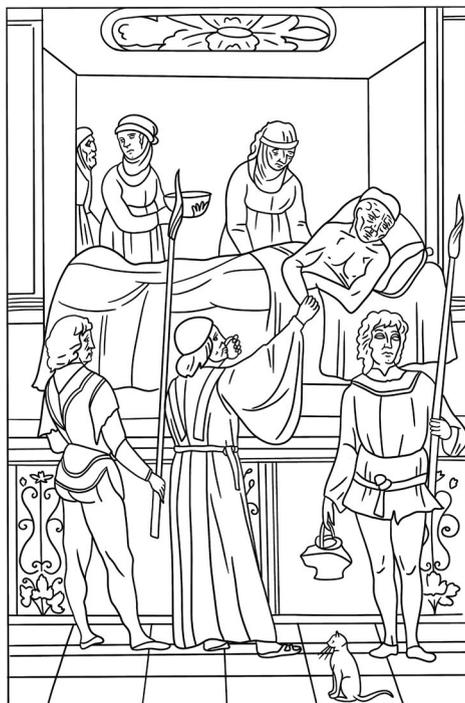


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)

ISSN 2309-5342 (ONLINE)

100
1923-2023



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 95

—
5.2023

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

**CONSIILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@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: 26.05.2023
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 8 200 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 95

5.2023

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),
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. 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 Russian 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. 313)
a.antonova@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: 26.05.2023
Format 60×90 1/8. The total circulation
is 8 200 copies.
Free price

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 95

5.2023

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, Т.М. Решетняк, С.К. Соловьев,
Т.В. Попкова**

Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова, М.В. Шалыгина,
И.Г. Кириллова, Д.А. Герасимова, С.И. Глухова,
Е.Л. Насонов**

Субклинический атеросклероз сонных артерий у больных ревматоидным артритом с низким сердечно-сосудистым риском

А.В. Гордеев, Е.В. Матьянова, Е.А. Галушко

Длительный прием глюкокортикоидов больными активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр»

**М.С. Елисеев, О.В. Желябина, И.Г. Кириллова,
Ю.О. Корсакова, Е.В. Черемушкина, Е.Л. Насонов**

Диастолическая дисфункция желудочков у больных болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция на фоне приема противовоспалительной терапии

**А.Б. Борисова, Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев,
Т.М. Решетняк**

Психические расстройства у больных системной красной волчанкой: ассоциация с активностью и течением ревматического заболевания

**О.В. Добровольская, А.Ю. Феклистов, Н.В. Демин,
М.В. Козырева, Н.В. Торопцова**

Физическая активность и статус питания у женщин с ревматоидным артритом и саркопеническим фенотипом состава тела

**Ю.Л. Корсакова, Т.В. Коротаева, Е.Ю. Логинова,
Е.Е. Губарь, Л.Д. Воробьева, С.И. Глухова,
Е.Л. Насонов**

Новый интегральный энтезиально-коморбидный индекс оценки активности псориатического артрита

**Т.М. Решетняк, Т.А. Лисицына, Ф.А. Чельдиева,
А.А. Шумилова, С.И. Глухова, М.Н. Старовойтова,
Н.В. Середавкина, О.В. Десинова, Ж.Г. Верижникова,
Е.Л. Насонов**

Сравнительная оценка чувствительности и специфичности трех вариантов классификационных критериев системной красной волчанки на когорте российских пациентов

**М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев,
К.Я. Заславская**

Структура постковидного астенического синдрома. Перспективы коррекции

EDITORIAL ARTICLE

**365 Evgeny L. Nasonov, Tatiana M. Reshetnyak,
Sergey K. Solovyev, Tatiana V. Popkova**

Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: past, present, future

ORIGINAL ARTICLES

**375 Elena V. Gerasimova, Tatiana V. Popkova,
Maria V. Shalygina, Irina G. Kirillova, Daria A. Gerasimova,
Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov**

Subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis with low cardiovascular risk

**380 Andrey V. Gordeev, Elena V. Matyanova,
Elena A. Galushko**

Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: therapeutic "freeze frame"

**386 Maxim S. Eliseev, Olga V. Zheliabina,
Irina G. Kirillova, Yulia O. Korsakova,
Elena V. Cheremushkina, Evgeny L. Nasonov**

Diastolic dysfunction of ventricles in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease while receiving anti-inflammatory therapy

**392 Anastasia B. Borisova, Tatiana A. Lisitsyna,
Dmitry Yu. Veltishchev, Tatiana M. Reshetnyak**

Mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: association with activity and the course of rheumatic disease

**398 Olga V. Dobrovolskaya, Alexey Yu. Feklistov,
Nikolay V. Demin, Maria V. Kozyreva,
Natalia V. Toroptsova**

Physical activity and nutritional status in women with rheumatoid arthritis and sarcopenic phenotype of body composition

**404 Yulia L. Korsakova, Tatiana V. Korotaeva,
Elena Yu. Loginova, Elena E. Gubar, Lyubov D. Vorobyeva,
Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov**

A new integral enthesial-comorbidity index of psoriatic arthritis activity

**410 Tatiana M. Reshetnyak, Tatiana A. Lisitsyna,
Fariza A. Cheldieva, Anastasiia A. Shumilova,
Svetlana I. Glukhova, Mayya N. Starovoytova,
Nataliya V. Seredavkina, Oxana V. Desinova,
Zhanna G. Verizhnikova, Evgeny L. Nasonov**

Comparative assessment of sensitivity and specificity of three variants of classification criteria for systemic lupus erythematosus in a cohort of Russian patients

**418 Marine M. Tanashyan, Polina I. Kuznetsova,
Anton A. Raskurazhev, Kira Ia. Zaslavskaya**

The structure of post/long COVID fatigue syndrome. Prospects for correction

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Б.Д. Чальцев, А.В. Торгашина
AL-амилоидоз, протекающий под маской
IgG4-связанного заболевания: описание клинического
случая 

ОБЗОРЫ

Т.С. Паневин, Р.В. Роживанов, Е.Л. Насонов
Синдром гипогонадизма у мужчин
с воспалительными заболеваниями суставов

**Ю.Г. Самойлова, Д.В. Подчиненова,
М.В. Матвеева, Д.А. Кудлай, О.А. Олейник,
И.В. Толмачев, И.С. Каверина, Т.Д. Вачадзе,
М.А. Коваренко, О.А. Логинова**
Структурно-функциональные характеристики
головного мозга и их роль в формировании пищевого
поведения при ожирении

Ю.С. Филатова, М.В. Ильин
Использование натрия гиалуроната для терапии
заболеваний верхних конечностей

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

С.В. Гуляев, Л.А. Стрижаков, С.В. Моисеев
Ревматоидный фактор: история изучения и эволюция
представлений

CASE REPORTS

425 Bogdan D. Chaltsev, Anna V. Torgashina
AL amyloidosis mimicking IgG4-related
disease 

REVIEWS

**429 Taras S. Panevin, Roman V. Rozhivanov,
Evgeny L. Nasonov**
Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint
diseases

**434 Iuliia G. Samoilova, Daria V. Podchinenova,
Mariia V. Matveeva, Dmitry A. Kudlay,
Oxana A. Oleynik, Ivan V. Tolmachev, Irina S. Kaverina,
Tamara D. Vachadze, Margarita A. Kovarenko,
Olga A. Loginova**
Structural and functional characteristics of the brain and
their role in the development of eating behaviour
in obesity

438 Yulia S. Filatova, Mikhail V. Ilyin
The use of sodium hyaluronate to treat upper limb
disease

HISTORY OF MEDICINE

**444 Sergei V. Guliaev, Leonid A. Strizhakov,
Sergey V. Moiseev**
Rheumatoid factor: study history and concept evolution

Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра

Е.А. Насонов^{✉1,2}, Т.М. Решетняк¹, С.К. Соловьев¹, Т.В. Попкова¹

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

Иммуновоспалительные (аутоиммунные и аутовоспалительные) ревматические заболевания – не только весьма распространенные и тяжелые хронические воспалительные заболевания, но и «модели» для изучения фундаментальных механизмов патогенеза и подходов к фармакотерапии других заболеваний, связанных с развитием аутоиммунитета и/или аутовоспаления. Неконтролируемое воспаление, приводящее к гиперкоагуляции, составляет основу «тромбовоспаления» (thromboinflammation), которое рассматривается как универсальный патогенетический механизм органной патологии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, а также при COVID-19 (Coronavirus disease 2019) и атеросклеротическом поражении сосудов (атеротромбоз). Особенно важную роль тромбовоспалительные механизмы играют в развитии системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома, в изучение которых большой вклад внесли российские ревматологи под руководством академика Валентины Александровны Насоновой. Обсуждаются современные представления об общности патогенетических механизмов тромбовоспаления при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме, значение этих исследований в период пандемии COVID-19 и перспективы анти тромботической и противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, коронавирусная болезнь 2019, академик В.А. Насонова

Для цитирования: Насонов Е.А., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Попкова Т.В. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. Терапевтический архив. 2023;95(5):365–374. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202246

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: past, present, future

Evgeny L. Nasonov^{✉1,2}, Tatiana M. Reshetnyak¹, Sergey K. Solovyev¹, Tatiana V. Popkova¹

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

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

Abstract

Immune-inflammatory (autoimmune and autoinflammatory) rheumatic diseases are widespread severe chronic inflammatory diseases and also “models” for studying the fundamental mechanisms of pathogenesis and approach to pharmacotherapy of other diseases associated with autoimmunity and/or autoinflammation. Uncontrolled inflammation leading to hypercoagulation forms the basis of “thromboinflammation”, which is considered a universal pathogenetic mechanism of organ involvement in immune-inflammatory rheumatic diseases, as well as in COVID-19 and atherosclerotic vascular lesions (atherothrombosis). Thrombo-inflammatory mechanisms play a crucial role in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Russian rheumatology, under the leadership of academician Valentina Alexandrovna Nasonova, greatly contributed to the research of these disorders. This article addresses the current view about the overlapping pathogenetic mechanisms of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the relevance of these studies during the COVID-19 pandemic, and the prospects for antithrombotic and anti-inflammatory therapy.

Keywords: immune-inflammatory rheumatic diseases, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, coronavirus disease 2019, academician Valentina A. Nasonova

For citation: Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solovyev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: past, present, future. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):365–374. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202246

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Насонов Евгений Львович** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, 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@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

Решетняк Татьяна Магомедалиевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. тромбовоспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(495)109-29-10; ORCID: 0000-0003-3552-2522

Соловьев Сергей Константинович – д-р мед. наук, проф., науч. консультант лаб. системной красной волчанки ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-5206-1732

Попкова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, нач. отд. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5793-4689

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

Tatiana M. Reshetnyak. ORCID: 0000-0003-3552-2522

Sergey K. Solovyev. ORCID: 0000-0002-5206-1732

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

Ревматология – бурно развивающаяся медицинская специальность, эффективно адаптирующая достижения и вносящая вклад в прогресс мировой фундаментальной и клинической медицинской науки [1]. Иммуновоспалительные (аутоиммунные и аутовоспалительные) ревматические заболевания (ИВРЗ) – не только весьма распространенные и тяжелые хронические воспалительные заболевания, но и «модели» для изучения фундаментальных механизмов патогенеза и подходов к фармакотерапии других заболеваний, связанных с развитием аутоиммунитета и/или аутовоспаления. Неконтролируемое воспаление, приводящее к гиперкоагуляции, составляет основу патологического процесса, получившего название «тромбовоспаление» (thromboinflammation) [2, 3], который рассматривается как универсальный патогенетический механизм органной патологии при ИВРЗ, а также при COVID-19 (Coronavirus disease 2019) и атеросклеротическом поражении сосудов (атеротромбозе) [3–5].

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) – системное ИВРЗ, характеризующееся развитием аутоиммунных нарушений, проявляющихся гиперпродукцией антинуклеарных антител, участвующих в воспалительном повреждении внутренних органов и коморбидной патологии, в первую очередь атеросклеротическом поражении сосудов [6].

Начиная с 50-х годов XX в. в СССР изучение СКВ связано с именем академика Валентины Александровны Насоновой. В 1965 г. в монографии «Коллагенозы» (Е.М. Тарев, О.М. Виноградова, В.А. Насонова, Н.Г. Гусева), которая основана на уникальном собственном опыте, дается характеристика клинических проявлений СКВ и других системных заболеваний соединительной ткани [7]. В 1967 г. в докторской диссертации, а в последующем в монографии «Системная красная волчанка» [8] Валентина Александровна Насонова впервые представила основные критерии диагноза СКВ, одним из которых стал положительный антинуклеарный фактор, разработала классификацию течения и степеней активности СКВ, концепцию «подавляющей» и «поддерживающей» терапии глюкокортикоидами (ГК) и циклофосфамидом (ЦФ) при волчаночном нефрите. В.А. Насонова совместно с А.И. Сперанским и А.М. Покоренным [9] инициировали исследования по разработке методов иммунологической диагностики и биомаркеров СКВ, включающей определение антител к ДНК, другим аутоантигенам, белков системы комплемента и цитокинов. Валентина Александровна (совместно с З.С. Алекберовой) в содружестве с выдающимся отечественным вирусологом академиком В.М. Ждановым впервые в мире описали феномен молекулярной гибридизации РНК вируса кори и ДНК, выделенной из пораженных органов пациентов с СКВ [10], что в дальнейшем позволило обсуждать роль вирусной инфекции в этиологии СКВ.

СКВ является мультифакториальным полигенным заболеванием, рассматриваемым как прототип системной аутоиммунной патологии человека. Центральным механизмом иммунопатогенеза СКВ – нарушение иммунологической толерантности к ядерным аутоантигенам, связанное с патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета, включая поляризацию иммунного ответа по Th17 типу, дефектами Т регуляторных (T_{reg}) лимфоцитов, ведущих к гиперактивации аутореактивных В-клеток и плазматических клеток, синтезирующих широкий спектр «волчаночных» аутоантител [11, 12]. Среди разнообразных механизмов иммунопатогенеза СКВ особое

внимание привлечено к нарушениям регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I (ИФН- α и ИФН- β) [13, 14]. Среди более 100 генов, ассоциирующихся с развитием СКВ, более 1/2 связаны с сигнализацией ИФН типа I. Ведущий механизм индукции синтеза ИФН типа I при СКВ заключается в нарушении клиренса нуклеиновых кислот (НК), высвобождающихся из подвергнутых апоптозу и NETозу (neutrophil extracellular traps – внеклеточные нейтрофильные ловушки) нейтрофилов, приводящих к образованию «интерферогенных» иммунных комплексов (ИК), содержащих НК, НК-связывающие белки и аутоантитела. В свою очередь НК и ИК, связываясь с толл-подобными рецепторами (Toll-like receptor – TLR) 7 и TLR9, локализованными в эндосомах плазматоцитидных дендритных клеток, индуцируют синтез ИФН типа I, который вызывает активацию миелоидных дендритных клеток, CD4+ Т-клеток, В-клеток и плазматических клеток, синтез BAFF (B-cell activating factor – фактор, активирующий В-клетки), интерлейкин (ИЛ)-21, других провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-23, ИЛ-6), потенцирующих дифференцировку В-клеток в плазматические клетки.

Несмотря на разработку классификационных критериев СКВ [15], многообразие иммунных нарушений, в первую очередь гиперпродукция широкого спектра (более 100) «волчаночных» аутоантител, наряду с полиморфизмом клинических проявлений и вариантов течения позволяющая обсуждать вопрос о нозологической природе заболевания, а именно является ли СКВ «одной» болезнью или клиническим синдромом [16, 17]. «Волчаночные» аутоантитела являются не только диагностическими биомаркерами СКВ и/или ее отдельных субтипов, но и принимают участие в развитии аутоиммунного воспаления [18]. Клинической манифестации СКВ предшествует «латентный» период, характеризующийся гиперпродукцией «волчаночных» аутоантител [19], а иногда и развитием отдельных характерных для СКВ клинических симптомов («неполная» СКВ) [20], которая у 10–55% пациентов прогрессирует в «достоверную» СКВ, чаще при наличии семейного анамнеза по СКВ.

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) – системное аутоиммунное (иммуновоспалительное) заболевание, характеризующееся развитием макрососудистых и микрососудистых тромбозов, акушерской патологии, патогенетически связанных с синтезом антител к фосфолипид-связывающим белкам (аФЛ) [21–23]. АФС – наиболее частая форма аутоиммунной тромбофилии, в основе патогенеза которой лежит процесс тромбовоспаления.

Интерес к АФС возник в 1960-е годы, когда описаны случаи тромбоза у больных с ложноположительной реакцией Вассермана и обнаружением волчаночного антикоагулянта, а начале 80-х годов – аутоантител, реагирующих с отрицательно заряженным фосфолипидом (ФЛ) – кардиолипином (аКЛ). В 1985 г. G. Hughes предложил обозначать этот клинико-лабораторный симптомокомплекс как «антикардиолипиновый синдром» [24]. Однако очень скоро стало очевидным, в сыровотках пациентов с АФС присутствует гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с широким спектром ФЛ и ФЛ-связывающих белков, основным из которых является β_2 -гликопротеин I (β_2 -ГП). Это послужило основанием для переименования данного синдрома в АФС. В 2006 г. разработаны классификационные критерии АФС [25], которые используются до настоящего времени. Согласно этим критериям для диагностики АФС необходимы по крайней мере 1 клинический критерий

рий (сосудистый тромбоз и/или акушерская патология) и I лабораторный (стойкое увеличение волчаночного антикоагулянта и/или аКЛ или антител к β_2 -ГПП – анти- β_2 -ГПП). Обнаружение аФЛ (наряду с антинуклеарными антителами) включено в классификационные критерии СКВ [15]. Наряду с тромбозами и акушерской патологией у пациентов с АФС развивается широкий спектр так называемых «не-критериальных» (extra-criteria) проявлений, наиболее частыми из которых являются ливедо (сетчатое и рацемота), неврологические нарушения (когнитивные расстройства, судороги, хорей), поражение клапанов сердца, окклюзивная васкулопатия, легочная гипертензия, нефропатия, гематологические нарушения (тромбоцитопения и др.), а в сыворотках наряду с аКЛ и анти- β_2 -ГПП иммуноглобулин (Ig)G/IgM изотипов присутствуют «не-критериальные» (non-criteria) аФЛ, реагирующие с нейтральными ФЛ (фосфатидилсерин/протромбин, фосфатидилэтанолламин, аннексин V и др.), часто относящиеся к IgA изотипу. Это послужило основанием для выделения так называемого «серонегативного» АФС, при диагностике которого необходимо исключить значимые генетические тромбофилии или сочетания полиморфизма ряда генов свертывания крови [26, 27].

