат®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6aeafea-558e-47cd-82b8-26847428ad54&t=. Ссылка активна на 12.04.2022.

²Инструкция по применению препарата Кавинтон®. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&Trad eNmR=%D0%9A%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%BE%D0%BD&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>. Ссылка активна на 12.04.2022.

³Инструкция по применению Цитофлавин®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cf269c31-6e29-4fbb-9a14-c9a698cbf2ad&t=. Ссылка активна на 12.04.2022.

Сульбутиамин: фармакодинамика и механизм действия

Сульбутиамин является высоколипофильным соединением, гораздо более липофильным, чем его родительское соединение – витамин В₁ (тиамин). Благодаря своей высокой липофильности сульбутиамин гораздо легче, чем тиамин, преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В мозговой ткани тиамин превращается в сульбутиамин, а затем — в тиаминпирофосфатные эфиры – тиаминмонофосфат (тиаминпирофосфат), тиаминдифосфат и тиаминтрифосфат [12, 13].

Было показано, что содержание в головном мозге подопытных животных как сульбутиамина и тиамина, так и фосфорилированных производных тиамина (в том числе его активной коферментной формы – тиаминдифосфата, известной как кокарбоксилаза, и его «нейромедиаторной» формы – тиаминтрифосфата) значительно повышается как после однократного, так и после хронического введения сульбутиамина. Кроме того, также обнаружено, что введение подопытным животным сульбутиамина оказывает стабилизирующее воздействие на мембраны нейронов, повышает биосинтез в нейронах холинсодержащих фосфолипидов (являющихся основными компонентами двухслойной липидной мембраны нейронов), увеличивает пластичность мембран нейронов и их устойчивость к повреждающим воздействиям [12, 13].

Еще в 1980-х годах показано, что сульбутиамин способен улучшать холинергическую нейротрансдукцию в гиппокампальной области мозга экспериментальных животных. Параллельно этому у экспериментальных животных наблюдалось улучшение показателей памяти и обучаемости. После этого Энерион® начали применять для лечения состояний умственного переутомления [14].

Также была показана способность сульбутиамина достоверно увеличивать плотность М- и Н-холинергических рецепторов в восходящей активирующей части ретикулярной формации, базальных ядрах переднего мозга, гиппокампе и других структурах головного мозга, в обеспечении нормального функционирования которых важную роль играет именно холинергическая иннервация [15].

Позднее было обнаружено, что прохолинергическое действие сульбутиамина в ЦНС в значительной своей части основывается на том, что препарат способен усиливать захват и утилизацию нейронами холина, который является необходимым прекурсором в биосинтезе как ацетилхолина, так и холинсодержащих фосфолипидов. Кроме того, с помощью иммуофлюоресцентного гистохимического анализа было показано, что сульбутиамин способен избирательно накапливаться в клетках восходящей активирующей части ретикулярной формации, базальных ядрах переднего мозга и других областях, богатых холинергическими нейронами [1].

Однако положительное действие сульбутиамина на функционирование ЦНС отнюдь не ограничивается одной лишь холинергической системой. Так, показано, что под влиянием сульбутиамина в коре больших полушарий головного мозга экспериментальных животных наблюдается повышение плотности одного из подтипов ионотропных глутаматергических рецепторов – так называемых каинатных рецепторов. При этом увеличивается связывание глутамата с этим подтипом рецепторов. Это заставляет полагать, что сульбутиамин и/или его метаболиты могут оказывать косвенное модулирующее влияние на глутаматергическую нейротрансдукцию в ЦНС [16].

В свою очередь, изменения в глутаматергической нейротрансмиссии, происходящие под влиянием сульбутиа-

мина, приводят к косвенному усилению в ЦНС 3 разновидностей моноаминергической нейротрансмиссии, прежде всего дофаминергической и норадренергической [16, 17].

Между тем дефициту норадренергической нейротрансмиссии приписывается возникновение таких симптомов, весьма сходных с симптомами астенического синдрома, как вялость, апатия, дефицит энергии, снижение работоспособности, нарушения концентрации внимания, повышенная сонливость, дефициту дофаминергической нейротрансмиссии – снижение мотивации, воли, инициативы, побуждений, интересов, дефициту серотонинергической нейротрансмиссии – возникновение таких симптомов, как тревожность, нарушения сна, эмоциональная лабильность [16, 18].

Показано также, что хроническая блокада дофаминергической нейротрансдукции при длительном приеме антипсихотиков приводит к снижению плотности каинатных рецепторов в ЦНС. Это, в свою очередь, может способствовать косвенному ухудшению показателей работы 3 моноаминергических систем мозга. Предполагается, что именно этот механизм может лежать в основе давно известного «астенизирующего» действия высоких доз антипсихотиков, а также механизма развития вторичных «нейролептических депрессий», нейролептик-индуцированных когнитивных нарушений, нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома, проявляющегося, в частности, апатией, абулией, амотивацией [18, 19].

Отсюда видно, что влияние на каинатную глутаматергическую нейротрансдукцию и косвенная положительная модуляция через нее активности 3 основных моноаминергических систем мозга, прежде всего дофаминергической и норадренергической, особенно в префронтальной коре, может играть важную роль в общем механизме терапевтического действия сульбутиамина при астенических состояниях [16].

Кроме того, показано, что сульбутиамин способствует восстановлению нормальных циркадных ритмов, в частности нормального суточного паттерна секреции мелатонина и кортизола. Между тем нарушения циркадного ритма приводят к развитию астенических, тревожных и депрессивных состояний, нарушениям памяти, расстройствам концентрации внимания и обучаемости, нарушениям фазовой структуры и архитектоники сна [1].

В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* показано наличие у сульбутиамина нейропротективного действия, которое реализуется, в частности, за счет повышения под его влиянием секреции ростовых факторов нейронов, таких как BDNF и NGF, что приводит к повышению жизнестойкости нейронов за счет стабилизации липидных мембран нейронов и повышения биосинтеза фосфатидилхолинов, модуляции синаптической нейротрансдукции, а также антиоксидантного действия сульбутиамина, обусловленного наличием в его структуре дисульфидного мостика и связанной с этим защитой нейронов от вредного воздействия окислительного стресса [20, 21].

В экспериментальной модели синдрома дефицита внимания и гиперактивности у макаков-резусов было показано, что введение сульбутиамина способствует улучшению концентрации внимания, уменьшению количества ошибок при выполнении заданий, повышению вовлеченности и заинтересованности животных в ходе эксперимента, снижению их отвлекаемости, повышению бдительности (бдительности, способности тщательно отслеживать обстановку) [22].

В экспериментальных моделях депрессии на животных было показано, что сульбутиамин может также обладать антидепрессивным, противотревожным и антистрессовым действиями [23]. Он ускоряет обратную регрессию

психической и поведенческой заторможенности под влиянием антидепрессантов, уменьшает проявления у животных таких типичных поведенческих моделей, имитирующих поведенческие симптомы большого депрессивного расстройства у человека, как «выученная беспомощность» и «избегающее поведение» [24].

Сульбутиамин, тиамина гидробромид и бенфотиамин: есть ли разница с фармакологической точки зрения?

Достаточно давно было показано, что введение тиамина гидробромидом или бенфотиамин в отличие от введения сульбутиамина приводит к значительному повышению содержания тиамина и его фосфорилированных форм в плазме крови, ткани печени и скелетных мышцах, но не в головном мозгу и не в ликворной жидкости [24].

Этот факт хорошо объясняет, почему лечебное действие тиамина или бенфотиамина при тяжелых формах гиповитаминоза В₁ (например, при болезни бери-бери или на фоне хронического алкоголизма) достаточно ограниченное и наблюдается преимущественно в периферических тканях, а не в ЦНС. Например, тиамин или бенфотиамин в такой ситуации может оказаться эффективным в отношении устранения полинейропатии и кардиомиопатии, отеков, но не в отношении устранения симптомов синдрома Корсакова-Вернике [24].

В то же время сульбутиамин, будучи высоколипофильным производным тиамина, хорошо проникает через ГЭБ, накапливается в ткани головного мозга, увеличивает в его клетках содержание тиамина и его фосфорилированных форм и эффективно устраняет все симптомы дефицита витамина В₁ – не только периферические, но и центральные, мозговые [24].

Чтобы добиться у экспериментальных животных с помощью введения тиамина или бенфотиамина сопоставимого с сульбутиамином лечебного эффекта в отношении поражений ЦНС (а не только поражений периферических органов), вызванных длительным дефицитом тиамина, нужны очень высокие дозы тиамина или бенфотиамина (100–200 мг/кг/сут), причем на протяжении длительного времени [25].

Поскольку такие высокие дозы тиамина или бенфотиамина крайне затруднительно и непрактично (если не вообще невозможно) использовать у человека, то введение людям сульбутиамина при симптомах возможного дефицита тиамина со стороны ЦНС, в том числе при астенических состояниях, гораздо более научно обосновано и терапевтически перспективно, чем введение им тиамина или бенфотиамина при тех же симптомах [25].

Доказательная база по эффективности и безопасности применения сульбутиамина в лечении астенических состояний

В 2004 г. группа российских исследователей опубликовала результаты небольшого открытого проспективного исследования, посвященного изучению эффективности и безопасности амбулаторного применения сульбутиамина при лечении астенического синдрома у подростков [26].

В этом исследовании приняли участие 58 подростков в возрасте от 15 до 18 лет, страдающих различными психическими патологиями невротического или пограничного уровня с преобладанием в картине болезни астенической симптоматики. Авторы исследования констатировали, что в их выборке пациентов сульбутиамин проявил клинически значимое антиастеническое, ноотропное (прокогнитивное), а также умеренное анксиолитическое, антидепрессивное и везетостабилизирующее действия [26].

Переносимость сульбутиамина этими пациентами оказалась очень хорошей: в исследовании не зарегистрировано ни одного случая развития ПЭ, а также ни одного случая отказа от продолжения лечения сульбутиамином [26].

Другая статья, также опубликованная в 2004 г., описывает результаты еще одного открытого проспективного исследования, которое было посвящено, напротив, изучению эффективности и безопасности амбулаторного применения сульбутиамина у гериатрических пациентов, тоже с астеническими состояниями. Авторы этого исследования пришли к выводу, что в данной субпопуляции пациентов с астеническим синдромом сульбутиамин (400 мг/сут) способен не только достоверно уменьшать симптомы астении, но также улучшать показатели когнитивного функционирования, которые с возрастом неизбежно снижаются [15].

В 2005 г. С.В. Гурак и соавт. опубликовали данные о том, что открытое назначение сульбутиамина (400 мг/сут в 2 приема) 30 пациентам, недавно перенесшим тяжелую сердечно-сосудистую катастрофу (ишемический инсульт или острый инфаркт миокарда), привело к уменьшению проявлений постинсультной или постинфарктной астении, ускорению восстановления, способствовало профилактике развития постинсультных и постинфарктных депрессивных расстройств [27].

Кроме того, вышеупомянутые авторы отметили очень хорошую переносимость сульбутиамина в данной подгруппе пациентов, отсутствие у данного препарата каких-либо значимых ПЭ. Отдельно они подчеркнули отсутствие у сульбутиамина риска нежелательных межлекарственных взаимодействий и удобство его сочетания с другими лекарствами. Это особенно важно у постинсультных и постинфарктных пациентов, которые нередко вынуждены принимать одновременно много разных лекарств [27].