Первые исследования, посвященные изучению АФС в России, относятся к 1985 г. Они инициировались под руководством В.А. Насоновой в Институте ревматологии АМН СССР и проводились совместно с лабораторией иммунологии Всесоюзного научного кардиологического центра, Всесоюзным центром охраны матери и ребенка МЗ СССР и Институтом неврологии АМН СССР, Ярославской государственной медицинской академией, Институтом медицинской радиологии и многими другими учреждениями нашей страны. Еще до описания АФС в работах Т.В. Сайковской (аспиранта В.А. Насоновой) показано, что у 1/4 пациентов с СКВ выявляются тромбозы различной локализации, которые ассоциируются с гипокоагуляцией в тестах свертывания крови. В.А. Насоновой с коллегами принадлежат первые в России исследования, посвященные диагностике СКВ хронического течения у молодой женщины, у которой АФС проявлялся рецидивирующими потерями плода [28], и характеристике первичного и вторичного АФС [29]. Российские данные, касающиеся аутопсии пациентов с АФС, включены в международное исследование, в котором участвовали 12 европейских центров [30]. Другие исторические этапы и достижения, касающиеся изучения АФС в России, связанные с работами ученицы В.А. Насоновой профессора З.С. Алекберовой, суммированы в монографии [31].

АФС условно разделяется на 2 основные формы: первичный АФС, при котором отсутствуют клинические и лабораторные проявления другой патологии, и вторичный АФС, развивающийся на фоне системных аутоиммунных заболеваний, в первую очередь СКВ [32, 33]. В рамках клинического спектра выделяют несколько фенотипических вариантов АФС: бессимптомное носительство аФЛ, классические формы, соответствующие классификационным критериям АФС, включающие «тромботический», «микроангиопатический» и «акушерский» (obstetric) фенотипы, «серонегативный» АФС, при котором преобладают «не-критериальные» клинические проявления АФС и «не-критериальные» аФЛ и катастрофический АФС, проявляющийся мультиорганной недостаточностью, связанной с множественными микротромбозами [32–34].

В патогенезе тромбовоспаления при АФС принимает участие большое число механизмов, связанных с синер-

гическим действием аФЛ, «протромбогенных» молекул (цитоксины, компоненты системы комплемента и др.), вызывающих активацию эндотелиальных клеток, тромбоцитов, нейтрофилов [35–38]. Обсуждается значение дополнительных иммунологических механизмов, частично перекрещивающихся с СКВ, включая нарушения эпигенетической регуляции [39], кишечной микробиоты [40], активацию Th17-клеток [41], В-клеток [42], плазмобластов, гиперпродукцию ИФН типа I и других цитокинов [43–45], дефекты фолликулярных T_{per} клеток [46]. Поскольку у здоровых людей обнаружение аФЛ не ассоциируется с развитием тромбозов, а при АФС они развиваются эпизодически, предполагается участие дополнительных стимулов, индуцирующих острое развитие тромбоза. Обсуждается модель «двух ударов» (two-hit hypothesis), первый из которых (инфекция, курение, другие факторы, индуцирующие окислительный стресс) вызывает нарушение целостности сосудистого эндотелия, а второй (воспаление, беременность, хирургические операции и др.) потенцирует развитие тромбоза на фоне гиперпродукции аФЛ [35].

Основным аутоантигеном, индуцирующим синтез аФЛ при АФС, является β_2 -ГПП, который представляет собой естественный антикоагулянтный белок плазмы (состоит из 5 доменов) и синтезируется гепатоцитами, эндотелиальными клетками, клетками трофобласта [47]. Циркулирующий β_2 -ГПП не обладает иммуногенностью, однако связывание V домена с анионными клеточными мембранами (а также окисление β_2 -ГПП) приводит к изменению конформации его молекулы с формированием «скрытого» (cryptic) «иммуногенного» эпитопа, который распознается Т-клетками, индуцирующими синтез «патогенных» аФЛ В-клетками. Кумулятивное действие анти- β_2 -ГПП и β_2 -ГПП-анти- β_2 -ГПП ИК, связывающихся с TLR 2 и TLR 4, гликопротеином 1ba, аннексином A1, экспрессирующихся на эндотелиальных клетках, тромбоцитах и лейкоцитах, активирует сигнальные пути медиаторов, участвующих в гиперкоагуляции и воспалении, включая NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и/или p38 MAPK (Mitogen-activated protein kinase).

СКВ, АФС и COVID-19

Особое внимание проблема тромбовоспаления при СКВ и АФС привлекла в период пандемии COVID-19, связанной с инфекцией SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2) [3, 4, 48, 49]. В основе современной концепции патогенеза COVID-19 лежат представления о вирус-индуцированной «дисрегуляции» («асинхронизации») врожденного и приобретенного иммунитета, приводящей к гиперпродукции широкого спектра «провоспалительных», «антивоспалительных» и «иммунорегуляторных» цитокинов и других медиаторов воспаления [50]. Наиболее тяжелым последствием «дисрегуляции» иммунитета при COVID-19 является так называемый синдром цитокинового шторма [51], который при COVID-19 определяется как COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром, а при СКВ – синдром активации макрофагов [52]. Общие патогенетические механизмы тромбовоспаления при этих гипервоспалительных синдромах опосредуются комплексным синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), компонентов системы комплемента (анафилотоксины), формированием NETs, индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит), тромбоцитов (тромбопатия). По спектру клинико-лабораторных нарушений катастрофический

АФС напоминает COVID-19-ассоциированную коагулопатию [4, 52]. При COVID-19 аФЛ выявляются у 1/2 пациентов, ассоциируются с тяжелым течением заболевания, тромбозом сосудов головного мозга, могут персистировать в крови после выздоровления. Примечательно, что аФЛ, выделенные из сывороток пациентов с COVID-19, СКВ и АФС *in vitro*, вызывают активацию сосудистого эндотелия [53]. В сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружены своеобразные липид-связывающие антитела, которые, реагируя с комплексом лизофосфатидиловой кислоты и рецептора белка С, индуцируют «протромботическую» и «провоспалительную» активацию моноцитов, эндотелиальных клеток и образование тромбов, ассоциируются с критическим течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [54]. Представляют интерес данные об обнаружении в сыворотках пациентов с тяжелым COVID-19 и АФС антител к ФЛ-связывающему белку аннексину А2 [55] и ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 – дисинтегрин-подобная металлопротеаза с мотивом тромбоспондина-1), которые при COVID-19 ассоциируются с тяжестью заболевания и летальностью [56], а у пациентов с АФС – с увеличением риска развития тромбозов [57]. Это позволяет обсуждать существование «аутоиммунного» АФС-подобного субтипа COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Важный механизм тромбовоспаления при СКВ, АФС и COVID-19 ассоциируется с неконтролируемой активацией системы комплемента [38, 58]. Установлено, что мутации генов регуляторных белков комплемента с потерей функций (loss of function mutation – потеря функции мутации), ограничивающих их цитотоксические эффекты, или приобретением функций (gain of function mutation – усиление функциональной мутации), вызывающих резистентность к их ингибиторным эффектам, ассоциируются с развитием тромботической микроангиопатии и катастрофического АФС [38]. Дополнительный общий аутоиммунный механизм тромбовоспаления при СКВ, АФС и COVID-19 связан с гиперпродукцией антител к NETs, блокирующих разрушение NETs, обнаружение которых коррелирует с тяжестью COVID-19 и развитием тромбозов при АФС [59, 60].

Общий механизм иммунопатогенеза COVID-19 и СКВ связан с нарушениями регуляции синтеза ИФН типа I. При СКВ наблюдается гиперэкспрессия ИФН типа I-зависимых генов, в то время как при тяжелом COVID-19 – ослабление синтеза ИФН типа I, ассоциирующееся с замедлением клиренса SARS-CoV-2 и гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов (фактор некроза опухоли α и ИЛ-6) [61, 62]. В сыворотках пациентов с тяжелым COVID-19 [63] и СКВ [64] выявляются нейтрализующие анти-ИФН- α 2. Важные результаты, в определенной степени раскрывающие механизмы взаимосвязи между SARS-CoV-2 и аутоиммунными механизмами СКВ, получены в процессе «углубленного» (deep) иммунофенотипирования В-клеток при COVID-19 [65]. Установлено, что у пациентов с тяжелым COVID-19 выявляется преобладание активации экстрафолликулярного пути В-клеточного иммунного ответа, который характерен для тяжелого течения СКВ [66]. Одним из тяжелых проявлений тромбовоспаления при СКВ, катастрофическом АФС и COVID-19 [67, 68] является тромботическая микроангиопатия – гетерогенная группа тяжелых патологических состояний, ведущими клиническими проявлениями которой являются микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острая почечная недостаточность и др. [5].

Проблемы фармакотерапии СКВ и АФС

В соответствии с концепцией «лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) [69] в основе ведения пациентов с СКВ лежит разработка индивидуальных программ терапии, направленных на достижение ремиссии (или низкой активности) как основы для предотвращения необратимого повреждения внутренних органов и улучшения отдаленного прогноза. Это нашло отражение в разработке рекомендаций по ведению пациентов с СКВ, основанных на рациональном применении ГК, иммуносупрессантов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также профилактике и лечении коморбидной патологии [70, 71]. В то же время для контролирования активности заболевания часто необходим длительный прием ГК в высоких дозах, что приводит к накоплению необратимых (accrual – накопление) повреждений внутренних органов, ассоциирующихся с преждевременной летальностью [71–73]. Поэтому важной задачей ревматологии является разработка подходов, направленных на оптимизацию терапии ГК. Все более важное место в лечении СКВ стала занимать «мультитаргетная» терапия ингибиторами кальциневрина (циклоsporин А, такролимус, воклоспорин) в комбинации с микофенолата мофетиллом. Особое внимание привлек воклоспорин, применение которого особенно показано у пациентов с волчаночным нефритом [74].

Прогресс фундаментальных исследований, способствующих лучшему пониманию механизмов иммунопатологии СКВ, послужил теоретическим обоснованием для разработки новых подходов (более 400 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований) фармакотерапии СКВ. Речь идет о ГИБП, механизм действия которых связан с блокированием молекулярных и клеточных биологических «мишеней», участвующих в развитии воспаления и аутоиммунитета (цитокины, ИФН типа I, компоненты комплемента, внутриклеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, модулирующие активность цитокинов), и иммунометаболических процессов в клетках иммунной системы, патологической активации В-клеток и плазматических клеток [71, 72, 75]. Материалы клинических исследований, касающихся эффективности фармакотерапии, не только имеют важное клиническое значение для улучшения исходов у пациентов с СКВ, но и позволяют расширить представления об истинном значении тех или иных иммунопатологических механизмов в патогенезе заболевания. Учитывая данные о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в патогенезе СКВ, разработка препаратов, специфически модулирующих функцию или вызывающих истощение (depletion) В-клеток и плазматических клеток, представляет особый интерес [76–78]. К ним относятся моноклональные антитела (мАТ) к CD20 В-клеток – ритуксимаб (РТМ) и др.; мАТ к другим В-клеточным мембранным молекулам; мАТ, блокирующие активность цитокинов, регулирующих функцию В-клеток; низкомолекулярные ингибиторы протеасом, элиминирующие плазматические клетки; ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул, регулирующих функцию В-клеток. В многочисленных клинических исследованиях и материалах регистров продемонстрирована эффективность терапии РТМ при СКВ, «рефрактерных» к предшествующей иммуносупрессивной терапии, включая волчаночный нефрит, гематологические (гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения) и нейропсихические проявления и катастрофический АФС (тромбоцитопения, легочные геморрагии, миокардит). Важным достижением фармакотерапии СКВ явилась разработка препарата белимумаб

(БЛМ), представляющего собой человеческие мАТ (IgG1) к BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), который является первым «таргетным» ГИБП, специально разработанным для лечения СКВ [79–81]. Применение БЛМ при СКВ способствует достижению и поддержанию ремиссии (в том числе при «рефрактерном» течении заболевания), снижает риск необратимых органных повреждений, позволяет вести пациентов на минимальной поддерживающей дозе ГК; получены данные об эффективности БЛМ у пациентов с волчаночным нефритом. Обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ в качестве индукционной и поддерживающей терапии соответственно, получившего название «В-клеточная таргетная» комбинированная терапия», теоретическим обоснованием для проведения которой являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих препаратов.

Важным компонентом патогенеза СКВ являются длительно живущие аутореактивные плазматические клетки, резистентные к стандартной иммуносупрессивной терапии [82]. Возможность элиминации плазматических клеток связана с применением мАТ к CD38 (мембранный белок плазматических клеток) – даратумумаб (daratumumab), который вызывает деплецию злокачественных плазматических клеток у пациентов с множественной миеломой. Эффективность терапии даратумумабом, ассоциирующаяся с выраженной деплецией длительно живущих плазматических клеток, продемонстрирована у пациентов с критическим течением СКВ [83] и первичным АФС [84].

Новое направление лечения СКВ связано с использованием CAR-T-клеточной терапии (Chimeric antigen receptor T cell therapy – клеточная терапия химерным рецептором антигена Т) [85]. Получены данные о том, что инфузия CD19 CAR-T-клеток пациентам с СКВ приводит к снижению протеинурии, индекса активности SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Национальная оценка безопасности эстрогенов при красной волчанке – Индекс активности заболевания системной красной волчанкой), концентрации анти-дсДНК и нормализации концентрации С3- и С4-компонентов комплемента [86].

Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием мАТ, блокирующих активность рецепторов ИФН типа I [87]. В ряду этих препаратов особое место занимает анифролумаб (АФМ), представляющий собой человеческие мАТ к IgG1, блокирующие рецептор ИФН- α – IFNAR1 (Interferon Alpha and Beta Receptor Subunit 1 – Субъединица α - и β -рецепторов ИФН типа I). Данные рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) свидетельствуют об эффективности АФМ при СКВ и подтверждают концепцию о существовании ИФН типа I-опосредованного субтипа этого заболевания [88].

С расшифровкой эффектов блокирования ИФН типа I и некоторых других цитокинов связано расширение показаний к применению ингибиторов JAK (Janus kinase) [89, 90]. Патогенетическим обоснованием для применения ингибиторов JAK при СКВ является блокирование широкого спектра «патогенетически значимых» цитокинов, включая ИФН типа I, а также ИЛ-12, 23, 6, 10, 21, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др. В рандомизированном клиническом исследова-

нии (фаза II) у пациентов с СКВ с преимущественным поражением кожи и суставов на фоне лечения барицитинибом продемонстрирована достоверная положительная динамика поражения кожи и/или артрита по сравнению с плацебо и индексов SRI-4 (SLE Responder Index – индекс ответа СКВ), BILAG (British Isles Lupus Assessment Group – Британская группа по оценке волчанки) А и В и показателей PGA (Physician's Global Assessment – Глобальная оценка врача) [91]. В РПКИ фазы I отмечены: хороший профиль безопасности терапии тофацитинибом и положительное влияние на некоторые кардиометаболические (концентрация липопротеина высокой плотности, эфлюкс холестерина, жесткость сосудистой стенки, эндотелий-зависимая вазодилатация) и иммунологические биомаркеры (подавление экспрессии генов ИФН типа I, уровня гранулоцитов низкой плотности и циркулирующих NETs) [92].

Сложность лечения АФС связана с неоднородностью патогенетических механизмов, лежащих в основе тромбозов (аутоиммунные и/или воспалительные), полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать риск рецидивирования тромбозов [93]. Здоровым людям, в сыворотках которых обнаруживаются аФЛ (средний/высокий уровень), имеющим факторы риска развития тромбозов (хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, послеродовой период и др.), рекомендуется прием низких доз ацетилсалициловой кислоты, гидроксихлорохин, контроль кардиоваскулярных факторов риска. Ведение больных с достоверным АФС основывается на назначении (часто пожизненном) антагонистов витамина К (варфарин) и низких доз ацетилсалициловой кислоты. Всем пациентам с СКВ (особенно СКВ и АФС) целесообразно назначение антималярийных препаратов (гидроксихлорохин), которые наряду с противовоспалительным действием обладают антитромботической (подавляют агрегацию и адгезию тромбоцитов, уменьшают размер тромба) и гиполипидемической активностью [94]. Получены данные о недостаточной неэффективности прямых антикоагулянтов в отношении профилактики рецидивирования тромбозов при АФС [95].

Особенно большую проблему представляет лечение катастрофического АФС, тромбовоспалительные механизмы патогенеза которого диктуют необходимость проведения интенсивной комбинированной антикоагулянтной и противовоспалительной терапии, включающей прямые антикоагулянты, высокие дозы ГК (в том числе пульс-терапию), ЦФ, плазмаферез, внутривенный Ig, мАТ к CD20 (РТМ) и другие препараты, модулирующие функциональную активность В-клеток (БЛМ) или вызывающие элиминацию плазматических клеток (даратумумаб – человеческие мАТ к CD38) [42]. Учитывая важную роль активации системы комплемента в развитии тромбовоспаления, особое внимание привлекло применение препарата экулизумаб (ЭКЗ), представляющего собой гуманизированные мАТ IgG2/4k, блокирующие С5а-компонент комплемента и образование мембраноатакующего комплекса. Наряду с катастрофическим АФС [5, 96, 97] накапливается положительный опыт применения ЭКЗ при COVID-19-ассоциированной коагулопатии [98, 99].