В 2007 г. группа французских исследователей, основываясь на данных об улучшении холинергической и модуляции глутаматергической нейротрансмиссии у экспериментальных животных под влиянием сульбутиамина, а также на данных о том, что нарушения в работе холинергической и глутаматергической системы мозга играют важную роль в общих механизмах патогенеза болезни Альцгеймера (БА), попытались применить сульбутиамин в качестве адъювантного средства для лечения БА в дополнение к таким официально утвержденным средствам ее лечения, как мемантин [бесконкурентный антагонист N-methyl-D-aspartate (NMDA)-подтипа глутаматергических рецепторов, позитивный аллостерический модулятор магниевого сайта NMDA-рецепторов] и/или ингибиторы ацетилхолинэстеразы, улучшающие холинергическую нейротрансмиссию [28].

Это исследование было организовано как двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ. Его авторы сумели показать, что добавление сульбутиамина к стандартным средствам лечения БА (мемантину и/или ингибиторам ацетилхолинэстеразы) приводит к улучшению эпизодической памяти у пациентов с БА, а также к уменьшению выраженности сопутствующей астенической и депрессивной симптоматики, повышению дневной активности пациентов, уменьшению патологической дневной сонливости по сравнению с добавлением плацебо [28].

В 2008 г. Д. Хасанова и соавт. показали, что назначение сульбутиамина в составе комплексной терапии пациентам, находящимся в раннем постинсультном периоде, уменьшает выраженность проявлений постинсультной астении, постинсультной депрессии, постинсультных когнитивных нарушений, ускоряет течение восстановительного периода, способствует улучшению неврологического статуса

(уменьшению выраженности нарушений двигательных функций и речи). В этом исследовании сульбутиамин назначался в дозе 400 мг/сут в 2 приема на протяжении 4 нед. Переносимость препарата была очень хорошей, значимых ПЭ не было зарегистрировано [29].

В 2014 г. М.А. Лебедев и соавт. опубликовали систематический обзор и метаанализ, посвященные обобщению данных различных РКИ эффективности и безопасности применения сульбутиамина для симптоматического лечения функциональных астенических расстройств. Эти авторы заключили, что в целом ряде двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ с использованием психометрических тестов и оценочных шкал были убедительно показаны высокая эффективность и безопасность, хорошая переносимость курсового приема сульбутиамина (до 4 нед) в дозах 400–600 мг/сут, разделенных на 2 или 3 приема, при лечении функциональных астенических расстройств [30].

Наконец, самые свежие (2017 г.) данные, имеющие отношение к изучению эффективности и безопасности применения сульбутиамина при лечении астенических состояний того или иного генеза, исходят из Индии. Это исследование по своему дизайну было ретроспективным и обсервационным. Его авторы сумели показать, что применение сульбутиамина в дозе 400 мг/сут в 2 приема приводит к статистически достоверному снижению общего балла по шкале утомляемости и по 3 подшкалам, оценивающим физические, когнитивные и психоэмоциональные симптомы утомляемости у пациентов с рассеянным склерозом. У 52% пациентов применение сульбутиамина привело к полному исчезновению усталости [21].

Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, препарат Энерион® (сульбутиамин) является высокоэффективным и безопасным средством для симптоматического лечения астенических состояний самого различного генеза.

В этом качестве Энерион® имеет целый ряд преимуществ перед такими альтернативными препаратами, также предлагавшимися в разное время и различными авторами для лечения функциональных астенических расстройств, как мельдоний, винпоцетин, смесь янтарной кислоты с рибофлавином, никотиномидом и инозином.

К числу преимуществ Энериона перед вышеупомянутыми альтернативами можно отнести, в частности, хорошо изученную фармакодинамику и фармакокинетику данного препарата, наличие у Энериона доказанного воздействия в первую очередь именно на центральные, мозговые проявления астенического синдрома (а не преимущественно на периферические, как в случае с мельдонием), наличие обширной и убедительной доказательной базы, подтверждающей его эффективность и безопасность в данном контексте, а также его хорошую переносимость, редкость возникновения ПЭ, отсутствие существенных противопоказаний к применению, возможное наличие у Энериона сопутствующего прокогнитивного (ноотропного), антидепрессивного, противотревожного и вегетостабилизирующего действия.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

БА – болезнь Альцгеймера
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ПЭ – побочный эффект
РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ЦНС – центральная нервная система
BDNF – brain-derived neurotrophic factor
NGF – nerve growth factor
NMDA – N-methyl-D-aspartate

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Морозов П.В. Новое в лечении астении. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2005;3(7):154-9 [Morozov PV. New in the treatment of asthenia. *Psychiatry and Ppsychopharmacotherapy*. 2005;3(7):154-9 (in Russian)].
2. Чутко Л.С. Астенические расстройства в клинической практике. *Медицинский совет*. 2011;9-10:104-7 [Chutko LS. Asthenic disorders in clinical practice. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2011;9-10:104-107 (in Russian)].
3. Вахнина Н.В., Калимеева Е.Ю. Применение витаминно-минеральных комплексов в составе ноотропной терапии при астенических состояниях и неврологических расстройствах. *Медицинский совет*. 2015;11:12-6 [Vakhnina NV, Kalinicheva EYu. The use of vitamin and mineral complexes as part of nootropic therapy for asthenic conditions and neurological disorders. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2015;11:12-6 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-11-12-16
4. Петрова Н.Н., Морозов П.В., Маркин А.В., и др. Пандемия COVID-19: актуальные вызовы времени, а также новейшие данные к вопросу рационального выбора психофармакотерапии у пациентов с SARS-CoV-2. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020;6(22):8-24 [Petrova NN, Morozov PV, Markin AV, et al. The COVID-19 pandemic: current challenges of the time, as well as the latest data on the rational choice of psychopharmacotherapy in patients with SARS-CoV-2. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2020;6(22):8-24 (in Russian)].

5. Воробьева А.А. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия. *Русский медицинский журнал*. 2009;20(17):1330-3 [Vorobyeva AA. Asthenic conditions: effective and safe therapy. *Russian Medical Journal*. 2009;20(17):1330-3 (in Russian)].
6. Шакирова И.Н., Дюкова Г.М. Астения – междисциплинарная проблема. *Трудный пациент*. 2012;5(10):14-6 [Shakirova IN, Dyukova GM. Asthenia – an interdisciplinary problem. *Trudnyy Pacient = Difficult Patient*. 2012;5(10):14-6 (in Russian)].
7. Starling-Soares B, Carrera-Bastos P, Bettendorff L. Role of the synthetic B1 vitamin sulbutiamine on health. *J Nutr Metab*. 2020;2020:9349063. DOI:10.1155/2020/9349063
8. Филиппова А.В., Переверзев А.П., Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д. Милдронат. Синдром хронической усталости. *Медицинский алфавит*. 2020;7:15-20 [Filippova AV, Pereverzev AP, Ebzeeva EYu, Ostroumova OD. Mildronat. Chronic fatigue syndrome. *Medical Alphabet*. 2020;7:15-20 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2020-7-15-20
9. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. *Медицинский совет*. 2021;6(14):110-7 [Statsenko ME, Turkina SV, Pushkova YUE. New data on a well-known drug: focus on meldonium. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;6(14):110-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-14-110-117
10. Семак А.Е., Дымковская М.Н., Жарко А.Е., и др. Опыт использования и сравнительный анализ эффективности препаратов кавинтон и винпоцетин в лечении инфаркта мозга в раннем восстановительном периоде. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2014;5:7-14 [Semak AE, Dymkovskaya MN, Zharko AE, et al. Experience in the use and comparative analysis of the effectiveness of the drugs cavinton and vinpocetine in the treatment of cerebral infarction in the early recovery period. *Medical Business: Scientific and Practical Therapeutic Journal*. 2014;5:7-14 (in Russian)].
11. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., и др. Возможности применения Цитофлавина при лечении когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с головными болями напряжения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;11(119):32-6 [Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA, et al. The possibilities of using Cytoflavin in the treatment of cognitive and emotional disorders in patients with tension headaches. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;11(119):32-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20191191132
12. Bettendorff L, Weekers L, Wins P, Schoffeniels E. Injection of sulbutiamine induces an increase in thiamine triphosphate in rat tissues. *Biochem Pharmacol*. 1990;40(11):2557-60. DOI:10.1016/0006-2952(90)90099-7
13. Bettendorff L, Wins P, Lesourd M. Subcellular localization and compartmentation of thiamine derivatives in rat brain. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Res*. 1994;1222(1):1-6. DOI:10.1016/0167-4889(94)90018-3
14. Micheau J, Durkin TP, Destrade C, et al. Chronic administration of sulbutiamine improves long term memory formation in mice: Possible cholinergic mediation. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985;23(2):195-8. DOI:10.1016/0091-3057(85)90555-6
15. Михайлова Н.М. Применение Энериона для лечения астенических расстройств в психогериатрической практике. *Психиатрия*. 2004;4(10):65-75 [Mikhailova NM. The use of Enerion for the treatment of asthenic disorders in psychogeriatric practice. *Psychiatry*. 2004;4(10):65-75 (in Russian)].
16. Trovero F, Gobbi M, Weil-Fuggaza J, et al. Evidence for a modulatory effect of sulbutiamine on glutamatergic and dopaminergic cortical transmissions in the rat brain. *Neurosci Lett*. 2000;292(1):49-53. DOI:10.1016/S0304-3940(00)01420-8
17. Meltzer LT, Christoffersen CL, Serpa CA. Modulation of dopamine neuronal activity by glutamate receptor subtypes. *Neurosci Biobehav Rev*. 1997;21(4):511-8. DOI:10.1016/S0149-7634(96)00030-9
18. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge university press, 2013.
19. Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Clozapine and haloperidol differentially affect AMPA and kainate receptor subunit mRNA levels in rat cortex and striatum. *Brain Res Mol Brain Res*. 1997;47(1-2):331-8. DOI:10.1016/S0169-328X(97)00064-8
20. Kwag J, Majid AS, Kang KD. Evidence for neuroprotective effect of sulbutiamine against oxygen-glucose deprivation in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(11):1759-64. DOI:10.1248/bpb.34.1759
21. Sevim S, Kaleağasi H, Taşdelen B. Sulbutiamine shows promising results in reducing fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;16:40-3. DOI:10.1016/j.msard.2017.05.010
22. Balzamo E, Vuilloncacciottolo G. Facilitation de l'état de veille d'un traitement semi-chronique par la sulbutiamine (Arcalion) chez Macaca mulatta. *Rev d'Electroencéphalographie Neurophysiol Clin*. 1982;12(4):373-8. DOI:10.1016/S0370-4475(82)80029-4
23. Léo H, Poirier MF, Ollat H, Elatki S. Effects of sulbutiamine (Arcalion 200) on psycho-behavioral inhibition in major depressive episodes. *Encephale*. 2000;26(2):70-5.
24. Volvert ML, Seyen S, Piette M, et al. Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives. *BMC Pharmacol*. 2008;8(1):10. DOI:10.1186/1471-2210-8-10
25. Sambon M, Wins P, Bettendorff L. Neuroprotective effects of thiamine and precursors with higher bioavailability: focus on benfotiamine and dibenzoylthiamine. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5418. DOI:10.3390/ijms22115418
26. Головина А.Г. Энерион в терапии астенических расстройств у подростков в амбулаторной психиатрической практике. *Психиатрия*. 2004;3(9):43-9 [Golovina AG. Enerion in the treatment of asthenic disorders in adolescents in outpatient psychiatric practice. *Psychiatry*. 2004;3(9):43-9 (in Russian)].
27. Гурак С.В., Парфенов В.А. Астения после инсульта и инфаркта миокарда и ее лечение энерионом. *Клиническая геронтология*. 2005;8(11):9-12 [Gurak SV, Parfenov VA. Asthenia after stroke and myocardial infarction and its treatment with enerion. *Clinical Gerontology*. 2005;8(11):9-12 (in Russian)].
28. Ollat H, Laurent B, Bakchine S, et al. Effects of the association of sulbutiamine with an acetylcholinesterase inhibitor in early stage and moderate Alzheimer disease. *Encephale*. 2007;33(2):211-5. DOI:10.1016/S0013-7006(07)91552-3
29. Хасанова Д., Мухутдинова Э., Житкова Ю. Энерион (сульбутиамин) в лечении постинсультного астенического синдрома. *Врач*. 2008;7:66-9 [Khasanova D, Mukhutdinova E, Zhitkova Yu. Enerion (sulbutiamine) in the treatment of post-stroke asthenic syndrome. *Doctor*. 2008;7:66-69 (in Russian)].
30. Лебедев М.А., Палатов С.Ю., Ковров Г.В. Усталость и ее проявления. *Русский медицинский журнал*. 2014;4(22):282-6 [Lebedev MA, Palatov SYu, Kovrov GV. Fatigue and its manifestations. *Russian Medical Journal*. 2014;4(22):282-286 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