Таким образом, современная фармакотерапия СКВ и АФС, особенно в аспекте развития тромбовоспаления, развивается в двух взаимосвязанных направлениях: интенсивная антикоагуляция и подавление воспаления. Перспективы фармакотерапии СКВ, АФС и COVID-19 с акцентом на тромбовоспалительные механизмы как точку приложения терапии суммированы в **табл. 1**.

Таблица 1. Статус и перспективы фармакотерапии СКВ, АФС и COVID-19 [42, 49, 72, 100–107]

Table 1. Current status and prospects of pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and COVID-19 [42, 49, 72, 100–107]

Препарат	Механизм	Заболевание		
		СКВ	АФС	COVID-19
Стандартная терапия				
ГК	Подавление воспаления и иммунного ответа Стабилизация эндотелиального барьера	Основной метод терапии	Только при катастрофическом АФС	Основной метод терапии
Гидроксихлорохин	Умеренный противовоспалительный, иммуносупрессивный, антикоагулянтный и метаболические эффекты	Основной метод терапии	Потенциально показан всем пациентам	Не эффективен
Иммуно-супрессивные препараты (ЦФ, азатиоприн)	Неспецифическая иммуносупрессия	Основной метод терапии	+ (клинические наблюдения)	Вероятно, противопоказаны
мАТ к CD20 В-клеток (РТМ)	Деплеция В-клеток, подавление синтеза аутоантител	Основной метод терапии	+ (клинические наблюдения)	Увеличение риска летальности
мАТ к ВАFF (БЛМ)	Блокирование ВАFF, участвующего в активации В-клеток	Основной метод терапии	+ (клинические наблюдения)	Нет данных
Анти-ИФН типа I рецепторы (АФМ)	Блокирование эффектов ИФН типа I	Основной метод терапии	Нет данных	Нет данных
Ингибиторы JAK (барицитиниб, тофацитиниб)	Подавление воспаления. Подавление инфицирования клеток легких SARS-CoV-2	+/- (РПКИ фазы II)	Нет данных	Эффективны
Внутривенный Ig	Модуляция иммунного ответа	+ (клинические наблюдения)	+ (клинические наблюдения)	+ (клинические наблюдения)
Плазмаферез	Удаление аутоантител и провоспалительных медиаторов	+ (клинические наблюдения)	+ (клинические наблюдения)	+ (клинические наблюдения)
Ингибиторы кальциневрина (такролимус, воклоспорин)	Подавление транслокации фактора транскрипции NFAT активации Т-клеток (снижение синтеза ИЛ-1, ИФН-γ, ИЛ-6, ИЛ-10), подавление функции В-клеток (синтез аутоантител и «переключения» их изотипов). Стабилизация подоцитов, подавление пролиферации мезангиальных клеток	Основной метод терапии	Нет данных	Нет данных
Статины	Противовоспалительный эффект (регуляция MYD88, подавляющего активацию NF-κB)	+ (при наличии показаний)	+ (при наличии показаний)	+ (при наличии показаний)
Ингибиторы ИЛ-6	Подавление воспаления	При артрите	Нет данных	Лечение гипервоспалительного синдрома
Ингибиторы ИЛ-1	Подавление воспаления	+ (при перикардите)	Нет данных	Лечение гипервоспалительного синдрома
Антагонисты витамина К (варфарин)	Антикоагулянтный эффект	+ (при наличии показаний)	Основной метод терапии	Нет данных
Гепарин	Антикоагулянтный, противовоспалительный и противовирусный эффекты	+ (при наличии показаний)	Основной метод терапии	Основной метод профилактики тромбозов
Экспериментальная терапия				
мАТ к С5а (ЭКЗ)	Подавление комплементзависимого воспаления	+ (клинические наблюдения)	+ (клинические наблюдения)	+ (клинические наблюдения)
Ингибиторы mTOR (сиролимус)	Подавление активации ЭК	+ (клинические наблюдения)	+ (клинические наблюдения)	Нет данных
Терапия CAR-T-клетками	Элиминация CD19 В-клеток	+ (клинические наблюдения)	+ (клинические наблюдения)	Нет данных

Таблица 1. Статус и перспективы фармакотерапии СКВ, АФС и COVID-19 [42, 49, 72, 100–107]. (Окончание)**Table 1. Current status and prospects of pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and COVID-19 [42, 49, 72, 100–107]. (End)**

Препарат	Механизм	Заболевание		
		СКВ	АФС	COVID-19
Агонист рецептора аденозина (дефибротид, дипиридамола)	Антитромботический, антиишемический и противовоспалительный эффекты (блокирование образования NETs), антивирусный эффект	Нет данных	(+) (клинические наблюдения)	+ (клинические наблюдения)
мАТ к CD38 (даратумумаб)	Деплеция плазматических клеток	+ (клинические наблюдения)	+ (клинические наблюдения)	Нет данных

В заключение следует подчеркнуть, что в XX в. изучение проблем СКВ и АФС приобрело особую актуальность, а достигнутые успехи во многом связаны с вкладом российской терапевтической школы, ярким представителем которой является академик В.А. Насонова. Дальнейшие исследования, направленные на расшифровку патогенетических механизмов тромбовоспаления и новых методов профилактики и лечения этой патологии на модели СКВ и АФС, имеют большое значение для прогресса медицинской науки.

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 публи-

кации: 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. Исследование подготовлено в рамках фундаментальной научной темы №1220404000-7.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work. This study was conducted within the fundamental scientific project No.1220404000-7.

Список сокращений

аКЛ – антитела к кардиолипину
 анти- β_2 -ГПП – антитела к β_2 -ГПП
 аФЛ – антитела к фосфолипид-связывающим белкам
 АФМ – анифролумаб
 АФС – антифосфолипидный синдром
 БЛМ – белимумаб
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
 ГК – глюкокортикоид
 ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
 ИК – иммунный комплекс
 ИЛ – интерлейкин
 ИФН – интерферон

мАТ – моноклональное антитело
 НК – нуклеиновая кислота
 РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование
 РТМ – ритуксимаб
 СКВ – системная красная волчанка
 ФЛ – фосфолипид
 ЦФ – циклофосфамид
 ЭКЗ – экулизумаб
 Ig – иммуноглобулин
 TLR (Toll-like receptor) – толл-подобные рецепторы
 β_2 -ГПП – β_2 -гликопротеин I

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):133–40 [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):133–40 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-133-140
2. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906–18. DOI:10.1182/blood-2018-11-882993
3. Wagner DD, Heger LA. Thromboinflammation: From Atherosclerosis to COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(9):1103–12. DOI:10.1161/ATVBAHA.122.317162
4. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353–67 [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease
5. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4–14 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):4–14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000697
6. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. DOI:10.1038/nrdp.2016.39
7. Тареев Е.М., Виноградова О.М., Насонова В.А., Гусева Н.Г. Коллагенозы. М., 1965 [Tareev EM, Vinogradova OM, Nasonova VA, Guseva NG. *Kollagenozy*. Moscow, 1965 (in Russian)].

8. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М.: Медицина, 1972 [Nasonova VA. Sistemnaia krasnaia volchanka. Moscow: Meditsina, 1972 (in Russian)].
9. Zamulaeva IA, Lekakh IV, Kiseleva VI, et al. Natural hidden antibodies reacting with DNA or cardiolipin bind to thymocytes and evoke their death. *FEBS Lett.* 1997;413(2):231-5. DOI:10.1016/s0014-5793(97)00843-0
10. Alekberova ZS, Parfanovich MI, Nasonova VA, Zhdanov VM. Molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arch Virol.* 1975;47(2):109-21. DOI:10.1007/BF01320551
11. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol.* 2020;21(6):605-14. DOI:10.1038/s41590-020-0677-6
12. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis.* 2023. DOI:10.1136/ard-2022-223741
13. 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
14. Psarras A, Wittmann M, Vital EM. Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(10):575-90. DOI:10.1038/s41584-022-00826-z
15. Aringer M, Costenbader K, Daiikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-214819
16. Aringer M, Alarcón-Riquelme ME, Clowse M, et al. A glimpse into the future of systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221086719. DOI:10.1177/1759720X221086719
17. Allen ME, Rus V, Szeto GL. Leveraging Heterogeneity in Systemic Lupus Erythematosus for New Therapies. *Trends Mol Med.* 2021;27(2):152-71. DOI:10.1016/j.molmed.2020.09.009
18. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(10):565-79. DOI:10.1038/s41584-020-0480-7
19. Sciascia S, Roccatello D, Radin M, et al. Differentiating between UCTD and early-stage SLE: From definitions to clinical approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(1):9-21. DOI:10.1038/s41584-021-00710-2
20. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Панавидина Т.А. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):119-28 [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):119-28 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-119-128
21. Антифосфолипидный синдром. По ред. Е.Л. Насонова. Москва: Литтерра, 2004 [Antifosfolipidnyi sindrom. Pod red. EL Nasonova. Moscow: Litterra, 2004 (in Russian)].
22. 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 (a lecture). *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):56-71 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-56-71
23. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18005. DOI:10.1038/nrdp.2018.5
24. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol.* 1986;13:486-9.
25. 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
26. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica.* 2020;105(3):562-72. DOI:10.3324/haematol.2019.221945
27. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: «extra-criteria» manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(9):548-60. DOI:10.1038/nrrheum.2017.124
28. Насонова В.А., Алекберова З.С., Калашникова Л.А., Решетняк Т.М. Поздняя диагностика системной красной волчанки с антифосфолипидным синдромом. *Терапевтический архив.* 1997;11:50-4 [Nasonova VA, Alekberova ZS, Kalashnikova LA, Reshenyak TM. Late diagnosis of systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 1997;11:50-4 (in Russian)].
29. Решетняк Т.М., Котельникова Т.Н., Калашникова Л.А., и др. Клинико-иммунологические проявления первичного и вторичного антифосфолипидного синдрома. *Научно-практическая ревматология.* 2004;42(4):15-23 [Reshetnyak TM, Kotelnikova TN, Kalashnikova LA, et al. Clinical and immunological features of primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology Science and Practice.* 2004;42(4):15-23 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2004-796
30. Nossent J, Cikes N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus.* 2007;16(5):309-17. DOI:10.1177/0961203307077987
31. Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Исследование антифосфолипидного синдрома: основные этапы и достижения. В кн.: Достижения ревматологии в начале XXI века. Под ред. акад. Е.Л. Насонова. Москва, ИМА-ПРЕСС, 2018; с. 122-37 [Reshetniak TM, Alekberova ZS. Issledovaniie antifosfolipidnogo sindroma: osnovnyie etapy i dostizheniia. V kn.: Dostizheniia revmatologii v nachale XXI veka. Pod red. akad. EL Nasonova. Moscow, IMA-PRESS, 2018; p. 122-37 (in Russian)].
32. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014;48-49:20-5. DOI:10.1016/j.jaut.2014.01.006
33. 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, Nurbayeva KS, et al. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, development mechanism, therapy issues. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology.* 2020;(4):4-21 (in Russian)]. DOI:10.25555/THR.2020.4.0940
34. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018;92:1-11. DOI:10.1016/j.jaut.2018.05.007
35. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol.* 2022;44(3):347-62. DOI:10.1007/s00281-022-00916-w
36. Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective From The Blood Coagulation System. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221088576. DOI:10.1177/10760296221088576
37. Serrano M, Espinosa G, Serrano A, Cervera R. Antigens and Antibodies of the Antiphospholipid Syndrome as New Allies in the Pathogenesis of COVID-19 Coagulopathy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4946. DOI:10.3390/ijms23094946
38. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost.* 2021;19(3):607-16. DOI:10.1111/jth.15082
39. Tan Y, Liu Q, Li Z, et al. Epigenetics-mediated pathological alternations and their potential in antiphospholipid syndrome diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev.* 2022;21(8):103130. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103130
40. van Mourik DJM, Salet DM, Middeldorp S, et al. The role of the intestinal microbiome in antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2022;13:954764. DOI:10.3389/fimmu.2022.954764
41. Yan H, Li B, Su R, et al. Preliminary Study on the Imbalance Between Th17 and Regulatory T Cells in Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2022;13:873644. DOI:10.3389/fimmu.2022.873644
42. van den Hoogen LL, Bisoendial RJ. B-Cells and BAFF in Primary Antiphospholipid Syndrome, Targets for Therapy? *J Clin Med.* 2022;12(1):18. DOI:10.3390/jcm12010018
43. Cecchi I, Radin M, Rodríguez-Carrio J, et al. Utilizing type I interferon expression in the identification of antiphospholipid syndrome subsets. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(4):395-406. DOI:10.1080/1744666X.2021.1901581
44. Hisada R, Kato M, Sugawara E, et al. Circulating plasmablasts contribute to antiphospholipid antibody production, associated with type I interferon upregulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(7):1134-43. DOI:10.1111/jth.14427
45. Arantes FT, Mazetto BM, Saraiva SS, et al. Inflammatory markers in thrombosis associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(4):772-81. DOI:10.1007/s11239-020-02155-y
46. Long Y, Li W, Feng J, et al. Follicular helper and follicular regulatory T cell subset imbalance is associated with higher activated B cells and

- abnormal autoantibody production in primary anti-phospholipid syndrome patients. *Clin Exp Immunol.* 2021;206(2):141-52. DOI:10.1111/cei.13647
47. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev.* 2020;39:100610. DOI:10.1016/j.blre.2019.100610
 48. 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:10.14412/1995-4484-20
 49. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus Infection 2019 (COVID-19) and Autoimmunity. *Her Russ Acad Sci.* 2022;92(4):398-403. DOI:10.1134/S1019331622040062
 50. Brodvin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021;27(1):28-33. DOI:10.1038/s41591-020-01202-8
 51. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-73. DOI:10.1056/NEJMr2026131
 52. McGonagle D, Ramanan AV, Bridgewood C. Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(3):145-57. DOI:10.1038/s41584-020-00571-1
 53. Shi H, Zuo Y, Navaz S, et al. Endothelial Cell-Activating Antibodies in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1132-8. DOI:10.1002/art.42094
 54. Hollerbach A, Müller-Calleja N, Pedrosa D, et al. Pathogenic lipid-binding antiphospholipid antibodies are associated with severity of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2335-47. DOI:10.1111/jth.15455
 55. Zuniga M, Gomes C, Carsons SE, et al. Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2021;58(4):2100918. DOI:10.1183/13993003.00918-2021
 56. Doevelaar AAN, Bachmann M, Hölzer B, et al. Generation of Inhibitory Autoantibodies to ADAMTS13 in Coronavirus Disease 2019. *medRxiv.* 2021.03.18.21253869. DOI:10.1101/2021.03.18.21253869
 57. Lee SJ, Kim JE, Han KS, Kim HK. Thrombotic risk of reduced ADAMTS13 activity in patients with antiphospholipid antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(8):907-12. DOI:10.1097/MBC.0000000000000512
 58. Afzali B, Noris M, Lambrecht BN, Kemper C. The state of complement in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(2):77-84. DOI:10.1038/s41577-021-00665-1
 59. Zuo Y, Yalavarthi S, Navaz SA, et al. Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2021;6(15):e150111. DOI:10.1172/jci.insight.150111
 60. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, et al. Anti-Neutrophil Extracellular Trap Antibodies and Impaired Neutrophil Extracellular Trap Degradation in Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12):2130-5. DOI:10.1002/art.41460
 61. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718-24. DOI:10.1126/science.abc6027
 62. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4570. DOI:10.1126/science.abd4570
 63. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. DOI:10.1126/science.abd4585
 64. Beydon M, Nicaise-Roland P, Mageau A, et al. Autoantibodies against IFN α in patients with systemic lupus erythematosus and susceptibility for infection: a retrospective case-control study. *Sci Rep.* 2022;12(1):11244. DOI:10.1038/s41598-022-15508-9
 65. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol.* 2020;21(12):1506-16. DOI:10.1038/s41590-020-00814-z
 66. Farris AD, Guthridge JM. Overlapping B cell pathways in severe COVID-19 and lupus. *Nat Immunol.* 2020;21(12):1478-80. DOI:10.1038/s41590-020-00822-z
 67. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Other Thrombotic Microangiopathies Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(5):376-86. DOI:10.1053/j.ackd.2019.08.012
 68. Tiwari NR, Phatak S, Sharma VR, Agarwal SK. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thromb Res.* 2021;202:191-8. DOI:10.1016/j.thromres.2021.04.012
 69. Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(3):146-57. DOI:10.1038/s41584-021-00739-3
 70. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-45. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215089
 71. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):5-14 [Solov'yev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):5-14 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-5-14
 72. Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Аршинов А.В. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(4):397-412 [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(4):397-412 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-397-412
 73. Ruiz-Irastorza G, Bertias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: New drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl. 5):v69-81. DOI:10.1093/rheumatology/keaa403
 74. Arriens C, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Update on the Efficacy and Safety Profile of Voclosporin: An Integrated Analysis of Clinical Trials in Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022. DOI:10.1002/acr.25007
 75. Lazar S, Kahlenberg JM. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Annu Rev Med.* 2023;74:339-52. DOI:10.1146/annurev-med-043021-032611
 76. Szelinski F, Lino AC, Dörner T. B cells in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2022;34(2):125-32. DOI:10.1097/BOR.0000000000000865
 77. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179-99. DOI:10.1038/s41573-020-00092-2
 78. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Ананьева Л.П., и др. Перспективы анти-B-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1-40 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1-40 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-3-40
 79. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: The anti-BlyS-lupus connection. *Nat Biotechnol.* 2012;30(1):69-77. DOI:10.1038/nbt.2076
 80. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Денисов Л.Н., Соловьев С.К. Белimumаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(5):13-9 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, Solov'yov SK. Belimumab: Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(5):13-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2012-1174
 81. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Лила А.М. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-83 [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-83 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-367-383
 82. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(3):170-8. DOI:10.1038/nrrheum.2011.1
 83. Ostendorf L, Burns M, Durek P, et al. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1149-55. DOI:10.1056/NEJMoa2023325
 84. Pleguezuelo DE, Díaz-Simón R, Cabrera-Marante O, et al. Case Report: Resetting the Humoral Immune Response by Targeting Plasma Cells With Daratumumab in Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2021;12:667515. DOI:10.3389/fimmu.2021.667515
 85. Orvain C, Boulch M, Bouso P, et al. Is there a place for chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of chronic autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(11):1954-65. DOI:10.1002/art.41812
 86. Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2021;385(6):567-9. DOI:10.1056/NEJM2107725
 87. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN α R MAb for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(4):519-28. DOI:10.1080/14712598.2021.1841164

88. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Попкова Т.В. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):537-46 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):537-46 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-537-546
89. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-8-16
90. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada 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
91. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-31. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31363-1
92. Hasni SA, Gupta S, Davis M, et al. Phase 1 double-blind randomised safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2021;12(1):3391. DOI:10.1038/s41467-021-23361-z
93. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-304. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215213
94. Dima A, Jurcut C, Chasset F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X211073001. DOI:10.1177/1759720X211073001
95. Решетняк Т.М., Нурбаева К.С. Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):708-15 [Reshetnyak TM, Nurbaeva KS. Direct-acting oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):708-15 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-708-715
96. Kello N, Khoury LE, Marder G, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):74-83. DOI:10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
97. Hussain H, Tarantino MD, Chaturvedi S, et al. Eculizumab for refractory thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Blood Adv*. 2022;6(4):1271-7. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005657
98. Ng N, Powell CA. Targeting the Complement Cascade in the Pathophysiology of COVID-19 Disease. *J Clin Med*. 2021;10(10):2188. DOI:10.3390/jcm10102188
99. Vitiello A, La Porta R, D'Aiuto V, Ferrara F. Pharmacological approach for the reduction of inflammatory and prothrombotic hyperactive state in COVID-19 positive patients by acting on complement cascade. *Hum Immunol*. 2021;82(4):264-9. DOI:10.1016/j.humimm.2021.01.007
100. Tektonidou MG. Cardiovascular disease risk in antiphospholipid syndrome: Thrombo-inflammation and atherothrombosis. *J Autoimmun*. 2022;128:102813. DOI:10.1016/j.jaut.2022.102813
101. Serrano M, Espinosa G, Serrano A, Cervera R. COVID-19 and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2022;21(12):103206. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103206
102. Cohen H, Isenberg DA. How I treat anticoagulant-refractory thrombotic antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2021;137(3):299-309. DOI:10.1182/blood.2020004942
103. Tumian NR, Hunt BJ. Clinical Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med*. 2022;11(3):735. DOI:10.3390/jcm11030735
104. Erkan D. Expert Perspective: Management of Microvascular and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1780-90. DOI:10.1002/art.41891
105. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768-79. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221733
106. Murakami N, Hayden R, Hills T, et al. Therapeutic advances in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(1):38-52. DOI:10.1038/s41581-022-00642-4.
107. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(1):39-50. DOI:10.1038/s41591-021-01643-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

Субклинический атеросклероз сонных артерий у больных ревматоидным артритом с низким сердечно-сосудистым риском

Е.В. Герасимова^{✉1}, Т.В. Попкова¹, М.В. Шалыгина¹, И.Г. Кириллова¹, Д.А. Герасимова², С.И. Глухова¹, Е.А. 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. Оценить частоту выявления субклинического атеросклероза сонных артерий у больных ревматоидным артритом (РА) с низким сердечно-сосудистым риском (ССР).

Материалы и методы. В исследование включены 182 пациента с РА с низким ССР (mSCORE<1%) и 100 участников контрольной группы. Атеросклеротическое поражение сонных артерий оценивали с помощью ультразвуковой доплерографии сонных артерий и устанавливали по обнаружению атеросклеротической бляшки (АСБ) – как фокальному утолщению стенки сосуда >50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или локальному увеличению толщины комплекса интима–медиа (КИМ) >1,5 мм.

Результаты. У больных РА с низким ССР АСБ сонных артерий наблюдались чаще, чем в группе контроля (17% против 8%; $p=0,02$). Частота АСБ сонных артерий не зависела от стадии, активности РА и проводимой терапии. При РА обнаружение субклинического атеросклероза ассоциировалось с традиционными факторами риска: АСБ сонных артерий в 4 раза чаще выявлялись у мужчин по сравнению с женщинами (48% против 12%; $p<0,01$), показатели толщины КИМ сонных артерий коррелировали с возрастом ($R=0,46$), индексом массы тела ($R=0,17$), уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности ($R=0,20$), систолическим артериальным давлением ($R=0,17$); $p<0,05$ во всех случаях. По данным многофакторной модели, при РА риск развития АСБ увеличивался при наличии дислипидемии (отношение шансов – ОШ 2,97; 95% доверительный интервал – ДИ 1,36–6,49; $p=0,006$) и артериальной гипертензии – АГ (ОШ – 2,16; 95% ДИ 1,03–4,54; $p=0,04$). У больных РА с диагностированными АСБ сонных артерий обнаружена связь уровня rCD40L с толщиной КИМ сонных артерий ($R=0,32$; $p=0,04$) и концентрацией холестерина ($R=0,39$; $p=0,01$).

Заключение. Субклиническое атеросклеротическое поражение сонных артерий наблюдалось у 17% больных РА с низким ССР и выявлялось почти в 2 раза чаще по сравнению с группой контроля. У больных РА с низким ССР риск развития АСБ сонных артерий увеличивался в 2–3 раза при сопутствующих АГ и дислипидемии. Толщина КИМ сонных артерий ассоциировалась с традиционными факторами риска – возраст, пол, уровни липидов и показатели артериального давления, в случаях обнаружения АСБ – с иммуновоспалительным маркером – rCD40L.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, традиционные факторы риска, SCORE, толщина комплекса интима–медиа, rCD40, pICAM-1, pVCAM

Для цитирования: Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Шалыгина М.В., Кириллова И.Г., Герасимова Д.А., Глухова С.И., Насонов Е.А. Субклинический атеросклероз сонных артерий у больных ревматоидным артритом с низким сердечно-сосудистым риском. Терапевтический архив. 2023;95(5):375–379. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202203

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Герасимова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. системной красной волчанки ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(499)109-29-10; e-mail: gerasimovaev@list.ru; ORCID: 0000-0001-5815-561X

Попкова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, нач. отд. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5793-4689

Шалыгина Мария Владимировна – ординатор ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-2947-7334

Кириллова Ирина Геннадьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. системной красной волчанки ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-1003-2087

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

Глухова Светлана Ивановна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита 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

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

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

Maria V. Shalygina. ORCID: 0000-0002-2947-7334

Irina G. Kirillova. ORCID: 0000-0002-1003-2087

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

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

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

Subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis with low cardiovascular risk

Elena V. Gerasimova^{✉1}, Tatiana V. Popkova¹, Maria V. Shalygina¹, Irina G. Kirillova¹, Daria A. Gerasimova², Svetlana I. Glukhova¹, 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 evaluate the detection rate of subclinical carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis (RA) patients with low cardiovascular risk (CVR). **Materials and methods.** The study included 182 RA patients with low CVR (mSCORE<1%) and no established cardiovascular diseases and a control group comprising 100 people. Atherosclerotic lesion of the carotid arteries was assessed using Doppler ultrasound of the carotid arteries and was determined by the detection of atherosclerotic plaque (ASP) – the local increase in the thickness of the intima-media complex (IMT) >1.5 mm.

Results. Carotid ASP were observed more frequently in RA patients with low CVR than in the control group (17% versus 8%; $p=0.02$). The frequency of ASP in RA patients with low CVR did not depend on the disease's stage or activity and ongoing therapy. In RA, the detection of subclinical atherosclerosis was associated with traditional risk factors: carotid ASP were detected 4 times more often in men than in women (48% versus 12%, $p<0.01$); carotid IMT correlated with age ($R=0.46$), body mass index ($R=0.17$), LDL-C level ($R=0.20$), systolic blood pressure ($R=0.17$); $p<0.05$ in all cases. According to a multivariate model, in RA, the risk of developing ASP increased in the presence of dyslipidemia (odds ratio – OR 2.97; 95% confidence interval – CI 1.36–6.49; $p=0.006$) and arterial hypertension (OR 2.16; 95% CI 1.03–4.54; $p=0.04$). In RA patients with carotid ASP, sCD40L level was associated with carotid IMT ($R=0.32$; $p=0.04$) and cholesterol concentration ($R=0.39$; $p=0.01$).

Conclusion. Subclinical atherosclerotic lesions of the carotid arteries were observed in 24% of RA patients with low cardiovascular risk and were detected almost 2 times more often than in the control group. In RA patients with low CVR, the risk of developing carotid ASP increased by 2–3 times with concomitant hypertension and dyslipidemia. The carotid IMT was associated with traditional risk factors – age, gender, lipid levels and blood pressure indicators, in cases of detection of ASP – with an immunoinflammatory marker – sCD40L.

Keywords: rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, traditional risk factors, SCORE, intima-media thickness, sCD40L, sICAM-1, sVCAM

For citation: Gerasimova EV, Popkova TV, Shalygina MV, Kirillova IG, Gerasimova DA, Glukhova SI, Nasonov EL. Subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis with low cardiovascular risk. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):375–379. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202203

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенными и социально значимыми сопутствующими заболеваниями и одной из основных причин преждевременной летальности при ревматоидном артрите (РА) [1]. Центральное место в системе профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных РА занимает оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) [2]. В то же время недостаточная предсказательная ценность традиционных факторов и шкал риска при высокой частоте субклинического атеросклероза приводит к занижению ССР у больных РА [3, 4]. Внедрение в клиническую практику измерения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) позволяет значительно улучшить стратификацию ССР [5].

Ускоренное развитие атеросклероза при РА ассоциировано с традиционными факторами риска (ФР) и хроническим воспалением. Прогрессирование иммунопатологического процесса при РА сопровождается развитием широкого спектра иммуновоспалительных нарушений, которые могут иметь патофизиологическое значение в развитии атеросклероза [6–9].

Цель исследования – оценить частоту выявления субклинического атеросклероза сонных артерий у больных РА с низким ССР.

Материалы и методы

В исследование включены 182 больных РА с низким ССР без ССЗ. Диагноз РА устанавливали согласно критериям American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology 2010 г. [10]. Общая характеристика пациентов с РА представлена в **табл. 1**. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом; все пациенты подписали информированные согласия.

Группу контроля составили 100 человек без аутоиммунных заболеваний с низким ССР: SCORE<1%), сопоставимых с пациентами с РА по полу (жен/муж 88/12), возрасту (медиана возраста 47 [45; 51] лет). Терапия статинами па-

циентам и лицам контрольной группы не проводилась. Частота выявления ФР ССЗ у больных РА и лиц контрольной группы не различалась: артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у 49 и 42%, дислипидемия – у 63 и 58%, избыточная масса тела – у 45 и 37%, отягощенная наследственность по ССЗ – у 43 и 40% и курение – у 25 и 23% больных и лиц контрольной группы соответственно.

В соответствии с рекомендациями EULAR для пациентов с РА использован модифицированный индекс SCORE (mSCORE), рассчитанный посредством умножения SCORE на коэффициент 1,5 [11].

Ультразвуковое исследование сонных артерий проводилось на системе Esaote MyLab Twice (Италия). Атеросклеротическое поражение сонных артерий оценивали по обнаружению атеросклеротической бляшки (АСБ) – фокальному утолщению стенки сосуда >50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или локальному увеличению толщины КИМ >1,5 мм. Концентрацию pCD40L, pVCAM и pICAM в сыворотке венозной крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов и по протоколам Bender MedSystems (США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 12 и SPSS 14.0. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (*Me* [25; 75-й перцентили]). При сравнении групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Для выявления факторов, ассоциирующихся с развитием АСБ сонных артерий, использована многофакторная логистическая регрессия. В модель включены мужской пол, возраст старше 50 лет, АГ, дислипидемия, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², курение, менопауза, ревматоидный фактор (РФ) >20 МЕ/мл. Признаки, при которых отношение шансов (ОШ) имело $p<0,05$, рассматривались как ассоциированные с развитием АСБ.

Таблица 1. Характеристика больных РА**Table 1. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis (RA)**

Показатель	Пациенты (n=182)
Возраст, годы	50 [46; 55]
Пол, женский/мужской, абс. (%)	155 (85)/27 (15)
Длительность заболевания, мес	110 [30; 205]
Стадия, абс. (%):	
ранняя	25 (14)
развернутая	109 (60)
поздняя	48 (26)
Внесуставные проявления, абс. (%)	83 (46)
DAS 28, баллы	4,3 [3,5; 5,2]
СДАИ, баллы	16 [11; 27]
НАQ	1,25 [0,875; 1,75]
РФ+, %	88
АЦЦП+, %	69
Терапия БПВП, %	90
Метотрексат	65
Лефлуномид	15
Сульфасалазин	10
Прием ГК, %	39
Прием НПВП, %	34

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Результаты

АСБ сонных артерий чаще наблюдались у больных РА с низким ССР (17%), чем в группе контроля (8%); $p=0,02$. Прослежена гендерная ассоциация выявления АСБ сонных артерий: у мужчин они выявлялись чаще, чем у женщин (48% против 12%; $p=0,01$), их частота не зависела от стадии, активности болезни и проводимой терапии. Обнаружена связь значений толщины КИМ сонных артерий с возрастом ($R=0,46$), величиной ССР по шкале mSCORE ($R=0,31$), ИМТ ($R=0,17$), уровнем холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности – ЛПНП ($R=0,20$), систолическим артериальным давлением – АД ($R=0,17$); $p<0,05$ во всех случаях. Ассоциирующиеся с риском АСБ факторы представлены в табл. 2. Чувствительность модели составила 51,5%, специфичность – 96,2%, коэффициент множественной детерминации $R^2 = 0,396$.

У больных РА выявлена более высокая концентрация pVCAM (1590 [935; 1920] нг/мл) по сравнению с группой контроля (790 [605; 1307] нг/мл; $p=0,01$), различий в содержании pCD40L pICAM не зафиксировано. У больных РА обнаружена корреляция концентраций pVCAM и РФ ($R=0,22$; $p=0,03$). Ассоциаций уровней pCD40L, pVCAM и pICAM в крови с показателями РА (DAS 28, CDAI, С-реактивный белок – СРБ, СОЭ, антитела к циклическому цитрулинированному пептиду – АЦЦП) не выявлено. Связь толщины КИМ сонных артерий с концентрациями pICAM, pVCAM и pCD40L крови у больных РА отсутствовала.

Для дальнейшего анализа пациенты с РА и низким ССР разделены на 2 группы в зависимости от наличия АСБ сон-

Таблица 2. Факторы, ассоциирующиеся с развитием АСБ сонных артерий у больных РА с низким ССР**Table 2. Factors of occurrence of atherosclerotic plaque of carotid arteries in patients with RA with low cardiovascular risk**

Факторы	ОШ	95% ДИ	p
АГ	2,16	1,03–4,54	0,04
Дислипидемия	2,97	1,36–6,49	0,006
ИМТ>30 кг/м ²	2,07	0,91–4,76	0,086
Мужской пол	0,51	0,061–4,31	0,54
Курение	1,50	0,65–3,45	0,35
Возраст >50 лет	1,76	0,84–3,69	0,12
Менопауза	2,21	0,99–4,91	0,05

Таблица 3. Факторы ССР у больных РА с АСБ сонных артерий и без АСБ**Table 3. Cardiovascular risk factors in patients with RA with/without atherosclerotic plaque of carotid arteries**

Показатели	АСБ есть (n=31)	АСБ нет (n=151)	p
Пол, женский/мужской, абс. (%)	18 (58)/13 (42)	137 (91)/14 (9)	0,04
Возраст, годы	53 [49; 54]	50 [45; 53]	0,01
ИМТ	26 [23; 28]	23 [19; 27]	0,01
mSCORE	0,8 [0,4; 0,9]	0,2 [0,1; 0,8]	0,02
Дислипидемия, абс. (%)	25 (81)	72 (48)	0,03
ХС, ммоль/л	6,3 [5,8; 7,0]	5,8 [4,9; 6,5]	0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,3 [3,9; 4,9]	3,9 [3,2; 4,3]	0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,5]	1,3 [1,1; 1,5]	НД
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,5; 1,5]	0,7 [0,4; 1,1]	0,02

ных артерий. Первую группу составил 31 больной с АСБ сонных артерий, 2-ю – 151 пациент без АСБ сонных артерий. В 1-й группе больных оказалось больше мужчин (42%) и лиц с дислипидемией (81%) по сравнению со 2-й группой (9 и 48% соответственно; $p<0,05$). Больные РА с АСБ оказались старше, имели более высокие ИМТ, ССР по шкале mSCORE, уровни ХС, ХС ЛПНП и триглицеридов (ТГ) по сравнению с пациентами без АСБ сонных артерий (табл. 3).

У больных 1-й группы обнаружена корреляционная связь уровня pCD40L с толщиной КИМ сонных артерий ($R=0,32$; $p=0,04$) и концентрацией ХС ($R=0,39$; $p=0,01$), у больных 2-й группы – с уровнем ХС ($R=0,41$; $p=0,02$) и диастолического АД ($R=0,3$; $p=0,04$).

Обсуждение

Субклинический атеросклероз у пациентов с РА наблюдается уже в дебюте заболевания и имеет схожую частоту у больных с ранней и поздней стадиями болезни [12–14]. Распространенность каротидных АСБ растет по мере увеличения ССР, так, по данным A. Corrales и соавт. [15], АСБ обнаружены у 80% больных РА с высоким, у 63% – с умеренным и

у 13% – с низким по mSCORE ССР. Полученные нами данные согласуются с недавней работой S. Hannawi и соавт. [16], в которой у больных РА с низким ССР проявления бессимптомного каротидного атеросклероза наблюдались чаще, чем у лиц сопоставимой контрольной группы (21% против 4%; $p=0,01$).