Неинфекционное воспалительное поражение аорты и крупных артерий

Т.В. Бекетова✉

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;
ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет», Москва, Россия

Аннотация

Рассматриваются различные формы воспалительного поражения аорты и крупных артерий, включая хронический периаортит, а также методы их диагностики. К наиболее распространенным относятся васкулиты крупных сосудов, вместе с тем поражение аорты и крупных артерий возможно при различных других ревматических и воспалительных заболеваниях, вследствие лекарственной или паранеопластической реакции. Решающее значение для уточнения фазы болезни и определения тактики лечения принадлежит визуализации с помощью инструментальных методов обследования.

Ключевые слова: аортит, системный васкулит, гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу, синдром Когана, болезнь Бехчета, АНЦА-ассоциированный васкулит, болезнь Ормонда, идиопатический ретроперитонеальный фиброз, IgG4-связанное заболевание, синдром Эрлгейма–Честера, методы диагностики

Для цитирования: Бекетова Т.В. Неинфекционное воспалительное поражение аорты и крупных артерий. Терапевтический архив. 2022;94(5):695–703. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201500

LECTURE

Non-infectious diseases of the aorta and large arteries

Tatiana V. Beketova✉

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
Central Clinical Hospital with Polyclinic, Moscow, Russia;
Moscow Polytechnic University, Moscow, Russia

Abstract

This article describes the various forms of inflammatory lesions of the aorta and large arteries, including chronic periaortitis, as well as the diagnostic methods are considered. Large vessel vasculitis represent the most common entities, however, there is also an association with other rheumatological or inflammatory diseases, drug-induced or paraneoplastic entities. Instrumental imaging modalities play an important role in the diagnosis.

Keywords: aortitis, systemic vasculitis, giant cell arteritis, Takayasu arteritis, Cogan syndrome, Behcet disease, ANCA-associated vasculitis, Ormond's disease, idiopathic retroperitoneal fibrosis, IgG4-related disease, Erdheim–Chester disease, imaging in diagnosis, large vessel vasculitis

For citation: Beketova TV. Non-infectious diseases of the aorta and large arteries. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):695–703. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201500

Поражение аорты и крупных артерий может быть следствием хронического неинфекционного воспаления сосудистой стенки. Развитие аортита и аортоартериита характерно для широкого спектра заболеваний из группы системных васкулитов (СВ), может осложнять течение иммуновоспалительных ревматических заболеваний, воспалительных заболеваний суставов и позвоночника, различных других хронических воспалительных заболеваний или являться следствием медикаментозной или лучевой терапии, проявлением паранеопластической реакции. Термин «хронический периаортит» применяют для обозначения воспалительного процесса, распространяющегося со стенки аорты, обычно интраваскулярной части, и общих подвздошных артерий в ретроперитонеальные мягкие ткани [1, 2]. Наиболее известной причиной хронического периаортита является идиопатический ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда, впервые описанная в 1948 г.), иммуноглобулин (Ig)G4-связанное заболевание (IgG4-C3). По данным лите-

ратуры, 30–60% случаев болезни Ормонда можно отнести к IgG4-C3 [3]. Распространенность аортоартериита и периаортита при отдельных нозологических формах достаточно вариабельна. Основные заболевания, протекающие с аортитом и/или периаортитом, приведены в табл. 1.

Распространенность неинфекционного воспалительного поражения аорты и крупных артерий изучена недостаточно. Вероятно, значительное число случаев остается невыявленным. По данным ряда исследователей [4–6], среди оперированных пациентов с патологией аорты частота хронических иммуновоспалительных заболеваний варьирует от 1,8 до 8,8%. При планомерном обследовании пациентов с гигантоклеточным артериитом (ГКА) с использованием различных методов визуализации поражение аорты диагностируют в 40–80% случаев [7–9].

Выделяют четыре морфологических варианта аортита: наиболее распространенный – неинфекционный гранулематозный (артериит Такаясу – АТ, ГКА, гранулематоз

Информация об авторе / Information about the author

✉Бекетова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. отд.-нием ревматологии с нефрологическими койками и кабинетом терапии генно-инженерными биологическими препаратами ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», проф. каф. инфокогнитивных технологий ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет». E-mail: tvbek@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-2641-9785

✉Tatiana V. Beketova. E-mail: tvbek@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-2641-9785

с полиангиитом, ревматоидный артрит, саркоидоз), лимфо-плазмоцитарный (IgG4-C3, системная красная волчанка – СКВ, анкилозирующий спондилит, сифилис), смешанный (болезнь Когана, рецидивирующий полихондрит, болезнь Бехчета) и инфекционный (при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, сальмонеллой, грамположительными кокками, микобактериальной инфекцией, сифилисом, бруцеллезом) [10]. Последний в дальнейшем не будет рассматриваться.

В соответствии с международной классификацией СВ, принятой в 2012 г. в Chapel Hill (США) [11], первичные СВ подразделяют в зависимости от калибра пораженных сосудов на СВ крупных, средних, мелких сосудов и вариабельные СВ (табл. 2).

Кроме того, выделяют васкулит одного органа (к чему можно относить изолированный аортит) и вторичные СВ, связанные с различными хроническими воспалительными заболеваниями или определенным этиологическим фактором (лекарства, инфекции). Опубликованы сообщения о редких случаях аортита, вызванных химиотерапией при злокачественных новообразованиях, например применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [11–14], а также лучевой терапией [15, 16]. Описаны единичные наблюдения воспаления аорты при злокачественных новообразованиях [4, 17]. Причиной аортита могут становиться такие инфекционные заболевания, как сифилис, туберкулез, бруцеллез.

Воспалительное поражение аорты является типичным проявлением СВ крупных сосудов, таких как АТ [18–20] и ГКА [7–9, 20–22]. Кроме того, вторичный васкулит с аортитом с высокой частотой (>10%) может встречаться при анкилозирующем спондилоартрите [23, 24] и псориатическом спондилоартрите [25], вариабельном васкулите при синдроме Когана [26–28], рецидивирующем полихондрите [29–33], болезни Кавасаки [34]. Реже аортит описывают при болезни Бехчета [35], СКВ [36–39], хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) [25]. Единичные случаи аортита описаны при СВ, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами – АНЦА (гранулематоз с полиангиитом), синдроме Шегрена [25], ревматоидном артрите [40–42] и ювенильном артрите, а также саркоидозе [25, 43].

Особым вариантом патологии аорты является хронический периаортит. Недавно предложенная концепция IgG4-C3 способствовала пересмотру классификации и широкому признанию варианта ретроперитонеального фиброза в рамках IgG4-C3 [44, 45]. Хронический периаортит описан при различных иммуновоспалительных заболеваниях, включая тиреоидит Хашимото, АНЦА-ассоциированные СВ (гранулематоз с полиангиитом [46, 47]), СКВ [4], первичный билиарный цирроз [48–50], синдром Шегрена [51]. Периваскулярная инфильтрация аорты и крупных сосудов может быть проявлением болезни Эрдгейма–Честера, редкого заболевания, характеризующегося инфильтрацией CD68+, CD1a неангергансовыми гистиоцитами и занимающего промежуточное положение между злокачественным и иммунным расстройством [52]. Возможно развитие периаортита вследствие химиотерапии злокачественных новообразований [53, 54], в рамках паранеопластической реакции [55].

Хроническое воспалительное поражение аорты и периаортит могут осложняться формированием аневризмы, диссекцией и разрывом аорты. Отмечено, что в отличие от АТ и других заболеваний при ГКА поражение аорты

Таблица 1. Основные неинфекционные хронические заболевания, при которых возможно развитие аортита и периаортита

Table 1. The main non-communicable chronic diseases in which the development of aortitis and periaortitis is possible

Группы заболеваний	Аортит	Периаортит
Первичные СВ	• АТ • ГКА • Синдром Когана • Болезнь Бехчета • АНЦА-ассоциированный СВ (гранулематоз с полиангиитом)	АНЦА-ассоциированный СВ (гранулематоз с полиангиитом)
Вторичный СВ при системных ревматических заболеваниях	• СКВ • Синдром Шегрена • Рецидивирующий полихондрит	СКВ
Воспалительные заболевания суставов и позвоночника	• Ревматоидный артрит • Спондилоартриты (болезнь Бехтерева, синдром Рейтера)	Спондилоартриты
Другие хронические воспалительные заболевания	• Хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) • Саркоидоз • IgG4-C3, идиопатический ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда) • Гистиоцитоз (синдром Эрдгейма–Честера)	• Саркоидоз • IgG4-C3, идиопатический ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда) • Гистиоцитоз (синдром Эрдгейма–Честера)
Ятрогенное поражение	• Лекарства (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, химиотерапия при злокачественных новообразованиях) • Лучевая терапия	• Лекарства (химиотерапия при злокачественных новообразованиях) • Лучевая терапия • Хирургические вмешательства
Другие	• Злокачественные новообразования • Другие	• Злокачественные новообразования, лимфома, карциноид, герминогенные опухоли • Травма

чаще сопровождается формированием аневризмы. Так, по данным F. Rojo-Leyva и соавт. [4], среди 52 пациентов с воспалительным поражением аорты в 11 случаях выявлена аневризма, включая 4 пациентов с ГКА и единич-

Таблица 2. Современная классификация СВ [11] и ее соответствие Международной классификации болезней 10-го пересмотра (11-го пересмотра)**Table 2. Modern classification of systemic vasculitis [11] and its compliance with the International Classification of Diseases, 10th revision (11th revision)****Первичные СВ****Васкулит с поражением сосудов крупного калибра:**

- АТ (устаревшее: неспецифический аортоартериит): **M31.4** (4A44.1)
- ГКА (болезнь Хортона) и ревматическая полимиалгия: **M31.5** (4A44.2)

Васкулит с поражением сосудов среднего калибра:

- узелковый полиартериит: **M30.0** (4A44.4)
- болезнь Кавасаки: **M30.3** (4A44.5)

Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра:*АНЦА-ассоциированные васкулиты: отсутствие термина в МКБ-10 (4A44A)*

- микроскопический полиангиит: **M31.7** (4A44A0)
- гранулематоз с полиангиитом (Вегенера): **M31.3** (4A44A1)
- эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа–Строс): **M30.1** (4A44A2)

Иммунокомплексные васкулиты: (4A44.9)

- заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочков (синдром Гудпасчера): **M31.0** (МК55)
- криоглобулинемический васкулит: **D89.1** (4A44.90)
- IgA-ассоциированный васкулит (устаревшее: геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна–Геноха): **D69.0** (4A44.92)
- гипокмплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q-васкулит): **M31.8** (4A44.91)

Вариабельный васкулит:

- болезнь Бехчета: **M35.2** (4A62)
- синдром Когана: **H16.3** или **H90.3**, отсутствие термина в МКБ-10 (отсутствие термина в МКБ-11)

Васкулит единственного органа: отсутствие термина в МКБ-10 (4A44.3)

- изолированный аортит
- кожный лейкоцитокластический ангиит: **L95.8** (4A44.B0)
- кожный артериит: **L95.9** (отсутствие термина в МКБ-11)
- первичный ангиит центральной нервной системы: **отсутствие термина в МКБ-10 (4A44.7)**
- другие

Вторичные СВ**Вторичный васкулит при хронических воспалительных заболеваниях:**

- ревматоидный васкулит: **M05.2** (FA20.03)
- саркоидный васкулит: **D86.8**
- аортит при IgG4-C3: **отсутствие термина в МКБ-10 (4A43.0)**
- васкулит при СКВ: **M32** (I79.1)
- васкулит при синдроме Шегрена
- аортит при анкилозирующем спондилоартрите: **M45** (I79.1)
- аортит при хронических воспалительных заболеваниях кишечника: **D70, D71** (I79.1)
- аортит при рецидивирующем полихондрите: **M94.1** (I79.1)
- другие (аортит при заболеваниях, классифицированных в других рубриках МКБ-11: I79.1)

Вторичный васкулит с определенными этиологическими факторами:

- криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: **D89.1**
- васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита В: **M30**
- аортит, ассоциированный с сифилисом: **I79.1** (A52.02)
- аортит, ассоциированный с туберкулезом
- аортит, ассоциированный с бруцеллезом
- лекарственный васкулит
- паранеопластический васкулит
- другие

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра, МКБ-11 – Международная классификация болезней 11-го пересмотра.

ные случаи АТ, СКВ, синдрома Шегрена, гранулематоза с полиангиитом Вегенера, хронического воспалительного заболевания кишечника. В соответствии с результатами ретроспективного исследования [56] у пациентов с ГКА в сравнении с общей популяцией в 17 раз повышен риск развития аневризмы грудной аорты и в 2,4 раза – аневризмы брюшной аорты. Через 5 лет после установления диагноза ГКА возрастает частота выявления аневризмы или диссекции аорты [57].

Воспалительное поражение восходящей аорты может приводить к недостаточности аортального клапана. Для периаортита с ретроперитонеальным фиброзом характерна обструкция мочеточника. При периаортите наблюдают отеки нижних конечностей, запоры.

Поражение аорты у пациентов с первичным СВ оказывает влияние на прогноз, поскольку ассоциируется с более высокой сердечно-сосудистой и общей смертностью [6]. Так, поражение аорты у пациентов с ГКА сопровождается

Таблица 3. Сравнительная характеристика основных инструментальных методов, применяемых для визуализации поражения крупных сосудов**Table 3. Comparative characteristics of the main instrumental methods used to visualize lesions of large vessels**

Метод	Характерные для поражения крупных сосудов результаты	Оценка структурных изменений	Оценка функциональных изменений	Введение контрастного вещества	Недостатки метода
УЗДС	При ГКА – гипоехогенный, несжимаемый «ореол», факультативные изменения скоростных и потоковых показателей. При АТ – резкое утолщение стенок сонных артерий, расплывчатость контуров	Неинвазивный способ определения геометрии сосуда, протяженности процесса, осложнений. Удобно для динамического наблюдения	С высоким разрешением позволяет определить функциональные изменения кровотока. Удобно для динамического наблюдения	Не требует	Анатомические ограничения (невозможность визуализации грудной аорты). Малая информативность в отношении наличия воспалительной активности. Зависимость результата от квалификации оператора
Рентгеноконтрастная ангиография	Сосудистый стеноз, окклюзия, эктазия. Сохраняет значение как «золотой стандарт» визуализации сосудистого повреждения. Высокая чувствительность при изменениях в мелких сосудах	Позволяет определить геометрию сосуда, длину протяженности процесса, осложнения. Применяют при эндоваскулярном вмешательстве (стентирование)	Не позволяет определить функциональные изменения кровотока.	Требуется введение контраста	Относительно низкая чувствительность. Не позволяет оценить состояние сосудистой стенки (наличие воспалительной активности) и окружающих тканей, может не выявлять небольшие неокклюзивные поражения. Ограниченная доступность, высокая стоимость. Зависимость результата от квалификации оператора. Значительная лучевая нагрузка. Потенциальный риск аллергических реакций, эмболизации, гематомы, диссекции артерий
КТА	Утолщение стенки, сосудистые стенозы	С высоким разрешением и широким диапазоном сканирования позволяет определить структурные изменения в сосудах (просвет, изменения стенки), оценить протяженность процесса, осложнения	Не позволяет определить функциональные изменения кровотока	Использование йодсодержащего контраста	Не дает информации об изменениях в сосудистой стенке (наличие воспалительной активности). Потенциальная нефротоксичность контраста. Значительная лучевая нагрузка

увеличением смертности в 3,4 раза [57]. По данным мета-анализа [58], у пациентов с АТ частота таких потенциально фатальных осложнений, как инсульт и острый инфаркт миокарда, составляет 8,9 и 3,4% соответственно.

Диагностика и оценка активности воспалительного поражения аорты и крупных сосудов должна основываться на синтезе клинических данных, результатов методов визуализации и исследования отдельных лабораторных параметров. Ключевое значение для диагностики имеет качественный клинический анализ анамнеза и симптомов основного заболевания наряду с инструментальными методами визуализации.

Диагностическая биопсия, как правило, сложна для выполнения и требуется в небольшом числе случаев, при этом варианты гистологических изменений могут широко варьировать от лимфоплазмощитарной инфильтрации до гранулематозного воспаления.

Лабораторная диагностика аортита прежде всего основана на выявлении лабораторной воспалительной активности с определением уровня С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [59], при этом СОЭ включена в классификационные критерии ГКА [60]. Вместе с тем следует учитывать, что эти биомаркеры неспецифичны и не во всех случаях коррелируют с активностью основного заболевания, окончательно не ясна ассоциация уровня СОЭ и СРБ с выраженностью накопления радиофармпрепарата (РФП) по данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [61].

Хорошо известно, что у пациентов с несомненной клинической и лабораторной ремиссией АТ при гистологическом исследовании в стенке артерий могут обнаруживаться признаки активного васкулита [19, 62]. Нормальные значения СОЭ или СРБ не исключают присутствия очага воспаления в стенке аорты, особенно у пациентов, получающих глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессанты или ген-

Таблица 3. Сравнительная характеристика основных инструментальных методов, применяемых для визуализации поражения крупных сосудов (Окончание)**Table 3. Comparative characteristics of the main instrumental methods used to visualize lesions of large vessels (End)**

Метод	Характерные для поражения крупных сосудов результаты	Оценка структурных изменений	Оценка функциональных изменений	Введение контрастного вещества	Недостатки метода
МРА	Утолщение и уплотнение сосудистой стенки, стенозы магистральных артерий, окклюзия, эктазия. Отек стенки сосуда, реакция окружающей ткани. Последствия сосудистого повреждения (инфаркт, некроз, кровотечение)	С высоким разрешением и широким диапазоном позволяет определить структурные изменения (протяженность процесса, осложнения), но с меньшей точностью, чем КТА. Возможна оценка воспалительного процесса. Доступна любая локализация	Не позволяет определить функциональные изменения кровотока	Не требует	Менее информативен, чем КТА. Не стандартизирован. Ограниченная доступность, трудоемкость, высокая стоимость. Техническая вариабельность. Зависимость результата от квалификации оператора. Потенциальная нефротоксичность и нейротоксичность гадолиния, риск развития нефрогенного системного фиброза
ПЭТ-КТ с ¹⁸ F-фтордезоксиглюкозой	Утолщение сосудистой стенки и поглощение РФП, сосудистый стеноз, окклюзия, эктазия. Отек стенки сосуда, реакция окружающей ткани. Наиболее раннее выявление рецидива СВ	С высоким разрешением и широким диапазоном сканирования позволяет оценить структурные изменения в сосудах (просвет, стенки) и окружающих тканях. Дает информацию о воспалительной активности	Не позволяет определить функциональные изменения кровотока	Требуется введение РФП	Не дает информации об изменениях во внутрисосудовых. Относительно низкая чувствительность. Ограниченная доступность, высокая стоимость. Значительная лучевая нагрузка

но-инженерные биологические препараты. Так, Т. Xenitidis и соавт. [63] на фоне лечения ингибитором интерлейкина-6 тоцилизумабом описали прогрессирование поражения стенки аорты при АТ, несмотря на стойкую нормализацию уровня СРБ. По данным D. Spira и соавт. [64], несмотря на нормализацию уровней СРБ, СОЭ и исчезновение клинических признаков активности АТ на фоне лечения тоцилизумабом, в одном из двух случаев результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) свидетельствовали о персистенции воспаления в сосудах.

Среди новых сывороточных биомаркеров определенные перспективы связывают с растворимыми фрагментами эластина, тенасцином С, матриксными металлопротеиназами, интерлейкином-6. В качестве показателя воспалительной активности при сердечно-сосудистых заболеваниях активно обсуждают значение пентраксина-3, продуцируемого клетками сосудистого эндотелия, гладкомышечными клетками, макрофагами, нейтрофилами. Несмотря на то, что пентраксин-3 не относится к специфичным маркерам поражения сосудистой стенки, его меньшая зависимость от терапии ГК в сравнении с рутинными биомаркерами повышает ценность исследования для уточнения активности СВ крупных сосудов у пациентов с нормальным уровнем СРБ на фоне проводимого лечения [65].

В зависимости от клинической картины иммунологическое обследование должно включать определение антинуклеарных антител, АНЦА, антител к сахаромидетам, ревматоидного фактора, IgG4, тем не менее следует пом-

нить о существующих ограничениях их чувствительности и специфичности. Генетическое обследование с типированием HLA представляет определенную ценность для диагностики болезни Бехчета (характерно наличие HLA B51), спондилоартритов и хронических воспалительных заболеваний кишечника (HLA B27).

В настоящее время не существует универсального метода визуализации, который мог бы предоставить исчерпывающую информацию о состоянии крупных сосудов, отдельные методы имеют определенное и взаимодополняющее значение (табл. 3). Стандартизация инструментальных методов для оценки степени активности и диагностика рецидива относятся к ключевым нерешенным проблемам ведения пациентов с воспалительным поражением аорты и крупных артерий.

Информативность инвазивной рентгеноконтрастной ангиографии, которая в течение десятилетий оставалась «золотым стандартом» для диагностики поражения аорты и крупных сосудов, имеет ограничения, поскольку выявляет изменения просвета сосудов (стеноз, окклюзия, аневризма), но не позволяет охарактеризовать изменения в сосудистой стенке, может не выявлять небольшие неокклюзивные поражения. Кроме того, выполнение рентгеноконтрастной ангиографии сопряжено с более высоким риском осложнений по сравнению с другими методами визуализации (контрастная нефропатия, аллергические реакции, ятрогенная эмболизация, формирование гематомы, диссекции артерий). В последние годы ангиография

не рекомендована для диагностики ГКА или АТ как первоочередное исследование, поскольку может быть заменено другими методами [8].