В ускоренном развитии атеросклероза при РА важная роль отводится коинтеграции РА и традиционных ФР, в первую очередь липидным нарушениям крови и АГ. продемонстрированная нами ассоциация толщины КИМ с традиционными ФР совпадает с результатами других работ [12–14].

Метаанализ 10 исследований ($n=4388$) [17] по влиянию традиционных ФР на развитие сердечно-сосудистых событий у больных РА выявил, что риск инфаркта миокарда повышен при сопутствующей АГ почти в 2 раза, риск развития ССЗ при гиперхолестеринемии – в 1,7 раза, курения – в 1,5 раза и ожирения – в 1,2 раза.

В то же время известны работы [18, 19], свидетельствующие о влиянии самого РА в отсутствие классических ФР ССЗ на развитие АСБ сонных артерий. Показатели активности РА (уровни СРБ, DAS 28) оказались информативными признаками, детерминирующими степень атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий [18]. Воспаление может как оказывать непосредственное влияние на развитие атеросклероза, так и действовать опосредованно, усиливая влияние традиционных ФР [1, 6].

Одним из механизмов атеросклеротического процесса, связывающих воспаление и атеротромбоз, является активация сигнальной системы CD40/CD40L. В литературе обсуждаются диагностическое и прогностическое значения pCD40L у больных с ССЗ и здоровых лиц. Высокие уровни pCD40L независимо предсказывали увеличение ССР в общей популяции [20]. Показана связь между системой CD40/CD40L и метаболизмом ХС у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией [21]. Наши данные свидетельствуют об аналогичной связи между уровнем pCD40L и концентрацией ХС у больных РА с низким ССР. Кроме того, АД может влиять на уровень pCD40L, что подтверждается в нашем и других исследованиях [22].

Имеются единичные работы, в которых оценено клиническое значения pCD40L как маркера атеросклеротического поражения сосудов при РА и системной красной волчанке [23, 24]. Ранее у пациентов с системной красной волчанкой установлена положительная корреляция между концентрацией pCD40L и максимальной толщиной КИМ, уровнями общего ХС, ХС ЛПНП и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [24]. В настоящем исследовании у больных РА с низким ССР с выявленной АСБ сонных артерий обнаружена корреляция указанного маркера с толщиной КИМ и концентрацией ХС. Выявленная нами взаимосвязь содержания pCD40L с толщиной КИМ сонных артерий может иметь клинико-диагностическое значение в прогнозировании субклинического атеросклероза у больных РА с низким ССР.

В нашей и других работах выявлена высокая концентрация pVCAM у больных РА по сравнению с группой контроля и ассоциация его уровня с РФ, в ряде исследований – с DAS 28, СРБ, скоростью оседания эритроцитов [7, 25]. По данным М. Крајнс и соавт. [7], при длительном наблюдении за пременопаузальными женщинами с РА обнаружена корреляционная связь экспрессии VCAM с формированием АСБ сонных артерий. В нашем исследовании каких-либо ас-

социаций концентраций pVCAM и pICAM крови с проявлениями субклинического атеросклероза сонных артерий не получено, возможно, из-за того, что исследование являлось одномоментным и включались в него больные с низким ССР.

Заключение

У больных РА с низким ССР АСБ сонных артерий выявлялись значительно чаще, чем в группе контроля, и обнаружены у 17% пациентов. У больных РА с низким ССР подтверждена связь традиционных ФР (возраст, пол, уровни липидов крови, показатели АД) с толщиной КИМ сонных артерий, а риск развития АСБ сонных артерий увеличивался в 2–3 раза при сопутствующих АГ и дислипидемии. Концентрация pCD40L в крови представляется полезным биомаркером для выявления ранних субклинических атеросклеротических поражений у данной категории больных.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант №22-15-00199 «Механизмы хронизации воспаления при аутоиммунных ревматических заболеваниях: роль митохондриальных мутаций и нарушения воспалительного ответа моноцитов».

Funding source. The study was carried out with the financial support of the Russian Scientific Fund, grant 22-15-00199 "Mechanisms of the chronization of inflammation in autoimmune rheumatic diseases: the role of mitochondrial mutations and violation of inflammatory response monocytes".

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АСБ – атеросклеротическая бляшка
 ИМТ – индекс массы тела
 КИМ – комплекс интима-медиа
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 ОШ – отношение шансов
 РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор
 СРБ – С-реактивный белок
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССР – сердечно-сосудистый риск
 ТГ – триглицериды
 ФР – факторы риска
 ХС – холестерин
 mSCORE – модифицированный индекс SCORE

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Semb AG, Ikdahl E, Wibetoe G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):361-79. DOI:10.1038/s41584-020-0428-y
- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209775
- Colaco K, Ocampo V, Ayala AP, et al. Predictive Utility of Cardiovascular Risk Prediction Algorithms in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2020;47(6):928-38. DOI:10.3899/jrheum.190261
- Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Герасимова Д.А., и др. Применение шкал сердечно-сосудистого риска для идентификации атеросклероза сонных артерий у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):561-67 [Gerasimova EV, Popkova TV, Gerasimova DA, et al. Application of cardiovascular risk scales to identify carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(5):561-67 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.05.200787
- Khanna NN, Jamthikar AD, Gupta D, et al. Performance evaluation of 10-year ultrasound image-based stroke/cardiovascular (CV) risk calculator by comparing against ten conventional CV risk calculators: a diabetic study. *Comput Biol Med*. 2019;105:125-43. DOI:10.1016/j.compbiomed.2019.01.002
- Reiss AB, Silverman A, Khalfan M, et al. Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Treatment. *Curr Pharm Des*. 2019;25(9):969-86. DOI:10.2174/1381612825666190430113212
- Krajnc MK, Hojs R, Holc I, et al. Accelerated atherosclerosis in premenopausal women with rheumatoid arthritis – 15-year follow-up. *Bosn J Basic Med Sci*. 2021;21(4):477-83. DOI:10.17305/bjbm.2020.5176
- Lacy M, Bürger C, Shami A, et al. Cell-specific and divergent roles of the CD40L-CD40 axis in atherosclerotic vascular disease. *Nat Commun*. 2021;12(1):3754. DOI:10.1038/s41467-021-23909-z
- Pereira-da-Silva T, Napoleão P, Pinheiro T, et al. The Proinflammatory Soluble CD40 Ligand Is Associated with the Systemic Extent of Stable Atherosclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(1):39. DOI:10.3390/medicina57010039
- Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl. 6:vi5-9. DOI:10.1093/rheumatology/kes279
- Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325-31. DOI:10.1136/ard.2009.113696
- Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3216-25. DOI:10.1002/art.30542
- Сагитова Э.Р., Багирова Г.Г. Ранняя диагностика атеросклероза сонных артерий у больных ревматоидным артритом. *Клиницист*. 2012;6(1):107-10 [Sagitova JR, Bagirova GG. Early diagnosis of carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicist*. 2012;6(1):107-10 (in Russian)].
- Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., и др. Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели». *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):449-55 [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Progression of carotid artery atherosclerosis during treatment to target in patients with early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2018;56(4):449-55 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-449-455
- Corrales A, Gonzalez-Juanatey C, Peiro ME, et al. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):722-7. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203101
- Hannawi SM, Hannawi H, Alokaily F, et al. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients of the Gulf Cooperated Council. *Saudi Med J*. 2020;41(9):1022-5. DOI:10.15537/smj.2020.9.25319
- Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, et al. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117952. DOI:10.1371/journal.pone.0117952
- Митьковская Н.П., Курак Т.А., Авдей Л.Л., и др. Комплексный подход к ранней диагностике атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом: факторы, определяющие кардиоваскулярный риск. *Военная медицина*. 2011;4(21):48-54 [Mitkovskaja NP, Kurak TA, Avdei LL, et al. An integrated approach to early diagnosis of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: determinants of cardiovascular risk. *Voennaia medicina*. 2011;4(21):48-54 (in Russian)].
- Arida A, Zampeli E, Konstantonis G, et al. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors. *Clin Rheumatol*. 2015;34:853-9. DOI:10.1007/s10067-015-2914-1
- Gergei I, Kalsch T, Scharnagl H, et al. Association of soluble CD40L with short-term and long-term cardiovascular and all-cause mortality: the Ludwigshafen risk and cardiovascular health (LURIC) study. *Atherosclerosis*. 2019;291:127-31. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.004
- Garlichs CD, John S, Schmeisser A, et al. Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation*. 2001;104(20):2395-400. DOI:10.1161/hc4501.099312
- Guzel M, Dogru MT, Simsek V, et al. Influence of circadian blood pressure alterations on serum SCUBE-1 and soluble CD40 ligand levels in patients with essential hypertension. *Am J Cardiovasc Dis*. 2019;9:42-8.
- Pamuk ON, Tozkir H, Uyanik MS, et al. PECAM-1 gene polymorphisms and soluble PECAM-1 level in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients: any link with clinical atherosclerotic events? *Clin Rheumatol*. 2014;33(12):1737-43. DOI:10.1007/s10067-014-2771-3
- Попкова Т.В., Панафилина Т.А., Александрова Е.Н., и др. Растворимый CD40-Лиганд при системной красной волчанке: связь с атеросклеротическим поражением сосудов. *Терапевтический архив*. 2008;80(5):337-41 [Popkova TV, Panafidina TA, Aleksandrova EN, et al. Soluble CD40 Ligand in systemic lupus erythematosus: link with atherosclerotic vascular affection. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2008;80(5):337-41 (in Russian)]. DOI:0040-3660/article/view/30164
- Navarro-Hernández RE, Oregon-Romero E, Vázquez-Del Mercado M, et al. Expression of ICAM1 and VCAM1 serum levels in rheumatoid arthritis clinical activity. Association with genetic polymorphisms. *Dis Markers*. 2009;26:119-26. DOI:10.3233/DMA-2009-0621



Статья поступила в редакцию /
 The article received: 23.12.2022

OMNIDOCTOR.RU

Длительный прием глюкокортикоидов больными активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр»

А.В. Гордеев[✉], Е.В. Матьянова, Е.А. Галушко

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

Аннотация

Введение. В России, как и во всем мире, широко распространено использование глюкокортикоидов (ГК) в терапии ревматоидного артрита (РА), зачастую выходящее за рамки профессиональных рекомендаций как по продолжительности, так и по дозовому режиму, что обуславливает актуальность изучения отдаленных последствий такого «неправильного» (EULAR, 2022 г.) использования ГК в терапии РА. **Материалы и методы.** Из 1143 пациентов с активным РА (ACR/EULAR 2010 г.) сформированы две группы: А ($n=782$) – больные РА, имеющие опыт использования системных ГК более 6 мес; группа В ($n=245$) – без опыта приема ГК. Для оценки профиля сопутствующей патологии использовался кумулятивный индекс заболеваний (CIRS).

Результаты. Больные в группе А были старше ($p<0,0001$), с большей длительностью РА ($p=0,0004$) и чаще с IV рентгенологической стадией РА ($p=0,02$). При сопоставимой (DAS28) активности РА у них чаще выявлялся D2T-вариант РА ($p=0,036$). Терапия РА в группе А характеризовалась большим количеством использованных базисных противовоспалительных препаратов ($p=0,0003$), более частым развитием метотрексат-индуцированного гепатита ($p=0,03$). В группе А интервал времени между дебютом РА и инициацией биологической терапии был больше ($p=0,0001$) и прямо коррелировал с длительностью ГК-терапии ($R_s=0,38$) при сопоставимой качественной структуре использованных генно-инженерных биологических препаратов. В этой же группе достоверно чаще диагностировались туберкулез, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек, катаракта, остеопороз ($p<0,05$) и его осложнения при сопоставимой частоте сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, поражений желудочно-кишечного тракта. В группе А выявлялся более высокий индекс CIRS, а индекс тяжести CIRS был ниже, чем в группе В ($p<0,05$).

Заключение. Длительное использование ГК не приводило к снижению активности заболевания, торможению рентгенологического прогрессирования, оттягивало своевременное назначение генно-инженерных биологических препаратов и сопровождалось повышением мультиморбидной нагрузки.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, глюкокортикоиды, мультиморбидность, нежелательные реакции

Для цитирования: Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Галушко Е.А. Длительный прием глюкокортикоидов больными активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр». Терапевтический архив. 2023;95(5):380–385. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202196

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: therapeutic "freeze frame"

Andrey V. Gordeev[✉], Elena V. Matyanova, Elena A. Galushko

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Background. In Russia, as well as throughout the world, the use of glucocorticoids (GC) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) is widespread, often going beyond the recommendations for both duration and dose regimen, which makes it relevant to study the long-term consequences of such a "wrong" (EULAR, 2022) use of GC in RA therapy.

Materials and methods. Of 1143 patients with active RA (ACR/EULAR 2010), two groups were formed: A ($n=782$) RA patients with more than 6 months of experience with systemic GC; group B ($n=245$) – no experience of taking GC. The cumulative disease index (CIRS) was used to assess the comorbidity profile.

Results. Patients in group A were older ($p<0.0001$), with a longer duration of RA ($p=0.0004$) and more often with IV radiological stage ($p=0.02$). With comparable (DAS28) RA activity, the D2T variant of RA was more often detected in them ($p=0.036$). RA therapy in group A was characterized by a large number of used disease-modifying anti-rheumatic drugs ($p=0.0003$), more frequent development of methotrexate-induced hepatitis ($p=0.03$). In group A, the time interval between the onset of RA and the initiation of biological therapy was longer ($p=0.0001$) and directly correlated with the duration of GC therapy ($R_s=0.38$) with a comparable qualitative structure of the used b/tsDMARDs. In the same group, tuberculosis, hypertension, chronic kidney disease, cataract and osteoporosis ($p<0.05$) and its complications were diagnosed significantly more often with a comparable frequency of cardiovascular disease, diabetes, and gastrointestinal lesions. In group A, a higher CIRS multimorbidity index was detected, and the CIRS severity index was lower than in group B ($p<0.05$).

Conclusion. Long-term use of GC did not lead to a decrease in disease activity, inhibition of radiographic progression, delayed the timely administration of b/tsDMARDs and was accompanied by an increase in the multimorbid load.

Keywords: rheumatoid arthritis, glucocorticoids, multimorbidity, adverse reactions

For citation: Gordeev AV, Matyanova EV, Galushko EA. Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: therapeutic "freeze frame". Therapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):380–385. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202196

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Гордеев Андрей Викторович** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита. Тел: +7(910)464-46-42; e-mail: andrewgordeew@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9820-8851

✉ **Andrey V. Gordeev.** E-mail: andrewgordeew@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9820-8851

Матьянова Елена Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита. ORCID: 0000-0003-2135-5524

Elena V. Matyanova. ORCID: 0000-0003-2135-5524

Галушко Елена Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита. ORCID: 0000-0002-2776-4276

Elena A. Galushko. ORCID: 0000-0002-2776-4276

Введение

Глюкокортикоиды (ГК) используются для лечения многих пациентов с различными состояниями и, возможно, являются наиболее важным и наиболее часто используемым классом иммунодепрессантов во всем мире [1]. Ревматология, в частности, представляет собой дисциплину, в которой многим пациентам для успешного лечения требуется использование ГК, хотя отношение к этому классу лекарств не всегда было и остается благосклонным и благоприятным. Чуть более 70 лет назад именно пациенты с ревматоидным артритом (РА) стали первым «полигоном» успешного лечебного использования ГК (соединения Е) в клинической медицине [2]. Однако уже через несколько лет стало очевидным, что длительное применение ГК, особенно в высоких дозах, может привести к существенным побочным эффектам, включая остеопороз, артериальную гипертензию, склонность к инфекциям, сахарный диабет (СД) 2-го типа, ожирение и целый ряд других, не менее тяжелых осложнений [3]. С тех пор многочисленные исследования представляют различные выводы о преимуществах и рисках этих препаратов, обобщенных в многочисленных рекомендациях по лечению РА в отношении их оптимального использования [4, 5]. Несмотря на это, мнения об использовании ГК в реальной клинической практике до сих пор колеблются между полным одобрением и резким неприятием, вплоть до исключения (ACR, 2021 г.) их из арсенала терапевтических средств для лечения РА [3, 6]. Однако в настоящее время амплитуда этих колебаний уменьшается по мере накопления большего количества данных о соотношении пользы [7] и риска при рациональном использовании этих препаратов.

Десятилетняя эволюция взглядов профессионального сообщества ревматологов на стратегию применения ГК в терапии РА претерпела известную трансформацию от «...полезности добавления ГК в **низких** или **умеренно высоких** дозах...» (EULAR, 2010 г.) через «...рассмотрение применения **низких** доз ГК в течение первых **6 месяцев** болезни, которые следует отменить как можно быстрее, насколько это возможно...» (EULAR, 2013 г.) к рекомендациям EULAR от 2022 г. – «**краткосрочное** (<3 месяцев) использование ГК следует рассматривать при назначении или замене базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в различных **режимах** дозирования и **путях** введения, но их следует снижать и **прекращать** как можно быстрее...» [4, 5, 8, 9]. Хотя, по мнению экспертов EULAR, действительность выглядит несколько иначе: «...хроническая терапия ГК продолжает использоваться примерно у половины пациентов с РА, а возможно, даже и у большей ее части» [10].