Тем не менее рентгеноконтрастная ангиография, как и компьютерная томографическая ангиография (КТА), позволяют выявить патогномичные рентгенологические симптомы. В случае поражения брахиоцефальных артерий для АТ типична локализация патологического процесса во II и III сегментах подключичных артерий и в общих сонных артериях, в то время как при атеросклерозе изменения, как правило, локализуются в области бифуркации сонных артерий, общие сонные и позвоночные артерии поражаются чаще в устье, подключичные артерии, как правило, – в I сегменте, что нередко вызывает развитие синдрома позвоночно-подключичного обкрадывания. Вместе с тем при атеросклерозе может развиваться обширное поражение ветвей дуги аорты, имеющее сходство с АТ, при этом атеросклеротический процесс распространяется на наружные и внутренние сонные артерии, вызывая гемодинамически значимые стенозы, иногда окклюзии. Для проксимального типа атеросклеротического поражения характерны стенозы или окклюзия брахиоцефального ствола.

Для дифференциальной диагностики между СВ крупных сосудов и ранним атеросклеротическим поражением важное значение приобретает ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС). Наиболее патогномичным признаком ГКА является выявление при УЗДС височных артерий несжимаемого «ореола» (halo) [8], однородного гипохогенного утолщения стенки, хорошо очерченного со стороны просвета сосуда, которое определяется как в продольной, так и в поперечной плоскостях, чаще всего концентрическое на поперечном срезе. Поскольку при других СВ (например, АНЦА-ассоциированном СВ), инфекционных заболеваниях или выраженном атеросклерозе иногда может обнаруживаться ложноположительный феномен halo, результаты УЗДС всегда следует интерпретировать с учетом клинических признаков и лабораторных показателей. У пациентов с подозрением на ГКА при отсутствии или неубедительных признаках поражения височных артерий может иметь значение выполнение УЗДС подмышечных артерий, что несколько повышает чувствительность исследования в сравнении с изолированным УЗДС височных артерий [66].

Ультразвуковой метод обладает высоким разрешением и позволяет осуществлять частый мониторинг поражения сосудов доступных локализаций, но исследование грудной аорты требует транспищеводного доступа [67]. Несмотря на исчезновение феномена halo у пациентов с ГКА через 2–4 нед лечения ГК [68, 69], остаточные изменения в экстракраниальных артериях по данным УЗДС могут сохраняться в течение нескольких месяцев.

ПЭТ проявляет высокую чувствительность при выявлении очагов воспаления сосудистой стенки, в том числе на ранней стадии, когда активация воспалительных клеток может предшествовать появлению структурных изменений [70, 71].

ПЭТ-КТ может быть особенно информативна при наличии неспецифических симптомов АТ для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Вместе с тем значение ПЭТ для мониторинга пациентов с СВ крупных сосудов не определено. Так, в ряде случаев ГКА, несмотря на ответ на лечение, при ПЭТ выявляется персистенция поглощения РФП, что связывают как с остаточным воспалением, так и отражением процессов ремоделирования сосудов. По данным D. Blockmans и соавт. [7], проводивших повторные

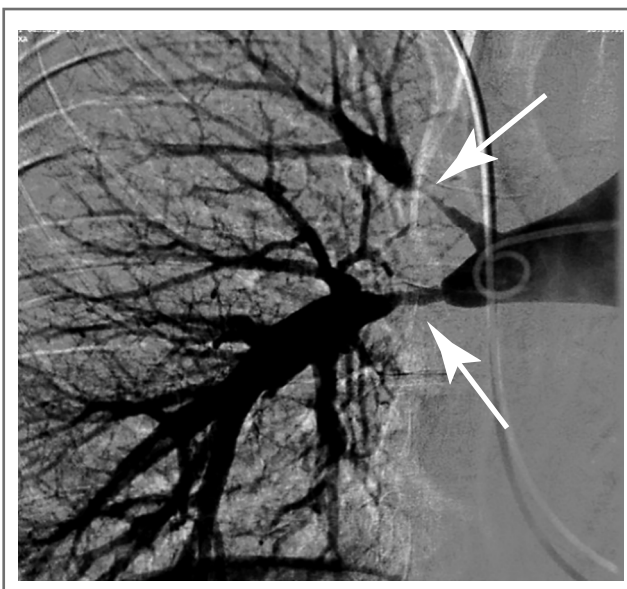


Рис. 1. Селективная ангиопульмонография у пациентки с АТ: субтотальный стеноз в устьях и проксимальных сегментах верхнедолевой и нижнедолевой ветвей правой легочной артерии (стрелки).

Fig. 1. Selective angiopulmonography in a female patient with Takayasu's arteritis : subtotal stenosis at the orifices and proximal segments of the upper and lower lobe branches of the right pulmonary artery (arrows).

ПЭТ пациентам с ГКА в дебюте заболевания и на фоне лечения, у 2/3 пациентов с полной клинической ремиссией через 3 и 6 мес лечения по-прежнему определялось накопление РФП, но со значительно меньшей выраженностью. В двух клинических исследованиях ПЭТ при ГКА получены варьирующие показатели чувствительности (67–77%) и специфичности (66–100%), что может быть обусловлено небольшим числом пациентов и использованием неодинаковых критериев ГКА [72, 73]. Кроме того, накопление 18F-фтордезоксиглюкозы в стенке сосудов не является специфичным для васкулита и наблюдается при атеросклерозе [74, 75], дифференциация с которым может становиться непростой задачей, особенно в руках неопытного оператора.

В последние годы все более широко используют магнитно-резонансную ангиографию и КТА [8, 76, 77]. Последняя является надежным неинвазивным инструментом выявления поражения как аорты, так и легочной артерии (рис. 1), в том числе на ранней стадии заболевания (до формирования стеноза), используется для ранней диагностики с возможностью мониторинга активности воспаления [78]. Показано, что для диагностики АТ чувствительность и специфичность КТА достигают 100% [79], при ГКА – 73 и 78% соответственно [72]. КТА с трехмерным изображением сосудов позволяет выявить изменения как просвета, так и стенки сосуда, но точность измерения толщины и плотности стенки значительно снижается за счет присутствия в сосудистом русле контраста. Кроме того, при КТА используют потенциально нефротоксичные контрастные вещества и присутствует лучевое воздействие, что существенно ограничивает возможности повторных исследований для динамического мониторинга.

Тем не менее у пациентов с подозрением на АТ приоритетно применение МРТ-ангиографии, дополнительным аргументом у больных АТ молодого возраста является от-

существование лучевой нагрузки. МРТ-ангиография способна сочетать в одном исследовании визуализацию с изображением в трехмерной (3D) плоскости стенок сосудов любой локализации и изучение перфузии органов с выявлением гипоперфузии, в частности легких [80]. Так, при поражении легочных артерий рентгеноконтрастная ангиография позволяет выявить изменения в 50% случаев, в то время как чувствительность и специфичность МРТ-ангиографии достигают 100% [79]. При ГКА с поражением поверхностных черепных артерий ретроспективное прямое сравнение МРТ и УЗДС продемонстрировало их сходную чувствительность (69 и 67% соответственно) и специфичность (91%) [81]. Предполагают, что контрастное усиление сосудистой стенки может отражать активное воспаление. Недостатки МРТ-ангиографии по сравнению с другими методами включают более длительное время сканирования и возможность отдаленных осложнений, таких как нефрогенный системный фиброз и отложение гадолиния в базальных ганглиях головного мозга с неутонченной патогенностью [82, 83]. В связи с этим у пациентов со снижением функции почек ограничивают применение контрастных препаратов на основе гадолиния (в первую очередь гадолинида, гадопентетата димеглюмина, гадоверсетамида).

Таким образом, поскольку в ряде случаев воспалительного поражения аорты и крупных сосудов результаты

клинического и лабораторного обследований могут быть неубедительны, решающее значение для уточнения фазы болезни и определения тактики лечения приобретает визуализация с помощью инструментальных методов обследования. Выбор метода должен определяться клинической ситуацией, доступностью исследований и опытом специалистов, при этом различные методы могут иметь взаимодополняющее значение.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АТ – артериит Такаясу
ГК – глюкокортикоиды
ГКА – гигантоклеточный артериит
КТА – компьютерная томографическая ангиография
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

РФП – радиофармпрепарат
СВ – системный васкулит
СКВ – системная красная волчанка
СРБ – С-реактивный белок
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related periaortitis and periarteritis: CT findings in 17 patients. *Radiology*. 2011;261(2):625-33. DOI:10.1148/radiol.11102250
- Park SH, Im CH, Yang DH, et al. A case of chronic periaortitis with retroperitoneal fibrosis. *Korean Circ J*. 2012;42(12):857-60. DOI:10.4070/kcj.2012.42.12.857
- Fujimori N, Ito T, Igarashi H, et al. Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(1):35-41. DOI:10.3748/wjg.v19.i1.35
- Rojo-Leyva F, Ratliff NB, Cosgrove III DM, Hoffman GS. Study of 52 patients with idiopathic aortitis from a cohort of 1,204 surgical cases. *Arthritis Rheum*. 2000;43(4):901-7. DOI:10.1002/1529-0131(200004)43:4<901::AID-ANR23>3.0.CO;2-U
- De Martino A, Ballestracci P, Faggioni L, et al. Incidence of aortitis in surgical specimens of the ascending aorta clinical implications at follow-up. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;31(4):751-60. DOI:10.1053/j.semtcvs.2018.10.022
- Miller DV, Isotalo PA, Weyand CM, et al. Surgical pathology of noninfectious ascending aortitis: A study of 45 cases with emphasis on an isolated variant. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(9):1150-8. DOI:10.1097/01.pas.0000213293.04026.ec
- Blockmans D, Ceuninck Ld, Vanderschueren S, et al. Repetitive 18F-fluorodeoxy-glucose positron-emission tomography in giant cell arteritis: A prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):131-7. DOI:10.1002/art.21699
- Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large-vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):636-43. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212649
- Rosero EB, Peshock RM, Khara A, et al. Sex, race, and age distributions of mean aortic wall thickness in a multiethnic population-based sample. *J Vasc Surg*. 2011;53(4):950-7. DOI:10.1016/j.jvs.2010.10.073
- Jennette JC, Falk R, Bacon P, et al. 2012 Revised international Chapel Hill Consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. DOI:10.1002/art.37715
- Adiga GU, Elkadi D, Malik SK, et al. Abdominal aortitis after use of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Drug Investig*. 2009;29(12):821-5. DOI:10.2165/11530790-000000000-00000
- Oshima Y, Takahashi S, Tani K, Tojo A. Granulocyte colony-stimulating factor-associated aortitis in the Japanese adverse drug event report database. *Cytokine*. 2019;119:47-51. DOI:10.1016/j.cyt.2019.02.013
- Daric C, Boutalba S, Fichter P, et al. Aortite après injections de G-CSF [Aortitis after G-CSF injections]. *Rev Med Interne*. 2004;25(3):225-9. DOI:10.1016/j.revmed.2003.10.015
- Koyama Y, Adachi K, Yagi M, et al. Successful treatment of G-CSF-related aortitis with prednisolone during preoperative chemotherapy for breast cancer: a case report. *Surg Case Rep*. 2021;7:23. DOI:10.1186/s40792-021-01111-z
- Hiranuma K, Kusunoki S, Fujino K, et al. Drug-induced aortitis in a patient with ovarian cancer treated with bevacizumab combination therapy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(5):750-2. DOI:10.1016/j.tjog.2018.08.026
- Tanaka H, Kondo E, Kawato H, et al. Aortitis during intraarterial chemotherapy for cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2002;7(1):62-5. DOI:10.1007/s101470200008
- O'Connell EW, Reams J, Denio AE. Aortitis as a Harbinger of Occult Malignancy. *Case Rep Rheumatol*. 2019;2019:8385630. DOI:10.1155/2019/8385630

18. Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl.* 1992;7:11-7. DOI:10.1007/BF01744538
19. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):919-29. DOI:10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
20. Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation.* 2008;117(23):3039-51. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.760686
21. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1074-87. DOI:10.1002/art.1780330804
22. Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24(6):422-31. DOI:10.1016/s0049-0172(95)80010-7
23. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation.* 1973;48(5):1014-27. DOI:10.1161/01.cir.48.5.1014
24. Hull RG, Asherson RA, Rennie JA. Ankylosing spondylitis and an aortic arch syndrome. *Br Heart J.* 1984;51(6):663-5. DOI:10.1136/hrt.51.6.663
25. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, et al. Non-infectious aortitis: a report of 32 cases from a single tertiary centre in a 4-year period and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl. 89):S19-31.
26. Cochrane AD, Tatoulis J. Cogan's syndrome with aortitis, aortic regurgitation, and aortic arch vessel stenoses. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(5):1166-7. DOI:10.1016/0003-4975(91)91304-e
27. Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies in thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1980;59(6):426-41.
28. Singer O. Cogan and Behcet syndromes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(1):75-91. DOI:10.1016/j.rdc.2014.09.007
29. Slobodin G, Naschitz JE, Zuckerman E, et al. Aortic involvement in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(2 Suppl. 41):S47.
30. Giordano M, Valentini G, Sodano A. Relapsing polychondritis with aortic arch aneurysm and aortic arch syndrome. *Rheumatol Int.* 1984;4(4):191-3. DOI:10.1007/BF00541214
31. Manna R, Annesse V, Ghirlanda G, et al. Relapsing polychondritis with severe aortic insufficiency. *Clin Rheumatol.* 1985;4(4):474-80. DOI:10.1007/BF02031904
32. Dib C, Moustafa SE, Mookadam M, et al. Surgical treatment of the cardiac manifestations of relapsing polychondritis: overview of 33 patients identified through literature review and the Mayo Clinic records. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(6):772-6. DOI:10.4065/81.6.772
33. Selim AG, Fulford LG, Mohiaddin RH, Sheppard MN. Active aortitis in relapsing polychondritis. *J Clin Pathol.* 2001;54(11):890-2. DOI:10.1136/jcp.54.11.890
34. Miyake T, Yokoyama T, Shinohara T, et al. Transient dilatation of the abdominal aorta in an infant with Kawasaki disease associated with thrombocytopenia. *Acta Paediatr Jpn.* 1995;37:521-5. DOI:10.1111/j.1442-200x.1995.tb03368.x
35. Chikamori T, Doi YL, Yonezawa Y, et al. Aortic regurgitation secondary to Behcet's disease: a case report and review of the literature. *Eur Heart J.* 1990;11:572-6. DOI:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059752
36. Willett WF III, Kahn MJ, Gerber MA. Lupus aortitis: a case report and review of the literature. *J La State Med Soc.* 1996;148:55-9.
37. Guard RW, Gotis-Graham I, Edmonds JP, Thomas AC. Aortitis with dissection complicating systemic lupus erythematosus. *Pathology.* 1995;27:224-8. DOI:10.1080/00313029500169023
38. Breynaert C, Cornelis T, Stroobants S, et al. Systemic lupus erythematosus complicated with aortitis. *Lupus.* 2008;17(1):72-4. DOI:10.1177/0961203307084172
39. Kurata A, Kawakami T, Sato J, et al. Aortic aneurysms in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of 35 cases in the literature and two different pathogenesis. *Cardiovasc Pathol.* 2011;20(1):e1-7. DOI:10.1016/j.carpath.2010.01.003
40. Gravalles EM, Corson JM, Coblyn JS, et al. Rheumatoid aortitis: a rarely recognized but clinically significant entity. *Medicine (Baltimore).* 1989;68:95-106.
41. Hoshina K, Koyama H, Miyata T, et al. Aortic wall cell proliferation via basic fibroblast growth factor gene transfer limits progression of experimental abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2004;40(3):512-8. DOI:10.1016/j.jvs.2004.06.018
42. Smith DC, Hirst AE. Spontaneous aortic rupture associated with chronic steroid therapy for rheumatoid arthritis in two cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1979;132(2):271-3. DOI:10.2214/ajr.132.2.271
43. Rose CD, Eichenfield AH, Goldsmith DP, Athreya BH. Early onset sarcoidosis with aortitis – "juvenile systemic granulomatosis?" *J Rheumatol.* 1990;17(1):102-6.
44. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012;366(6):539-51. DOI:10.1056/NEJMra1104650
45. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet.* 2015;85(9976):1460-71. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60720-0
46. Blockmans D, Baeyens H, Van Loon R, et al. Periaortitis and aortic dissection due to Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol.* 2000;19(2):161-4. DOI:10.1007/s100670050038
47. Carels T, Verbeken E, Blockmans D. p-ANCA-associated periaortitis with histological proof of Wegener's granulomatosis: case report. *Clin Rheumatol.* 2005;24(1):83-6. DOI:10.1007/s10067-004-0998-0
48. Haug ES, Skomsvoll JF, Jacobsen G, et al. Inflammatory aortic aneurysm is associated with increased incidence of autoimmune disease. *J Vasc Surg.* 2003;38(3):492-7. DOI:10.1016/s0741-5214(03)00340-9
49. Vaglio A, Corradi D, Manenti L, et al. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis. A prospective study. *Am J Med.* 2003;114(6):454-62. DOI:10.1016/s0002-9343(03)00056-1
50. Schirmer M, Duftner C, Seiler R, et al. Abdominal aortic aneurysms: an underestimated type of immune-mediated large vessel arteritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(1):48-53. DOI:10.1097/01.bor.0000198001.35203.36
51. Ghinoi A, Pipitone N, Boiardi L, et al. Primary Sjogren's syndrome associated with chronic periaortitis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(4):719-20. DOI:10.1093/rheumatology/kel452
52. Васильев В.И., Сокол Е.В., Кокосадзе Н.В., и др. Дифференциальная диагностика болезни Эрджейма-Честера и заболеваний, связанных с IgG4. *Терапевтический архив.* 2016;88(5):70-6 [Vasilyev VI, Sokol EV, Kokosadze NV, et al. The differential diagnosis of Erdheim-Chester disease and IgG4-related diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2016;88(5):70-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688570-76
53. Inoue M, Nakagomi H, Nakada H, et al. Periaortitis induced by epirubicin and cyclophosphamide for a patient with advanced breast cancer. *Int Cancer Conf J.* 2017;6(4):180-3. DOI:10.1007/s13691-017-0302-1
54. Murakami S, Saito H, Ohe M, et al. Periaortitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies induced by bevacizumab combination therapy. *Intern Med.* 2013;52(5):589-91. DOI:10.2169/internalmedicine.52.6632
55. D'Alpino Peixoto R, Al-Barrak J, Lim H, Renouf D. Gastroesophageal cancer and retroperitoneal fibrosis: two case reports and review of the literature. *World J Gastrointest. Oncol.* 2013;5(3):68-70. DOI:10.4251/wjgo.v5.i3.68
56. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis: A population-based study. *Ann Intern Med.* 1995;122(7):502-7. DOI:10.7326/0003-4819-122-7-199504010-00004
57. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, et al. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: A population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1989-94. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202408
58. Kim H, Barra L. Ischemic complications in takayasu's arteritis: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(6):900-6. DOI:10.1016/j.semarthrit.2017.11.001
59. Sreih AG, Alibaz-Oner F, Kermani TA, et al. Development of a core set of outcome measures for large-vessel vasculitis: Report from OMERACT 2016. *J Rheumatol.* 2017;44(12):1933-7. DOI:10.3899/jrheum.161467
60. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1122-8. DOI:10.1002/art.1780330810
61. Treglia G, Mattoli MV, Leccisotti L, et al. Usefulness of whole-body fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in patients with large-vessel vasculitis: A systematic review. *Clin Rheumatol.* 2011;30(10):1265. DOI:10.1007/s10067-011-1828-9

62. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder G. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(6 Suppl. 32):23-8.
63. Xenitidis T, Horger M, Zeh G, et al. Sustained inflammation of the aortic wall despite tocilizumab treatment in two cases of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(9):1729-31. DOI:10.1093/rheumatology/ket107
64. Spira D, Xenitidis T, Henes J, Horger M. MRI parametric monitoring of biological therapies in primary large vessel vasculitides: a pilot study. *Br J Radiol*. 2016;89(1058):20150892. DOI:10.1259/bjr.20150892
65. Benhuri B, ElJack A, Kahaleh B, Chakravarti R. Mechanism and biomarkers in aortitis – a review. *J Mol Med*. 2020;98(1):11-23. DOI:10.1007/s00109-019-01838-1
66. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Hetland H, et al. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series. *Arthritis Care Res*. 2014;66:113-9. DOI:10.1002/acr.22178
67. Germanò G, Monti S, Ponte C, et al. The role of ultrasound in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl. 103(1):194-98.
68. De Miguel E, Roxo A, Castillo C, et al. The utility and sensitivity of colour Doppler ultrasound in monitoring changes in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:34-8.
69. Habib HM, Essa AA, Hassan AA. Color duplex ultrasonography of temporal arteries: role in diagnosis and follow-up of suspected cases of temporal arteritis. *Clin Rheumatol*. 2012;31:231-7. DOI:10.1007/s10067-011-1808-0
70. Pipitone N, Versari A, Hunder GG, Salvarani C. Role of imaging in the diagnosis of large and medium-sized vessel vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:593-608. DOI:10.1016/j.rdc.2013.02.002
71. Prieto-González S, Arguis P, Cid MC. Imaging in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:53-62. DOI:10.1097/BOR.0000000000000130
72. Lariviere D, Benali K, Coustet B, et al. Positron emission tomography and computed tomography angiography for the diagnosis of giant cell arteritis: A real-life prospective study. *Medicine*. 2016;95:e4146. DOI:10.1097/MD.00000000000004146
73. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, et al. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med*. 2000;108:246-9. DOI:10.1016/s0002-9343(99)00424-6
74. Puppo C, Massollo M, Paparo F, et al. Giant cell arteritis: a systematic review of the qualitative and semiquantitative methods to assess vasculitis with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-11. DOI:10.1155/2014/574248
75. Bucci M, Aparici CM, Hawkins R, et al. Validation of FDG uptake in the arterial wall as an imaging biomarker of atherosclerotic plaques with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT). *J Neuroimaging*. 2014;24(2):117-23. DOI:10.1111/j.1552-6569.2012.00740.x
76. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Chatziioannou SN, et al. The role of multi-modality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42:401-12. DOI:10.1016/j.semarthrit.2012.07.005
77. Muratore F, Pipitone N, Salvarani C, Schmidt WA. Imaging of vasculitis: State of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(4):688-706. DOI:10.1016/j.berh.2016.09.010
78. Paul JF, Fiessinger JN, Sapoval M, et al. Follow-up electron beam CT for the management of early phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;25:924-31. DOI:10.1097/00004728-200111000-00015
79. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, et al. Takayasu arteritis: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology*. 1998;209:103-9. DOI:10.1148/radiology.209.1.9769819
80. Li D, Lin J, Yan F. Detecting disease extent and activity of Takayasu arteritis using whole-body magnetic resonance angiography and vessel wall imaging as a 1-stop solution. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35:468-74. DOI:10.1148/radiology.209.1.9769819
81. Bley TA, Reinhard M, Hauenstein C, et al. Comparison of duplex sonography and high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2574-8. DOI:10.1002/art.23699
82. Zhang B, Liang L, Chen W, et al. An Updated Study to Determine Association between Gadolinium-Based Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis. *PLoS One*. 2015;10:e0129720. DOI:10.1371/journal.pone.0129720
83. Kanda T, Nakai Y, Hagiwara A, et al. Distribution and chemical forms of gadolinium in the brain: a review. *Br J Radiol*. 2017;90:20170115. DOI:10.1259/bjr.20170115