Вместе с этим в реальной клинической практике терапии РА вопросы именно токсичности ГК зачастую выходят на первый план, хотя и не все разделяют подобную пессимистическую точку зрения [9]. Большинство исследований токсичности ГК имеют низкое качество и небольшую продолжительность. При этом рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные этому вопросу, немногочисленны и обычно разрабатываются и проводятся в основном для изучения именно пользы от терапии, являясь, таким образом, слишком короткими, или включают слишком мало участников, чтобы правильно оценить побочные эффекты, вызванные ГК [8, 10], в том числе связанные с большой длительностью их использования. Что касается безопасности «рекомендованного» и/или «неправильного» использования ГК, до сих пор остается нерешенным целый ряд вопросов. Имеет ли значение продолжительность лечения и суммарная дозовая нагрузка ГК? Одинаков ли риск, если пациенты получают 1500–2000 мг

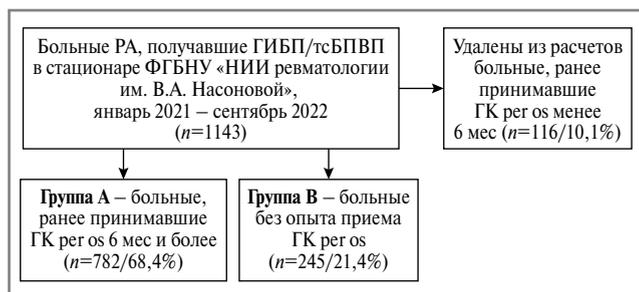


Рис. 1. Схема формирования изучаемых групп больных активным РА.

Fig. 1. Scheme of assignment of study groups of patients with active rheumatoid arthritis (RA).

преднизолона, как рекомендуется, краткосрочно (в течение 3 мес), по сравнению с той же общей дозой, применяемой с перерывами или в течение многих лет? Как относиться к ситуации, когда пациенты по рекомендации ревматологов или самостоятельно постоянно в течение многих лет принимают ГК, и каково тогда их лекарственное сопровождение и мультиморбидное окружение у больных РА?

Материалы и методы

В анализ включены 1143 госпитализированных в стационар пациента с активным РА (ACR/EULAR 2010 г.), не ответивших на традиционные БПВП и нуждающиеся в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических БПВП (тсБПВП).

Всем пациентам проводились общепринятые клинико-инструментальные обследования [11]. Для оценки профиля сопутствующей патологии использовался кумулятивный индекс заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale – CIRS [12, 13]).

На **рис. 1** показана схема формирования исследуемых групп. Группу А ($n=782$) составили больные РА, которые получали пероральные ГК в течение 6 мес и более (от 6 до 383 мес). Медиана длительности приема ГК составила 44 [19; 96] мес. Максимальная доза (в пересчете на преднизолон) в среднем была $12,6 \pm 9,7$ мг/сут. На момент включения в исследование 586 (74,9%) пациентов продолжали принимать ГК в средней дозе $6,7 \pm 4,2$ мг/сут, медиана периода их непрерывного приема к моменту включения в исследование составила 37 [15; 104] мес. В группу В ($n=245$) включены больные с активным РА, которые никогда ранее не получали пероральные ГК.

Статистическая обработка результатов производилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде среднего статистического значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$), при неправильном распределении – в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения групп с неправильным распределением признака применялся тест Манна-Уитни (MW). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена (с указанием коэффициента корреляции R_s). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты, длительно получавшие ГК (группа А), в среднем старше по возрасту и имели большую длительность РА (от момента дебюта суставного синдрома) по сравнению с

Таблица 1. Характеристика больных РА, включенных в исследование (n=1027)**Table 1. Characteristics of patients with RA included in the study (n=1027)**

Показатели		А (n=782)	В (n=245)	p
Возраст, M±SD, лет		52,1±13,5	47,9±16,6	<0,0001
Муж./жен., абс., %		139/643, 17,8/82,2	38/207, 15,5/84,5	н/д
Длительность РА, M±SD, лет		13,2±9,9	10,7±7,9	0,0004
Дебют РА до 18 лет, абс./%		53/6,8	38/15,5	<0,0001
D2T-вариант РА, абс./%		67/8,6	11/4,5	0,036
РФ+, абс./%		641/82	198/80,8	н/д
АЦЦП+, абс./%		588/75,2	189/77,1	н/д
Рентгенологическая стадия РА, абс./%	I	24/3,1	16/6,5	0,01
	II	349/44,6	112/45,7	н/д
	III	216/27,6	75/30,6	н/д
	IV	192/24,6	42/17,1	0,02
	Всего	431/55,1	137/55,9	н/д
Наличие системных проявлений РА, абс./%	Синдром Шегрена	241/30,8	70/28,6	н/д
	Ревматические узлы	176/22,5	69/28,2	н/д
	Интерстициальное поражение легких в рамках РА	52/6,6	19/7,8	н/д

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

аналогичными показателями у больных группы В (табл. 1). Среди пациентов группы А показатель продолжительности пероральной ГК-терапии прямо коррелировал с длительностью РА ($R_s=0,48$). Долевое (%) распределение пациентов по рентгенологическим стадиям достоверно различалось: у больных группы А достоверно чаще отмечалась IV рентгенологическая стадия и реже – I стадия РА. Несмотря на меньшую продолжительность РА среди пациентов группы В, суставной синдром у них чаще дебютировал в возрасте до 18 лет. Частота выявления труднолечимого (D2T) варианта РА среди больных в группе А была в 2 раза выше, чем среди больных в группе В.

Пациенты в исследуемых группах сопоставимы по полу, частоте выявления феномена серопозитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллиновому пептиду, наличию системных проявлений РА.

Обращало на себя внимание следующее обстоятельство: наличие таких системных проявлений РА, как сухой синдром, ревматоидные узелки и интерстициальное поражение легких, было сопоставимо в обеих группах, что косвенно может указывать на отсутствие у врачей потребности в использовании ГК для купирования вышеуказанных суставных проявлений РА либо на неэффективность терапии ГК при данных состояниях.

Оценка показателей активности РА (табл. 2) показала, что длительный прием ГК на момент исследования не привел к статистически значимому улучшению показателей местной воспалительной реакции (число болезненных суставов, число припухших суставов), а также системного воспалительного ответа в виде скорости оседания эритроцитов (СОЭ). При этом в группах различались показатели сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) и продолжительность утренней скованности.

Анализ сопутствующих заболеваний (табл. 3) выявил, что у больных группы А достоверно чаще диагностировались туберкулез, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек (ХБП) и катаракта.

Таблица 2. Сравнительная характеристика активности РА у пациентов исследуемых групп**Table 2. Comparative characteristics of RA activity in patients of the study groups**

Показатели	А (n=782)	В (n=245)	p
ЧБС, M±SD	9,1±5,3	9,8±8,2	н/д
ЧПС, Me [25; 75%]	4 [2; 8]	5 [3; 8]	н/д
ОСЗБ по ВАШ, M±SD, мм	62,5±14,8	61,1±13,1	н/д
СОЭ, Me [25; 75%], мм/ч	20 [11; 42]	18 [11; 45]	н/д
СРБ, Me [25; 75%], г/л	9,8 [2,7; 28,5]	5,4 [1,2; 18,8]	0,002
DAS28 ^{СОЭ} , Me [25; 75%]	5,3 [4,3; 6,0]	5,3 [4,2; 6,2]	н/д
DAS28 ^{СРБ} , Me [25; 75%]	4,9 [4,2; 5,6]	4,9 [4,0; 5,6]	н/д
Утренняя скованность, Me [25; 75%], мин	70 [30; 180]	60 [30; 120]	0,005

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ОСЗБ – оценка состояния здоровья больных, ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Ожидаемо, что частота сниженной минеральной плотности костной ткани по данным рентгенологической денситометрии до уровня остеопороза среди больных группы А в 3 раза выше, чем среди больных группы В. При этом оказалось, что анамнестическая частота низкоэнергетических переломов в сравниваемых группах статистически сопоставима (см. табл. 3). Удельный вес пациентов, перенесших операции на суставах, в группе А выше, чем среди больных группы В, как за счет оперативных пособий на костях и эн-

Таблица 3. Сопутствующие заболевания у больных РА, включенных в исследование (n=1027)**Table 3. Comorbidities in patients with RA included in the study (n=1027)**

Показатели	A (n=782)	B (n=245)	p
Гипертоническая болезнь, абс./%	387/49,5	97/39,6	0,007
Ишемическая болезнь сердца, абс./%	61/7,8	13/5,3	н/д
Инфаркт миокарда, абс./%	17/2,2	0	–
Тромбозы, абс./%	17/2,2	7/2,9	н/д
Ишемическая энцефалопатия, абс./%	81/10,4	18/7,3	н/д
Полинейропатия, абс./%	61/7,8	21/8,6	н/д
Хронический гастрит, абс./%	249/31,8	80/32,7	н/д
Язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки, абс./%	55/7	18/7,3	н/д
Вирусный гепатит, абс./%	27/3,5	5/2	н/д
Бронхиальная астма, абс./%	24/3,1	11/4,5	н/д
Интерстициальное поражение легких/ХОБЛ, абс./%	68/8,7	24/9,8	н/д
Туберкулез, абс./%	79/10,1	11/4,5	0,007
Катаракта, абс./%	232/29,7	49/20	0,003
ХБП, абс./%	41/5,2	5/2	0,03
СД, абс./%	45/5,8	15/6,1	н/д
Патология щитовидной железы, абс./%	129/16,5	46/18,8	н/д
Остеопороз, абс./%	192/24,6	22/9	<0,0001
Низкоэнергетические переломы, абс./%	111/14,2	31/12,7	н/д
T-критерий, M±SD	-1,85±0,8	-1,52±1	0,038
Операции на костях и суставах, абс./%	164/21	26/10,6	0,0003
Эндопротезирование суставов, абс./%	96/12,3	12/4,9	0,001
Артропластика, абс./%	88/11,3	16/6,5	0,03
ИМТ, M±SD	25,8±5,4	25,6±6	н/д

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ – индекс массы тела.

допротезирования крупных суставов, так и за счет проведенных реконструктивных операций на мелких суставах.

Частоты встречаемости ишемической болезни сердца, тромбозов в анамнезе, интерстициальных поражений легких и других видов хронической обструктивной болезни легких, СД 2-го типа, патологии желудочно-кишечного тракта, включая язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, патологии щитовидной железы в изучаемых нами группах статистически значимо не различались ($p>0,05$).

Сравнение мультиморбидной «нагрузки» на РА имеющихся у пациентов сопутствующими заболеваниями показало, что при длительном приеме ГК наблюдалось большее количество вовлеченных в патологический процесс категорий систем и органов (рис. 2, а), а также индекс мультиморбидности CIRS (рис. 2, с). Однако, несмотря на более старший возраст, индекс тяжести CIRS (рис. 2, d) у них был ниже, чем у пациентов группы В.

На момент исследования структура БПВП в группах была сопоставима (рис. 3), но при длительном приеме ГК 1/4 больных «обходились» без БПВП. Количество ранее использованных БПВП в группе А было большим ($p=0,0003$), чем среди пациентов группы В ($2,7\pm 1,1$ и $2,4\pm 0,9$ соответственно). В обеих группах первым назначаемым БПВП чаще всего являлся метотрексат (МТ). На фоне длительного приема ГК нежелательные реакции (НР) на МТ в виде тошноты и рвоты, потребовавшие снижения дозы или отмены препарата, наблюдалась реже, чем в группе В [отно-

шение шансов 0,5 (0,3; 0,6); $p<0,0001$]. С другой стороны, НР в виде повышения печеночных трансаминаз, потребовавшие временной или окончательной отмены МТ, в группе А отмечались достоверно чаще, чем в группе В [отношение шансов 1,6 (1,0; 2,6); $p=0,03$].

Качественная структура исходной биологической терапии РА в группах А и В значимо не различалась. В обеих группах первым ГИБП чаще всего назначался ритуксимаб (44,1–49,2%), несколько реже – ингибиторы фактора некроза опухоли α (33,8–36,7%). Длительность ГК-терапии прямо коррелировала с интервалом времени между дебютом суставного синдрома и инициацией биологической терапии ($R_s=0,38$). Структура причин временного или окончательного прекращения использования ГИБП/тсБПВП в группах была статистически сопоставимой: неэффективность – 29,4–33,1%, НР – 9,2–14,2%, административные причины – 78–83% ($p>0,05$). При этом длительность терапии ГИБП/тсБПВП в обеих группах также значимо не различалась ($p>0,05$).

Обсуждение

По данным популяционного исследования, проведенного в 2009 г., частота использования системных ГК больными РА в России составила 65,9% [14]. В исследуемой нами группе доля подобных больных составила 78,6%. Более частый прием ГК мог быть обусловлен особенностями формирования изучаемой группы: это были исключительно пациенты с активным РА и неэффективностью пред-

шествующей терапии стандартными БПВП, а у многих – и различными ГИБП.

Поскольку РКИ, как правило, не предназначены для оценки результатов безопасности, часто исключают пациентов с высоким риском НР и в основном имеют относительно короткий период наблюдения, то результаты РКИ по безопасности препаратов, в том числе ГК, зачастую трудно интерпретировать. Обсервационные исследования, подобно нашему, включающие большое число пациентов с более длительным периодом наблюдения, могут позволить лучше интерпретировать данные по безопасности. В целом результаты нашего исследования во многом подтверждают и совпадают с данными, представленными в систематическом обзоре литературы по использованию ГК, подготовленном для очередных рекомендаций EULAR (2022 г.) по терапии РА. «Риск остеопороза, остеопоротических переломов, серьезных инфекций, артериальной гипертензии и СД был повышен для пользователей ГК во всех включенных в обзор исследованиях. В целом этот риск, по-видимому, увеличивался при более высоких суточных дозах ГК и большей продолжительности их использования, но мнения по конкретным величинам этих параметров весьма противоречивы» [8]. В основном эти противоречия касаются рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний – от высокого, связанного с высокими суточными и/или кумулятивными дозами ГК, до его отсутствия [15]. Последнее полностью совпадает с результатами нашего исследования. Нам не удалось подтвердить, что многолетний прием низких доз ГК негативным образом влиял на желудочно-кишечный тракт, включая язвенную болезнь, способствовал более частому развитию СД. Подтверждением полученных нами данных о приемлемости профиля безопасности длительного приема низких доз ГК служат результаты целого ряда исследований, включивших в себя более 10 тыс. пациентов с РА [15–18] и данные целевой группы EULAR [3].

Выявленное нами достоверное увеличение частоты встречаемости ХБП при длительном приеме ГК требует дальнейшего изучения, хотя уже сегодня хорошо известно о наличии пересекающихся путей и механизмов системного и мишень-специфического воспаления при этих двух состояниях. Несмотря на сказанное выше, мультиморбидное окружение, несомненно *in situ* оказывающее влияние на выбор стратегии терапии РА, у пациентов в группе А было более значимым, что нашло отражение в достоверно более высоких, чем у больных группы В, значениях суммы баллов и индекса мультиморбидности CIRS. Хотя необходимо напомнить, что пациенты группы А были достоверно старше и имели большую продолжительность РА, что может являться отягчающими факторами для прогрессирования деструкции суставов и накопления собственно сопутствующих заболеваний [9, 13, 19].

Полученные нами результаты не смогли подтвердить того факта, что многолетнее применение низких доз ГК в сочетании с БПВП/ГИБП привносит дополнительный позитивный эффект в снижение активности, частоты развития отдельных внесуставных проявлений РА, рентгенологическое прогрессирование заболевания, несмотря на доказанный болезнь-модифицирующий эффект ГК [7], поскольку в обеих группах больных РА перечисленные выше параметры достоверно не различались. Аналогичным образом длительный прием ГК существенно не влиял на качественную структуру используемых в обеих группах для терапии РА современных БПВП/ГИБП/тсБПВП.

Одним из критериев «труднолечимого» РА (D2T) является невозможность отмены системных ГК [20]. В наблю-

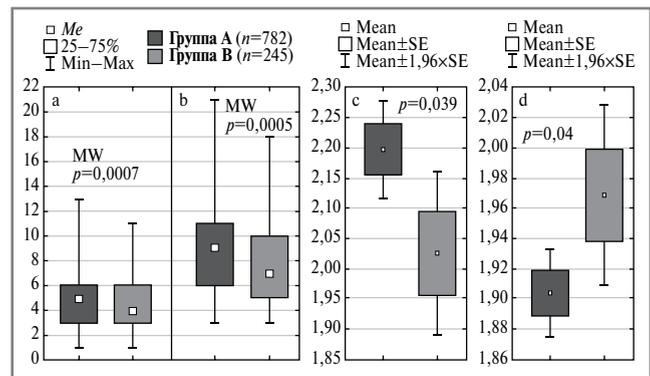


Рис. 2. Медианы значения индекса CIRS в исследуемых группах: а – количество вовлеченных категорий систем, б – сумма баллов CIRS, с – индекс мультиморбидности CIRS, д – индекс тяжести CIRS.

Fig. 2. Median values of the The Cumulative Illness Rating Scale in the study groups: a – number of categories of systems involved, b – CIRS score, c – CIRS multi-morbidity index, d – CIRS gravity index.

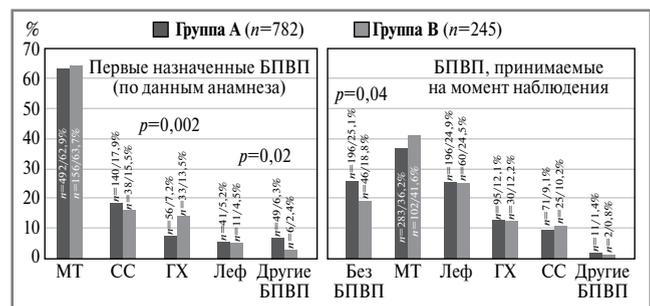


Рис. 3. БПВП – изначально назначенные и принимаемые больными РА на момент включения в исследование.

Примечание. CC – сульфасалазин, ГХ – гидроксихлорохин, Леф – лефлуномид.

Fig. 3. Disease-modifying anti-rheumatic drugs: initially prescribed and taken by patients with rheumatoid arthritis at the time of enrollment in the study.

даемой нами выборке пациенты группы А, вынужденно принимавшие ГК дольше рекомендуемых сроков [11], ожидаемо чаще формировали D2T-вариант РА по сравнению с больными, не получавшими ГК вообще.

Заключение

Десятилетия использования ГК в комплексной терапии РА все еще оставляют окончательно не решенными вопросы оптимально безопасной дозы, продолжительности их использования [8] и, более того, целесообразности отмены вообще [9, 21]. Результаты нашего и других исследований [15–18] показывают, что даже многолетний прием, но рекомендуемых низких доз ГК может сопровождаться приемлемым профилем безопасности. Наше исследование, как и многие другие, не смогло ответить на вопрос, является ли комбинированная терапия БПВП/ГИБП и низкими дозами ГК более эффективной, чем только БПВП/ГИБП в долгосрочной перспективе. По уже имеющимся предварительным данным (РКИ SEMIRA), продолжение приема ГК обеспечивает лучший контроль над РА, чем постепенное снижение дозы и полная их отмена [21]. Очевидно, что для окончательного решения остающихся вопросов потребуются дальнейшие исследования, как РКИ, так и обсервационные, подобные нашему.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-008 (номер государственного задания: 1021051503137-7).

Funding source. The study was carried out within the framework of the state assignment on topic No. 1021051503137-7.

Список сокращений

БПВП – базисный противовоспалительный препарат
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
 ГК – глюкокортикоиды
 МТ – метотрексат
 НР – нежелательные реакции
 РА – ревматоидный артрит
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 СД – сахарный диабет

СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 тсБПВП – таргетный синтетический базисный противовоспалительный препарат
 ХБП – хроническая болезнь почек
 CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) – кумулятивный индекс заболеваний

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415. DOI:10.1136/bmj.j1415
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin*. 1949;24:181-97.
- Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):952-7. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208916
- Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):47-49 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):47-49 (in Russian)].
- Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов. *Современная ревматология*. 2014;8(2):28-34 [Chichasova NV. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis (2013): glucocorticoid use. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):28-34 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2014-2-28-34
- Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):543-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210002
- Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(1):CD006356. DOI:10.1002/14651858.CD006356
- Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):81-94. DOI:10.1136/ard-2022-223358
- Buttgereit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):239-46. DOI:10.1038/s41584-020-0370-z
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. DOI:10.1136/ard-2022-223356
- 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. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-71 (in Russian)].
- Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992;41(3):237-48. DOI:10.1016/0165-1781(92)90005
- 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
- Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А., и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(1):50-60 [Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA, et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological practice in Russia: the severity of the disease in the Russian patient population. Single-stage (cross-sectional) epidemiological study (RAISER). *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):50-60 (in Russian)].
- Buttgereit F, Bijlsma JW. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: the picture is shaping up. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1785-7. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211187
- Roubille C, Rincheval N, Dougados M, et al. Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1797-802. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210135
- Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E, et al. Klinische Remission bei rheumatoider Arthritis. Daten aus der Früharthritiskohortenstudie CAPEA [Clinical remission in rheumatoid arthritis. Data from the early arthritis cohort study CAPEA]. *Z Rheumatol*. 2016;75(1):90-6 (in German). DOI:10.1007/s00393-015-0019-5
- Black RJ, Lester S, Buchbinder R, et al. Factors associated with oral glucocorticoid use in patients with rheumatoid arthritis: a drug use study from a prospective national biologics registry. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):253. DOI:10.1186/s13075-017-1461-3
- Tan Y, Buch MH. 'Difficult to treat' rheumatoid arthritis: current position and considerations for next steps. *RMD Open*. 2022;8:e002387. DOI:10.1136/rmdopen-2022-002387
- Nagy G, Roodenrys NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):31-5. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217344
- Burmester GR, Buttgereit F, Bernasconi C, et al; SEMIRA collaborators. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10246):267-76. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30636-X

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.12.2022

Диастолическая дисфункция желудочков у больных болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция на фоне приема противовоспалительной терапии

М.С. Елисеев^{✉1}, О.В. Желябина¹, И.Г. Кириллова¹, Ю.О. Корсакова¹, Е.В. Черемушкина¹, 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

Обоснование. Болезнь депонирования кристаллов пирофосфатов кальция (БДПК) может быть связана с наличием диастолической дисфункции (ДД).

Цель. Определить вариабельность эхокардиографических показателей у пациентов с БДПК, получающих противовоспалительную терапию. **Материалы и методы.** В исследование «случай-контроль» включены по 26 пациентов с БДПК и остеоартритом (ОА) от 18 до 65 лет. Всем пациентам выполнены эхокардиография, оценка лабораторных показателей исходно и через 6 мес. Пациенты с БДПК получали один из препаратов (метотрексат – МТ 15 мг/нед, гидроксихлорохин – ГХ 200 мг/сут или колхицин – КОЛ 1 мг/сут). ДД оценивали по данным эхокардиографии.

Результаты. ДД выявлена у 19 пациентов: 11 (42%) при БДПК и 8 (31%) – ОА ($p=0,39$). Уровень С-реактивного белка сыворотки оказался выше в группе БДПК ($p=0,03$). Завершили исследование 22 пациента с БДПК и 19 – с ОА. У получавших МТ выявлено: снижение Е/Е' левого желудочка (ЛЖ), повышение Е' ЛЖ, IVRT ЛЖ, Е/А правого желудочка (ПЖ); КОЛ – снижение конечного-диастолического объема, повышение Е/А ПЖ, ГХ – снижение А ЛЖ, ЛП; повышение ПЛ ПП сист., IVRT ЛЖ, Е/А ЛЖ. У пациентов с ОА значимых изменений показателей, отражающих диастолическую функцию желудочков, не отмечено.

Заключение. Терапия КОЛ, ГХ и МТ позитивно влияет на показатели диастолической функции у пациентов с БДПК.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, болезнь депонирования кристаллов пирофосфатов кальция, остеоартрит, метотрексат, гидроксихлорохин, колхицин

Для цитирования: Елисеев М.С., Желябина О.В., Кириллова И.Г., Корсакова Ю.О., Черемушкина Е.В., Насонов Е.Л. Диастолическая дисфункция желудочков у больных болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция на фоне приема противовоспалительной терапии. Терапевтический архив. 2023;95(5):386–391. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202202

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Diastolic dysfunction of ventricles in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease while receiving anti-inflammatory therapy

Maxim S. Eliseev^{✉1}, Olga V. Zheliabina¹, Irina G. Kirillova¹, Yulia O. Korsakova¹, Elena V. Cheremushkina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

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

Abstract

Background. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) may be associated with developing of diastolic dysfunction (DD).

Aim. To determine the variability of echocardiographic parameters in patients with CPPD receiving anti-inflammatory therapy.

Materials and methods. Twenty six patients with CPPD and osteoarthritis (OA) from 18 to 65 years old were included in the case-control study. All patients underwent echocardiography, laboratory parameters at baseline and after 6 months. Patients with CPPD received methotrexate 15 mg per week or hydroxychloroquine 200 mg once a day, or colchicine 1 mg per day. Diastolic function according to echocardiography was assessed.

Results. Diastolic dysfunction was detected in 19 patients: in 11 (42%) patients with CPPD and 8 (31%) patients with OA ($p=0.39$). The baseline serum CRP level was higher in the CPPD group ($p=0.03$), no differences were found for other indicators. Twenty-two patients with CPPD and 19 patients with OA completed the study. In patients with OA, there were no significant changes in indicators reflecting the diastolic function of ventricles.

Conclusion. CPPD therapy with colchicine, hydroxychloroquine and methotrexate has a positive effect on indicators of diastolic ventricular function.

Keywords: diastolic dysfunction, calcium pyrophosphate crystal deposition disease, osteoarthritis, methotrexate, hydroxychloroquine, colchicine

For citation: Eliseev MS, Zheliabina OV, Kirillova IG, Korsakova YuO, Cheremushkina EV, Nasonov EL. Diastolic dysfunction of ventricles in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease while receiving anti-inflammatory therapy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):386–391. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202202

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Елисеев Максим Сергеевич – канд. мед. наук, зав. лаб. микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(903)590-98-49; e-mail: elicmax@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1191-5831

✉ Maxim S. Eliseev. E-mail: elicmax@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1191-5831

Желябина Ольга Владимировна – мл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-5394-7869

Olga V. Zheliabina. ORCID: 0000-0002-5394-7869

Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсСФВ) – синдром, характеризующийся изменением диастолической функции, частота которого увеличивается с возрастом [1]. Новая парадигма СНсСФВ идентифицирует вызванное сопутствующими заболеваниями системное воспаление как причину структурных и функциональных изменений миокарда. Предполагается, что одной из причин СН является воспаление [2], характерное для многих ревматических заболеваний, в том числе микрокристаллических артритов [3].

Хотя на сегодняшний день данных о распространенности данного типа СН у пациентов с болезнью депоирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) и остеоартритом (ОА) нет, можно предположить, что именно хронический воспалительный процесс может быть фактором, предрасполагающим к развитию при этих заболеваниях диастолической дисфункции (ДД) и далее – СН [4].

ДД – это раннее субклиническое и обратимое поражение сердца. В связи с этим благодаря растущему пониманию биологических процессов, лежащих в основе сосудистого воспаления, рассматриваются возможности лекарственного противодействия развитию ДД [5]. Среди таких препаратов – колхицин (КОЛ), гидроксихлорохин (ГХ) и метотрексат (МТ), назначаемые пациентам с БДПК для купирования и профилактики артрита.

Цель исследования – определить вариабельность показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с БДПК, получающих противовоспалительную терапию (КОЛ, ГХ, МТ).

Материалы и методы

В исследовании «случай-контроль» участвовали по 26 пациентов с БДПК и ОА коленных суставов, сопоставимых по возрасту и полу, обследованных в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» с 01.2019 по 05.2021. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Критерии включения: возраст >18 и <65 лет, диагноз БДПК для основной группы и ОА коленных суставов – для группы сравнения; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: наличие другого ревматического заболевания, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); онкопатологии; сахарного диабета, скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м², высокого или очень высокого риска ССЗ по шкале SCORE.

Диагноз БДПК выставлялся на основании критериев McCarthy [6], ОА – клинических рекомендаций [7].

Определялись сывороточные уровни липидов, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ), паратгормона, магния.

Исходно и через 6 мес выполнялась ЭхоКГ в М-, В- и доплеровском режимах на аппарате Vivid S70 (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц. Оценивали размеры полости левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. Расчет объемов ЛЖ проводили по биплановскому методу дисков (модифицированный метод Simpson), расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) – по R. Devereux. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За гипертрофию ЛЖ принимали увеличение ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и ИММЛЖ >95 г/м² – у женщин [8].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и Общества специалистов по сердечной недостаточности с выделением 3 видов наполнения ЛЖ по данным трансмитрального (Е – ранний трансмитральный поток, А – поздний трансмитральный поток) и транстрикуспидального кровотока: I – при E/A <1, II – при E/A = 1–2, III – при E/A >2 [9]. Для дифференциальной диагностики псевдонормализации трансмитрального и транстрикуспидального кровотока и нормальной диастолической функции проводили тканевую доплерографию.

Оценивали пиковые скорости систолического (S'), раннего (E') и позднего диастолического (A') движения боковой части митрального и трикуспидального клапанов, отношение E'/A'. Кроме того, рассчитывали комбинированный показатель E/E' как отношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана и трикуспидального клапана (ТК) по данным тканевой доплерографии.

Пациентам с БДПК на усмотрение врача назначался МТ 15 мг 1 раз в неделю подкожно или ГХ 200 мг по 1 таблетке в сутки или КОЛ 0,5 мг 2 раза в сутки. Все могли принимать нестероидные противовоспалительные препараты при наличии болей.

Статистическая обработка производилась с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде средних значений или медианы (Me) [25; 75 перцентили]. Для сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна–Уитни.

Результаты

Характеристика пациентов с БДПК и ОА показала, что уровень СРБ сыворотки оказался в 2 раза выше в группе БДПК ($p=0,03$); **табл. 1**; других различий не выявлено.

В группе БДПК отмечены выше, чем у пациентов с ОА, средние значения E/E' ЛЖ ($6,1 \pm 1,1$ и $5,8 \pm 1,16$ соответственно; $p=0,02$), IVRT ЛЖ ($80,8 \pm 21,6$ и $89,1 \pm 28,9$; $p=0,06$) и ДТ

Информация об авторах / Information about the authors

Кириллова Ирина Геннадьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. системной красной волчанки ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-1003-2087

Корсакова Юлия Олеговна – врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-3052-7466

Черемушкина Елена Владимировна – мл. науч. сотр. лаб. микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4383-9872

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

Irina G. Kirillova. ORCID: 0000-0002-1003-2087

Yulia O. Korsakova. ORCID: 0000-0002-3052-7466

Elena V. Cheremushkina. ORCID: 0000-0002-4383-9872

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

ЛЖ (231,6±39,9 и 218,8±41,4; $p=0,03$), ИММЛЖ (80,5±17,9 и 78,2±19,9; $p=0,04$).

Средние значения остальных параметров (АО, ЛП, Е ЛЖ, А ЛЖ, Е/А ЛЖ, Е' ЛЖ, ММ ЛЖ, ДТ ПЖ, Пл ПЖ диаст., Пл ПП сист., Е ПЖ, А ПЖ, Е/А ПЖ, Е' ПЖ, Е/Е' ПЖ, задняя стенка ЛЖ – ЗСЛЖ, конечный диастолический объем, межжелудочковая перегородка – МЖП, индекс конечно-систолического объема) не различались.

Завершили исследование 22 пациента с БДПК и 19 с ОА, у них сравнивали показатели ЭхоКГ в динамике (табл. 2). Из-за невки выбыли 4 пациента с БДПК и 7 – с ОА.

В динамике достоверно увеличились Е/Е' ЛЖ и IVRT ЛЖ, уменьшились – ММЛЖ у пациентов с БДПК и ОА; увеличились Е' ЛЖ у пациентов с БДПК и ЗСЛЖ и МЖП у пациентов с ОА.

Динамика характеризующих ДД показателей ЭхоКГ и СРБ у пациентов с БДПК в зависимости от проводимой терапии (табл. 3) показала, что у получавших МТ отмечалось снижение Е/Е' ЛЖ, повышение Е' ЛЖ, IVRT ЛЖ, Е/А ПЖ. У получавших КОЛ – снижение КДО, повышение Е/А ПЖ. У получавших ГХ – снижение А ЛЖ, ЛП; повышение ПлПП сист., IVRT ЛЖ, Е/А ЛЖ.

Обсуждение

Более 1/2 пациентов имеют СНсФВ [10], и их выживаемость схожа с таковой при СН со сниженной ФВ [11]. Патогенез СН до конца не изучен, и стратегии решения этой проблемы ограничены. Воспаление миокарда, оксидативный стресс и коронарная эндотелиальная дисфункция приводят к жесткости и гипертрофии кардиомиоцитов, миокардиальному фиброзу и считаются основными механизмами развития СНсФВ [10–12]. В теории молекулы, ингибирующие развитие воспаления, могут быть эффективны при СНсФВ. Так, ранее нами получены данные о благоприятном влиянии у пациентов с БДПК КОЛ, МТ и ГХ на толщину комплекса интима–медиа сонных артерий [13]. Настоящее исследование – первое, где оценивалось влияние терапии на показатели ЭхоКГ, отражающие наличие ДД у пациентов с БДПК.

Исходно выявлено по ~30% пациентов в группах, имеющих ДД ЛЖ и/или ПЖ, что, учитывая возраст <65 лет и низкий риск ССЗ по SCORE, позволило расценивать частоту ДД в исследуемых когортах как высокую.

БДПК отождествляется с синтезом интерлейкина (ИЛ)-1, обуславливая развитие воспаления [14], высоким риском ССЗ по сравнению со здоровым контролем и сопоставимым с таковым при РА и подагре [15]. Можно предположить, что даже небольшого системного воспаления (СРБ>2 мг/дл) достаточно для повышения риска ССЗ, а применение противовоспалительных препаратов его редуцирует [5].

Если рассматривать терапию каждым из применяемых препаратов, то наиболее впечатляющие изменения получены при применении МТ. Так, у пациентов с БДПК, получавших МТ, отмечалось снижение Е/Е' ЛЖ, повышение Е' ЛЖ, IVRT ЛЖ, Е/А ПЖ. Это соответствует данным, что добавление МТ к терапии пациентам с СН улучшает функциональный класс по NYHA, дистанцию теста 6-минутной ходьбы и качество жизни [16]. МТ подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов, стимулирует секрецию адипонектина, снижает секрецию VCAM-1 и поддерживает эндотелий-зависимую релаксацию [17].

При ревматоидном артрите (РА) уровень СРБ связан с риском СН, а использование МТ – с его редукцией [18]. В целом у больных ранним РА с СН на фоне противоревматической терапии отмечается улучшение течения СН и ДД

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с БДПК и ОА

Table 1. Comparative clinical characteristics of patients with calcium pyrophosphate crystals deposit (CPPD) disease and osteoarthritis

Параметры	БДПК (n=26)	ОА (n=26)
Возраст, лет	55,5±5,7	54,2±8,4
Пол, мужчины/женщины, абс. (%)	6 (23)/20 (77)	7 (27)/19 (73)
Курение, абс. (%)	4 (15)	5 (19)
АГ, абс. (%)	12 (46)	10 (38)
Ожирение, абс. (%)	12 (46)	11 (42)
Низкий/умеренный риск по SCORE, n	14/12	10/16
ХС, ммоль/л	5,3±1,2	5,6±1,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,8±0,4	1,5±0,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0±1,2	3,6±1,2
ТГ, ммоль/л	1,3±0,6	1,5±0,5
Креатинин, мкмоль/л	73,2±17,2	76,4±14,2
МК, мкмоль/л	293,4±78,1	264,7±70,6
Магний, ммоль/л	0,85±0,01	0,87±0,01
СРБ, мг/л	2,08 [0,36; 3,9]	1,04 [0,26; 3,0]*
Паратгормон, пг/мл	34,7±12,7	37,2±16,9

Примечание. АГ – артериальная гипертония, ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липо-протеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, МК – мочевая кислота; * $p<0,05$.

ЛЖ [19]. Если при РА благоприятное влияние препарата на вероятность неблагоприятных исходов ССЗ не вызывает сомнений [20], то на популяционном уровне применение МТ к искомому результату не привело [21]. Отличия можно объяснить тем, что противовоспалительный эффект МТ при хронических воспалительных заболеваниях, к коим следует отнести и микрокристаллические артриты, реализуется именно исходя из наличия системного воспаления, которое на популяционном уровне может отсутствовать.