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям

Н.М. Буланов[✉], П.И. Новиков, М.А. Литвинова, С.В. Моисеев

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

Аннотация

Системные васкулиты – это неоднородная группа системных заболеваний, отличительной особенностью которых является воспаление сосудистой стенки. Первые клинические описания системных васкулитов выполнены в Средние века, а в 1-й половине XX в. представлены многие известные нам нозологические формы. Первая попытка создания единой классификации васкулитов предпринята Р. Зеком в 1952 г. В последующие десятилетия по мере накопления данных об этиологии и патогенезе различных форм васкулитов исследователи из разных стран старались усовершенствовать классификацию. В основе большинства из них лежали размер пораженных сосудов, этиологический и патогенетический принципы. В 1990 г. Американской коллегией ревматологов предложены классификационные критерии семи форм системных васкулитов, которые дали существенный толчок к проведению масштабных исследований этой группы заболеваний. Однако лишь в 1994 г. на согласительной конференции в Чепел-Хилле разработана первая международная номенклатура системных васкулитов. Обновленная и расширенная в 2012 г. номенклатура используется до настоящего времени. Важной вехой в развитии классификации системных васкулитов стал совместный проект Американской коллегии ревматологов и Европейской лиги против ревматизма по разработке новых диагностических и классификационных критериев васкулитов (DCVAS). Первым его результатом стали опубликованные в 2022 г. обновленные классификационные критерии гранулематоза с полиангиитом, микроскопического полиангиита и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. В целом эволюция классификации васкулитов происходит под влиянием прогресса в изучении этиологии и патогенеза этой группы заболеваний.

Ключевые слова: история медицины, системный васкулит, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу, классификационные критерии

Для цитирования: Буланов Н.М., Новиков П.И., Литвинова М.А., Моисеев С.В. Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям. Терапевтический архив. 2022;94(5):704–708. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201503

HISTORY OF MEDICINE

Classification of systemic vasculitis: evolution from eponyms to modern criteria

Nikolay M. Bulanov[✉], Pavel I. Novikov, Mariia A. Litvinova, Sergey V. Moiseev

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

Abstract

Systemic vasculitis is a manifold group of systemic autoimmune diseases characterized by the inflammation of the blood vessels. The first clinical cases of systemic vasculitis were described in the Middle Ages, and most of the currently recognised nosological forms were reported in the first half of the 20th century. The first attempt to create a united classification of vasculitis was performed by P. Zeek in 1952. In the following decades accumulation of the data on the etiology and pathogenesis of different vasculitis guided researchers from different countries in their attempts to improve classification. The main principles of classification were the size of the affected blood vessels, disease etiology and pathogenesis. In 1990 American College of Rheumatology (ACR) published classification criteria for seven forms of the systemic vasculitis, that gave a significant contribution to the conduction of large-scale studies in this field. However, the first international nomenclature of vasculitis was developed only in 1994 during the Consensus Conference in Chapel Hill. Revised and augmented version of this nomenclature was created in 2012 and is still valid. An important step in the development of the classification of vasculitis was a joint project of ACR and EULAR aimed to develop new diagnostic and classification criteria for vasculitis (DCVAS). The first result of this project are the new classification criteria for granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis published in 2022. In general, the evolution of the classification of vasculitis occurs under the influence of the progress in the understanding of their etiology and pathogenesis.

Keywords: history of medicine, systemic vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, giant cell arteritis, Takayasu arteritis, classification criteria

For citation: Bulanov NM, Novikov PI, Litvinova MA, Moiseev SV. Classification of systemic vasculitis: evolution from eponyms to modern criteria. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):704–708. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201503

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Буланов Николай Михайлович – доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел: +7(919)100-22-79; e-mail: nmbulanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3989-2590

Новиков Павел Игоревич – зав. ревматологическим отделением Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. ORCID: 0000-0003-0148-5655

Литвинова Мария Александровна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-3136-2755

Моисеев Сергей Валентинович – зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. ORCID: 0000-0002-7232-4640

[✉]Nikolay M. Bulanov. E-mail: nmbulanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3989-2590

Pavel I. Novikov. ORCID: 0000-0003-0148-5655

Mariia A. Litvinova. ORCID: 0000-0002-3136-2755

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

Введение

Системные васкулиты – гетерогенная группа системных заболеваний различной этиологии, характерной особенностью которых является воспаление сосудистой стенки [1, 2]. Первые клинические описания поражения периферических сосудов выполнены еще Клавдием Галеном (Claudius Galenus) во II в. до н.э. [3]. У авторов, живших в XI–XIX вв., можно найти упоминания заболеваний, в которых угадываются некоторые нозологические формы известных в настоящее время васкулитов: гигантоклеточного артериита, сифилитического аортита, артериита Такаюсу, иммуноглобулин (Ig)A-васкулита и ряда др. [3]. При этом в течение длительного времени воспалительная природа этих заболеваний оставалась нераспознанной. Лишь в 1815 г. Joseph Hodgson представил первое убедительное наблюдение воспалительного процесса в стенке артерии. Многие классические описания системных васкулитов представлены во 2-й половине XIX и начале XX в. При этом и в XXI в. выделяют новые нозологические формы заболеваний, протекающих с воспалительным поражением сосудистой стенки, например описанный в 2014 г. синдром васкулита, ассоциированного с генетически детерминированным дефицитом аденозиндеаминазы-2 [4].

В отечественной практике приоритет описания клинических наблюдений системных васкулитов принадлежит Е.М. Тарееву и его школе. Так, первое описание прижизненно диагностированного узелкового полиартериита представлено Е.М. Тареевым в 1926 г. [5]. Результаты дальнейшего изучения этой проблемы при участии В.А. Насоновой, О.М. Виноградовой и Н.Г. Гусевой представлены в монографии «Коллагенозы» (1965 г.) [6]. В ней суммирован уникальный для того времени клинический опыт наблюдения 400 пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, в том числе 30 больных узелковым полиартериитом. Дальнейшее развитие отечественного опыта изучения системных васкулитов нашло свое отражение в работах В.А. Насоновой, Е.Н. Семенковой и Е.Л. Насонова [2, 7, 8].

Подходы к классификации системных васкулитов до международного консенсуса

Первая систематизированная классификация васкулитов предложена Р. Zeek в 1952 г. Автор выделила 5 основных типов васкулитов: васкулит гиперчувствительности, аллергический гранулематозный ангиит, ревматический артериит, узелковый периартериит и височный артериит [9]. При выделении нозологических форм использован патогенетический принцип, что способствовало более четкой систематизации форм заболеваний и оказало влияние на ход дальнейшего их изучения.

В 1964 г. D. Alarcon-Segovia и A. Brown предложили новый вариант классификации васкулитов, который не имел принципиальных отличий от классификации Р. Zeek [10]. Термины «васкулит гиперчувствительности» и «ревматический васкулит» заменены на «аллергический васкулит» и «васкулит при коллагеновых болезнях». В том же 1964 г. R. Winkelman и W. Ditto выделили четыре формы васкулитов: некротические или аллергические, лимфоцитарные, ливедо и вторичные ангииты [11]. В 1975 г. R. deShazo объединил в понятие «лейкоцитокластический васкулит» васкулит гиперчувствительности, пурпуру Шенлейна-Геноха и васкулиты при ревматических заболеваниях [12]. В его классификации гранулематоз Вегенера впервые признан в качестве отдельной нозологической формы.

Логическим развитием идей, заложенных Р. Zeek и R. deShazo, стала классификация, разработанная J. Gilliam

и J. Smiley в 1976 г. [13]. Следует отметить, что J. Gilliam и J. Smiley оказались первыми, кто стал придавать значение различиям в размере поражаемых сосудов при разных васкулитах. Принципиальным шагом вперед стала классификация А. Fauci и соавт., опубликованная в 1978 г. [14]. Авторы расширили спектр включенных нозологий, в том числе за счет описанных незадолго до ее создания (болезнь Кавасаки), а синдром Черга-Страусса отнесен в группу узелкового полиартериита. Идея разделения васкулитов на основании преобладающего типа морфологических изменений и размера пораженных сосудов также высказана D. Alarcon-Segovia в 1980 г. [15]. Классификации, предложенные R. McCluskey и R. Fienberg, J. Churg и A. Churg, R. Waldherr и соавт., не предлагали принципиально новых концепций и лишь расширяли спектр вариантов заболевания [16–18].

Существенным шагом в развитии подходов к классификации васкулитов стали работы морфолога J. Lie конца 1980-х годов, который предложил разделять инфекционные и неинфекционные васкулиты [19, 20]. Неинфекционные васкулиты разделены на 3 основные группы в зависимости от преимущественного типа и размера вовлеченных сосудов. Попытку использовать патогенез заболевания в качестве основы для классификации васкулитов предприняли J. Sundry и B. Haynes в 1995 г. [21]. Однако проблема этого подхода состояла в том, что патогенез многих форм васкулитов до конца не изучен и представляется излишне комплексным для выделения одного ведущего механизма.

Помимо отсутствия устоявшейся классификации васкулитов существенную проблему составляло отсутствие общепринятых определений и критериев системных васкулитов, что усложняло проведение исследований в этой области. Для решения этого вопроса Американская коллегия ревматологов (ACR) разработала и опубликовала в 1990 г. классификационные критерии 7 форм системных васкулитов: узелкового полиартериита, синдрома Черга-Страусса, гранулематоза Вегенера, пурпуры Шенлейна-Геноха, васкулита гиперчувствительности, артериита Такаюсу и гигантоклеточного (височного) артериита. Эти критерии стали результатом анализа чувствительности и специфичности комбинаций клинических проявлений заболеваний у 807 пациентов, у которых диагностирован системный васкулит [22]. Следует отметить, что задачей этого исследования стало создание именно классификационных (не диагностических) критериев, которые изначально не разработаны для клинической практики. Однако критерии ACR позволили сопоставлять данные о распространенности разных форм васкулитов и более эффективно разрабатывать подходы к диагностике и лечению. При всех своих недостатках предложенные наборы критериев продолжали использоваться на протяжении почти 30 лет.

Номенклатура, принятая в Чепел-Хилле

В 1992 г. в Чепел-Хилле (США) состоялась согласительная конференция, на которой на основании клинических и лабораторных признаков утверждены названия и определения для 9 форм васкулитов (гигантоклеточный артериит, артериит Такаюсу, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, гранулематоз Вегенера, синдром Черга-Страусса, микроскопический полиангиит, пурпура Шенлейна-Геноха, эссенциальный криоглобулинемический васкулит, кожный лейкоцитокластический васкулит) [23]. Все васкулиты при этом разделены на основании минимального размера пораженных сосудов. Следует отметить, что представленная номенклатура не предлагала набора классификационных

Таблица 1. Классификационные критерии гранулематоза с полиангиитом (ACR/EULAR, 2022)**Table 1. Classification criteria for granulomatosis with polyangiitis (ACR/EULAR, 2022)****При применении этих критериев следует принять во внимание:**

- классификационные критерии можно применять для классификации заболевания как гранулематоза с полиангиитом, если у пациента диагностирован васкулит мелких и средних сосудов
- у пациента исключены альтернативные диагнозы заболеваний, которые могут имитировать васкулит

Клинические критерии	Балл
Поражение носа: кровянистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки	+3
Поражение хрящевой ткани: воспаление хрящей уха или носа, осиплость голоса или стридор, эндобронхиальное поражение, формирование седловидной деформации спинки носа	+2
Кондуктивная или нейросенсорная тугоухость	+1
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Положительный результат анализа на цАНЦА или Пр3-АНЦА	+5
Узелки, объемные образования или полости в легких при визуализации	+2
Гранулемы, внесосудистое гранулематозное воспаление или гигантские клетки при морфологическом исследовании биоптата	+2
Воспаление, консолидация или выпот в придаточных пазухах носа или признаки мастоидита при визуализации	+1
Малоиммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки	+1
Положительный результат анализа на пАНЦА или МПО-АНЦА	-1
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	-4
Сложите баллы по всем критериям, которые есть у пациента. Суммарный балл ≥ 5 позволяет классифицировать заболевание как гранулематоз с полиангиитом	

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: цАНЦА – цитоплазматические АНЦА, Пр3-АНЦА – АНЦА протеиназа-3, пАНЦА – перинуклеарные АНЦА, МПО – миелопероксидаза, МПО-АНЦА – АНЦА к миелопероксидазе.

или диагностических критериев, а большинство определений учитывало морфологические изменения, что затрудняло применение этой системы в повседневной практике.

В 2011 г. проведена вторая Международная согласительная конференция в Чепел-Хилле, которая направлена на улучшение и расширение номенклатуры, принятой в 1994 г. После 2 лет интенсивной работы экспертов из 12 стран мира она принята в 2012 г., а опубликована в 2013 г. [24]. Существенными отличиями от номенклатуры 1994 г. стали появление новых категорий васкулитов (вариантные васкулиты – без преобладающего типа пораженных сосудов, васкулиты с поражением единственного

Таблица 2. Классификационные критерии микроскопического полиангиита (ACR/EULAR, 2022)**Table 2. Classification criteria for microscopic polyangiitis (ACR/EULAR, 2022)****При применении этих критериев следует принять во внимание:**

- классификационные критерии можно применять для классификации заболевания как микроскопического полиангиита, если у пациента диагностирован васкулит мелких и средних сосудов
- у пациента исключены альтернативные диагнозы заболеваний, которые могут имитировать васкулит

Клинические критерии	Балл
Поражение носа: кровянистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки	-3
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Положительный результат анализа на пАНЦА или МПО-АНЦА	+6
Легочный фиброз или интерстициальное заболевание легких по данным визуализации органов грудной клетки	+3
Малоиммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки	+3
Положительный результат анализа на цАНЦА или Пр3-АНЦА	-1
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	-4
Сложите баллы по всем критериям, которые есть у пациента. Суммарный балл ≥ 5 позволяет классифицировать заболевание как микроскопический полиангиит	

органа, васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями и др.), а также изменение названий некоторых нозологических форм, в первую очередь частичный отказ от эпонимов в пользу терминов, лучше отражающих патогенетические особенности заболеваний. Гранулематоз Вегенера переименован в гранулематоз с полиангиитом, синдром Черга-Страусса – в эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, пурпура Шенлейна-Геноха – в IgA-васкулит. В группе васкулитов мелких сосудов выделены категории васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) и иммунокомплексных васкулитов. Номенклатура 2012 г. не подвергалась пересмотру до настоящего времени.

Проект DCVAS

В 2010 г. ACR и Европейская лига против ревматизма (EULAR) инициировали проведение крупнейшего в истории изучения васкулитов международного наблюдательного исследования DCVAS (Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis) по разработке диагностических и классификационных критериев гранулематоза с полиангиитом, микроскопического полиангиита, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, узелкового полиартериита, гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу [25]. Принципиальными отличиями методологии разработки новых критериев от классификации ACR 1990 г. стали проспективный характер сбора данных и наличие группы

Таблица 3. Классификационные критерии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ACR/EULAR, 2022)

Table 3. Classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (ACR/EULAR, 2022)

При применении этих критериев следует принять во внимание:	
- классификационные критерии можно применять для классификации заболевания как эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, если у пациента диагностирован васкулит мелких и средних сосудов - у пациента исключены альтернативные диагнозы заболеваний, которые могут имитировать васкулит	
Клинические критерии	Балл
Обструктивное заболевание дыхательных путей	+3
Полипы в полости носа	+3
Множественный моносневрит	+1
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	+5
Экстравазкулярное воспаление с преобладанием эозинофилов по данным биопсии	+2
Положительный результат анализа на цАНЦА или Пр3-АНЦА	-3
Гематурия	-1
Сложите баллы по всем критериям, которые есть у пациента. Суммарный балл ≥ 6 позволяет классифицировать заболевание как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	

контроля. К 2017 г. в исследование включен 6991 пациент из 136 центров в 32 странах мира, включая Россию: специалисты Клиники им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) включили в проект порядка 200 наблюдений [26].

Первыми официально опубликованными результатами проекта DCVAS стали обновленные классификационные критерии АНЦА-ассоциированных васкулитов, которые представлены в феврале 2022 г. (табл. 1–3) [27–29]. Следует отметить, что особенностью новых критериев является очень большой удельный вес серологического профиля заболевания: фактически классификация заболевания как гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита в наибольшей степени зависит от типа циркулиру-

ющих АНЦА. В то же время новые критерии не исключают выявления серонегативных вариантов васкулита. Другим важным ограничением в классификационных критериях эозинофильного гранулематоза с полиангиитом является доминирующее значение проявлений эозинофильного воспаления (бронхообструкция, полипоз полости носа, эозинофилия), а не васкулита мелких сосудов. Однако в самих критериях обозначен принцип, в соответствии с которым их следует применять только у пациентов с васкулитом мелких и средних сосудов. Следует помнить, что новые классификационные критерии разработаны для создания однородных групп пациентов в научных исследованиях и могут не удовлетворять всем запросам практикующих врачей.

Заключение

За столетия, прошедшие с момента описания первых клинических наблюдений системных васкулитов, наши представления об их этиологии, патогенезе и клинических проявлениях неоднократно менялись, что нашло отражение в подходах к классификации этой группы заболеваний. Однако до настоящего времени так и не удалось разработать не только диагностические критерии, но и оптимальную классификационную систему, полностью основанную на этиологическом или патогенетическом принципе.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов
ACR – Американская коллегия ревматологов
EULAR – Европейская лига против ревматизма

DCVAS – Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. М.: Русский врач, 2001 [Semenkova EN. Sistemnye nekrotiziruiushchie vaskulity. Moscow: Russkii vrach, 2001 (in Russian)].

2. Васкулиты и васкулопатии. Под ред. Е.Л. Насонова, А.А. Баранова, Н.П. Шилкиной. Ярославль: Верхняя Волга, 1999 [Vaskulity i vaskulopatii. Pod red. EL Nasonova, AA Baranova, NP Shilkinoi. Yaroslavl: Verkhniaia Volga, 1999 (in Russian)].

3. Inflammatory diseases of blood vessels. Eds. GS Hoffman, CM Weyand, CA Langford, JJ Goronzy. 2nd ed. Wiley-Blackwell, 2012.

4. Navon Elkan P, Pierce S, Segel R, et al. Mutant Adenosine Deaminase 2 in a Polyarteritis Nodosa Vasculopathy. *New Engl J Med.* 2014;370(10):921–31. DOI:10.1056/nejmoa1307362

5. Тареев Е.М. К клинике узелкового периартериита. *Русская клиника*. 1926;28:157-68 [Tareev EM. About the clinical aspects of nodular periarteritis. *Russkaya klinika*. 1926;28:157-68 (in Russian)].
6. Тареев Е.М. Коллагенозы. М.: Медицина, 1965 [Tareev EM. *Kollagenozy*. Moscow: Meditsina, 1965 (in Russian)].
7. Семенкова ЕН. Системные васкулиты. М.: Медицина, 1988 [Semenkova EN. *Sistemnye vaskulity*. Moscow: Meditsina, 1988 (in Russian)].
8. Насонова В.А. Геморрагический васкулит. Болезнь Шенлейна-Геноха. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1959 [Nasonova VA. *Gemorragicheskii vaskulit. Bolezni' Shenleina-Genokha*. Moscow: Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoi literatury, 1959 (in Russian)].
9. Zeek P. Periarteritis Nodosa: A Critical Review. *Am J Clin Pathol*. 1952;22(8):777-90.
10. Alarcon-Segovia D, Brown AL. Classification and etiologic aspects of necrotizing angitiides: an analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hypersensitivity in polyarteritis nodosa. *Mayo Clin Proc*. 1964;39:205-22.
11. Winkelmann R, Ditto W. Cutaneous and visceral syndromes of necrotizing or "allergic" angitis. *Medicine*. 1964;43(1):59.
12. deShazo R. The Spectrum of Systemic Vasculitis. *Postgrad Med*. 1975;58(4):78-82.
13. Gilliam JN, Smiley JD. Cutaneous necrotizing vasculitis and related disorders. *Ann Allergy*. 1976;37(5):328-39.
14. Fauci AS, Haynes B, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med*. 1978;89(5 Pt. 1):660-76. DOI:10.7326/0003-4819-89-5-660
15. Alarcón-Segovia D. Classification of the Necrotizing Vasculitides in Man. *Clin Rheum Dis*. 1980;6(2):223-31.
16. McCluskey R, Fienberg R. Vasculitis in primary vasculitides, granulomatoses, and connective tissue diseases. *Human Pathol*. 1983;14(4):305-15.
17. Churg J, Churg A. Idiopathic and secondary vasculitis: a review. *Mod Pathol*. 1989;2(2):144-60.
18. Waldherr R, Eberlein-Gonska M, Noronha I. Histopathological differentiation of systemic necrotizing vasculitides. *APMIS*. 1990;98(S19):17-8.
19. Lie JT. Classification and immunodiagnosis of vasculitis: a new solution or promises unfulfilled? *J Rheumatol*. 1988;15(5):728-32.
20. Lie JT. Systemic and isolated vasculitis. A rational approach to classification and pathologic diagnosis. *Pathol Annu*. 1989;24(Pt. 1):25-114.
21. Sundry J, Haynes B. Pathogenic mechanisms of vessel damage in vasculitis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995;21(4):861-81.
22. Bloch D, Michel B, Hunder G, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: Patients and methods. *Arthritis Rheum*. 2010;33(8):1068-73.
23. Jennette J, Falk R, Andrassy K, et al. Nomenclature of Systemic Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):187-92.
24. Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2012;65(1):1-11. DOI:10.1002/art.37715
25. Craven A, Robson J, Ponte C, et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):619-21. DOI:10.1007/s10157-013-0854-0
26. Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis. Available at: <https://research.ndorms.ox.ac.uk/public/dcvas/dcvas-sites>. Accessed: 20.02.2022.
27. Robson J, Grayson P, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):315-20. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221795
28. Suppiah R, Robson J, Grayson P, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):321-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221796
29. Grayson P, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):309-14. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221794

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2022



OMNIDOCTOR.RU