При приеме пациентами с БДПК ГХ также отмечено положительное влияние на диастолическую функцию ЛЖ: снижение А ЛЖ; повышение Пл ПП сист., IVRT ЛЖ, Е/А ЛЖ. Ранее оценка влияния приема ГХ на ДД при БДПК не проводилась, но у пациентов с системной красной волчанкой, что вторит нашим результатам, прием ГХ в сравнении с плацебо отождествлялся с уменьшением толщины ЗСЛЖ и значением Е/А [22].

Нами выявлено положительное влияние на диастолическую функцию ПЖ КОЛ. Результат отчасти ожидаем, учитывая данные, демонстрирующие его эффективность в снижении риска ССЗ и смертности [23]. Однако в клинических исследованиях КОЛ не смог улучшить сердечную функцию у пациентов с СН и сниженной ФВ [24]. Возможно, эффект препарата при СН реализуется именно при СНсФВ, когда роль воспаления в генезе СН может быть приоритетной.

Y. Higashikuni и соавт. продемонстрировали, что гипертрофические изменения сердечных клеток индуцируются NLRP3- и ИЛ-1 β -зависимым образом [25].

M. Silvis и соавт. выявили, что *in vitro* стимуляция NLRP3 приводит к повышению уровня белка EV NLRP3, а

Таблица 2. Сравнение динамики показателей ЭхоКГ у пациентов с БДПК и ОА**Table 2. Comparison of EchoCG in patients with CPPD and osteoarthritis**

Показатели	БДПК		p	ОА		p
	исходно (n=26)	через 6 мес (n=22)		исходно (n=26)	через 6 мес (n=19)	
АО, мм	32,2±3,2	28,4±4,7	0,06	31,6±2,6	31,4±2,4	0,2
ЛП, мм	36±3,9	35,3±4,3	0,23	36,3±5,6	37,1±6,9	0,11
Е ЛЖ, м/с	0,7±0,2	0,8±0,1	0,13	0,7±0,2	0,8±0,2	0,46
Е/Е' ЛЖ	6,1±1,1	6,8±1,2	0,04	5,8±1,16	7,7±1,4	0,0001
А ЛЖ, м/с	0,7±0,16	0,7±0,2	1	0,7±0,14	0,8±0,2	0,78
Е/А ЛЖ	1,1±0,3	1,2±0,3	0,22	1,13±0,3	1,2±0,5	0,75
Е' ЛЖ, м/с	0,11 [0,1; 0,13]	0,13 [0,1; 0,16]	0,002	0,12 [0,3; 0,15]	0,11 [0,06; 0,14]	0,17
ММ ЛЖ, г	152,8±38,2	144,5±45	0,003	151,0±50,7	140,3±46,7	0,006
ИММ ЛЖ, г/м ²	80,5±17,9	80,3±16,4	0,78	78,2±19,9	77,9±21,1	0,96
ДТ ЛЖ, мс	231,6±39,9	230,6±44,1	0,15	218,8±41,4	225,6±27,8	0,07
IVRT ЛЖ, мс	80,8±21,6	89,3±11,1	0,002	89,1±28,9	101,8±31,6	0,0001
ДТ ПЖ, мс	263,9±45,4	266,8±41,6	0,12	273,8±60,2	280,3±51,6	0,16
Пл ПЖ диаст., см ²	18,3±3,8	18,7±5,5	0,44	20,7±6,1	18,2±6,7	0,68
ПлПП сист., см ²	16,5±3,4	16,4±5,3	0,12	17,3±3,2	16,7±2,9	0,46
Е ПЖ, м/с	0,5±0,1	0,5±0,1	0,35	0,4±0,1	0,6±0,1	0,55
А ПЖ, м/с	0,4±0,1	0,4±0,1	0,77	0,4±0,1	0,4±0,1	0,81
Е/А ПЖ	1,3 [1,2; 1,4]	1,3 [1,1; 1,4]	1	1,3 [1,1; 1,5]	1,3 [1,1; 1,4]	1
Е' ПЖ, м/с	0,13 [0,11; 0,14]	0,13 [0,10; 0,14]	0,75	0,13 [0,12; 0,14]	0,13 [0,11; 0,14]	0,99
Е/Е' ПЖ	4,7±0,7	4,5±0,4	0,94	4,8±1,2	4,8±0,9	0,84
ЗС ЛЖ, мм	8,5±1,3	8,5±1,2	0,66	8,3±1,4	8,6±1,1	0,004
МЖП, мм	9,3±1,5	9,1±1,1	0,44	9,2±1,6	9,6±2,5	0,002
ИКСО, мл/м ²	30,5±5,9	29,4±9,3	0,13	34,1±6,6	33,4±9,4	0,77

Примечание. ИКСО – индекс конечно-диастолического объема.

Таблица 3. Динамика характеризующих диастолическую функцию показателей ЭхоКГ у пациентов с БДПК в зависимости от терапии**Table 3. Dynamics characterizing the diastolic function of EchoCG indices in patients with CPPD depending on the therapy**

Препарат	МТ (n=7)		КОЛ (n=9)		ГХ (n=6)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
СРБ>2 мг/л, абс. (%)	2 (29)	0	4 (44)	1 (11)	3 (50)	1 (17)
Е ЛЖ, м/с	0,7±0,2	0,68±0,03	0,69±0,09	0,68±0,8	0,7±0,2	0,7±0,01
Е/Е' ЛЖ	6,1±1,1	5,9±1,2*	6,2±1,2	6,1±1,2	6,4±0,6	5,8±0,1***
А ЛЖ, м/с	0,7±0,16	0,68±0,11	0,7±0,2	0,68±0,3	0,71±0,3	0,58±0,2***
Е/А ЛЖ	1,1±0,3	1,2±0,1	1,1±0,1	1,2±0,2	1,0±0,1	1,4±0,1***
Е' ЛЖ, м/с	0,11 [0,1; 0,13]	0,15 [0,1; 0,17]*	0,11 [0,1; 0,12]	0,11 [0,1; 0,13]	0,11 [0,2; 0,13]	0,11 [0,1; 0,13]
ДТ ЛЖ, мс	231,6±39,9	236,6±29,7	238,1±22,7	246,6±11,8**	234,4±17,1	235,4±19,1
IVRT ЛЖ, мс	80,8±21,6	83,7±20,5*	81,1±14,7	82,1±16,3	82,3±19,1	84,7±81,4***
ДТ ПЖ, мс	263,9±45,4	266,4±44,4	259,11±3	260,1±19,1	261,1±14,6	261,5±19,7
Е ПЖ, м/с	0,5±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,2	0,5±0,1
А ПЖ, м/с	0,4±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1
Е/А ПЖ	1,3 [1,2; 1,4]	1,5 [1,2; 1,8]*	1,4 [1,1; 1,6]	1,6 [1,2; 1,8]**	1,3 [1; 1,4]	1,4 [1; 1,4]
Е' ПЖ, м/с	0,13 [0,11; 0,14]	0,14 [0,11; 0,15]	0,13 [0,09; 0,14]	0,12 [0,11; 0,14]	0,13 [0,12; 0,14]	0,13 [0,11; 0,14]
Е/Е' ПЖ	4,7±0,7	4,6±0,4	4,3±0,4	4,5±0,6	4,6±0,2	4,7±0,1

*МТ, **ГХ, ***КОЛ (p<0,05).

in vivo КОЛ снижает EV NLRP3, СРБ и ИЛ-6 сыворотки в сравнении с плацебо [26].

Единственное исследование по оценке эффективности КОЛ при СНсСФВ выполнено на модели крыс, где его применение увеличивало выживаемость, ослабляло ДД, снижая Е/А, выраженность фиброза и ремоделирования желудочков, улучшало переносимость нагрузки параллельно подавлению окислительного стресса и экспрессии провоспалительных белков [27].

Полученные результаты демонстрируют, что МТ, ГХ и КОЛ могут обладать клиническим потенциалом у пациентов с БДПК и СНсСФВ, благоприятно влияя на диастолическую функцию, предопределяя необходимость 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. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Исследование подготовлено в рамках фундаментальной темы № 1021051403074-2.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work. This study was prepared as a part of the fundamental scientific theme № 1021051403074-2.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» №5 от 27.02.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology, Protocol 5 by 27.02.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

БДПК – болезнь депонирования кристаллов пирофосфатов кальция
 ГХ – гидроксихлорохин
 ДД – диастолическая дисфункция
 ДТ – время замедления раннего диастолического наполнения
 ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
 ИЛ – интерлейкин
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 КОЛ – колхицин
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 МК – мочевая кислота
 ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
 МТ – метотрексат
 ОА – остеоартрит
 ПЖ – правый желудочек
 Пл ПЖ диаст. – площадь правого желудочка (диаст.)
 Пл ПП сист. – площадь правого предсердия (сист.)
 ПП – правое предсердие
 РА – ревматоидный артрит

СН – сердечная недостаточность
 СНсСФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
 СРБ – С-реактивный белок
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТК – трикуспидальный клапан
 ЭхоКГ – эхокардиография
 А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения
 А' – скорость движения фиброзного кольца в позднюю диастолу
 Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения
 Е/А – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А)
 Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана)
 Е' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу
 IVRT – время изоволюмической релаксации

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):507-15. DOI:10.1038/nrcardio.2014.83
- Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circ Res.* 2016;119(1):159-76. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308030
- Reuss-Borst M, Tausche AK. Gicht und Calciumpyrophosphat-Dihydrat-Arthropathie („Pseudogicht“) – ein Update [Update on Gout and Calcium pyrophosphate deposition (CPPD)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(16):1157-66 (in German)]. DOI:10.1055/a-0504-5684
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092
- Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J.* 2021;42(1):113-31. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa099
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):563-70. DOI:10.1136/ard.2010.139105
- Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Rheumatologia: klinicheskie rekomendatsii. Pod red. akad. RAMN EL Nasonova. 2-ye izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].

8. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79-108. DOI:10.1016/j.euje.2005.12.014
9. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977;55(4):613-8. DOI:10.1161/01.cir.55.4.613
10. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res.* 2019;124(11):1598-617. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.313572
11. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med.* 2006;355(3):260-9. DOI:10.1056/NEJMoa051530
12. D'Amario D, Migliaro S, Borovac JA, et al. Microvascular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Physiol.* 2019;10:1347. DOI:10.3389/fphys.2019.01347
13. Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., и др. Влияние терапии на субклинический атеросклероз сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):708-14 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, et al. The effect of therapy on subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis (pilot study). *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):708-14 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-708-714
14. Dalbeth NHD. Pathophysiology of crystal-induced arthritis. In: Wortmann RLSHJ, Becker MA, Ryan LM, eds. *CrystalInduced Arthropathies: Gout, Pseudogout, and Apatite-Associated Syndromes.* New York, 2006; p. 239.
15. Елисеев М.С., Новикова А.М., Желябина О.В., и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритами и ревматоидным артритом с помощью шкал АТР III и Reynolds Risk Score. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(5):512-9 [Eliseev MS, Novikova AM, Zhelyabina OV, et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with crystal-induced arthritides and rheumatoid arthritis by the ATP III and Reynolds Risk Score. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(5):512-9 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-512-519
16. Gong K, Zhang Z, Sun X, et al. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2006;151(1):62-8. DOI:10.1016/j.ahj.2005.02.040
17. Quan A, Pan Y, Singh KK, et al. Cardiovascular inflammation is reduced with methotrexate in diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2017;432(1-2):159-67. DOI:10.1007/s11010-017-3006-0
18. Ahlers MJ, Lowery BD, Farber-Eger E, et al. Heart Failure Risk Associated With Rheumatoid Arthritis-Related Chronic Inflammation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(10):e014661. DOI:10.1161/JAHA.119.014661
19. Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В., и др. Течение хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии. *Альманах клинической медицины.* 2019;47(5):400-9 [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. The course of chronic heart failure in patients with early rheumatoid arthritis on the background of antirheumatic therapy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(5):400-9 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2019-47-056
20. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2):122-8 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: latest data. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):122-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-122-128
21. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med.* 2019;380(8):752-62. DOI:10.1056/NEJMoa1809798
22. Meng J, Lu Y, Dong X, Liu H. Long-term effects of hydroxychloroquine on metabolism of serum lipids and left ventricular structure and function in patients of systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014;94(13):965-8. DOI:10.1136/lupus-2017-000215.261
23. Casula M, Andreis A, Avondo S, et al. Colchicine for cardiovascular medicine: a systematic review and meta-analysis. *Future Cardiol.* 2022;18(8):647-59. DOI:10.2217/fca-2020-0206
24. Deftereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Circulation.* 2015;132(15):1395-403. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611
25. Higashikuni Y, Liu W, Numata G, et al. NLRP3 Inflammasome Activation Through Heart-Brain Interaction Initiates Cardiac Inflammation and Hypertrophy During Pressure Overload. *Circulation.* 2023;147(4):338-55. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060860
26. Silvis MJM, Fiolet ATL, Opstal TSJ, et al. Colchicine reduces extracellular vesicle NLRP3 inflammasome protein levels in chronic coronary disease: A LoDoCo2 biomarker substudy. *Atherosclerosis.* 2021;334:93-100. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.005
27. Shen S, Duan J, Hu J, et al. Colchicine alleviates inflammation and improves diastolic dysfunction in heart failure rats with preserved ejection fraction. *Eur J Pharmacol.* 2022;929:175126. DOI:10.1016/j.ejphar.2022.175126

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.12.2022

Психические расстройства у больных системной красной волчанкой: ассоциация с активностью и течением ревматического заболевания

А.Б. Борисова^{✉1,2}, Т.А. Лисицына², Д.Ю. Вельтишев^{1,3}, Т.М. Решетняк²

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

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

Аннотация

Цель. Уточнить взаимосвязь клинико-психопатологических особенностей психических расстройств (ПР) с клинико-лабораторными проявлениями активности и характером течения системной красной волчанки (СКВ).

Материалы и методы. Включены 119 пациентов – 98 (82,4%) женщин, средний возраст – 36,5±12,4 года, с достоверным (критерии American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology – Американской коллегии ревматологов/ Европейского альянса ассоциаций ревматологов 2019 г.) диагнозом СКВ, 51 (29,5%) из них – с вторичным антифосфолипидным синдромом – АФС (критерии 2006 г.).

Результаты. Среди пациентов с СКВ выявлена высокая частота психических расстройств – расстройств тревожно-депрессивного спектра и когнитивных нарушений (КН). Отмечена ассоциация выраженности депрессии с воспалительной активностью, острым/подострым (по началу заболевания) течением по классификации В.А. Насоновой, рецидивирующим и хронически активным текущим течением СКВ по классификации S. Barr – M. Petri. Тревожные расстройства ассоциировались с подострым по началу и рецидивирующим текущим течением СКВ и не связаны с активностью СКВ. Биполярное аффективное расстройство чаще выявлялось у больных с хроническим, острый психоз и делирий – с острым течением СКВ. КН по органическому типу ассоциировались с АФС и хроническим (по началу) и латентным текущим течением СКВ. Эписиндром и шизотипическое расстройство чаще обусловлены сопутствующим АФС.

Заключение. Пациенты с высокой клинико-иммунологической активностью СКВ должны вызывать особую настороженность у врачей-ревматологов в отношении диагностики депрессивных расстройств. Пациентам с сопутствующим АФС необходимы своевременная диагностика и терапия КН и судорожного синдрома с целью улучшения прогноза заболевания и качества жизни.

Ключевые слова: системная красная волчанка, воспалительная активность, характер течения, психические расстройства

Для цитирования: Борисова А.Б., Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Решетняк Т.М. Психические расстройства у больных системной красной волчанкой: ассоциация с активностью и течением ревматического заболевания. Терапевтический архив. 2023;95(5):392–397.

DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202208

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: association with activity and the course of rheumatic disease

Anastasia B. Borisova^{✉1,2}, Tatiana A. Lisitsyna², Dmitry Yu. Veltishchev^{1,3}, Tatiana M. Reshetnyak²

¹Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;

²Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To clarify the relationship between the clinical and psychopathological features of mental disorders, clinical and laboratory manifestations of activity and the nature of the course of systemic lupus erythematosus (SLE).

Materials and methods. The study included 119 patients – 98 (82.4%) women, mean age 36.5±12.4 years ($M\pm SD$) – with a reliable diagnosis of SLE (EULAR/ACR 2019 criteria), 51 (29.5%) of them – with secondary antiphospholipid syndrome – APS (International criteria of 2006).

Results. Among patients with SLE a high frequency of anxiety-depressive spectrum disorders (ADSD) and cognitive impairment (CI) was revealed. There was an association of greater severity of depression with high SLE activity index, acute/subacute onset of the disease course according to the classification of V.A. Nasonova, relapsing-remitting and chronic active current disease activity patterns of SLE according to the classification of S. Barr – M. Petri. Anxiety disorders were associated with subacute onset and relapsing-remitting disease activity patterns of SLE and were not associated with SLE activity index. Bipolar disorder was detected more often in patients with chronic SLE. Acute psychosis/delirium was associated with acute onset of SLE. Organic CI was associated with APS, chronic onset and long quiescent disease activity patterns of SLE. The episindrome and schizotypal disorder in patients with SLE are more often caused by concomitant APS.

Conclusion. Patients with high SLE activity index should be of particular concern to rheumatologists regarding the diagnosis of depressive disorders. Patients with concomitant APS need timely diagnosis and treatment of CI and episindrome in order to improve the prognosis of the disease and the overall quality of life.

Keywords: systemic lupus erythematosus, inflammatory activity, disease activity patterns, mental disorders

For citation: Borisova AB, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Reshetnyak TM. Mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: association with activity and the course of rheumatic disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):392–397.

DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202208

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Борисова Анастасия Борисовна** – мл. науч. сотр. отд-ния психических расстройств при соматических заболеваниях Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», мл. науч. сотр. лаб. тромбозовспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(985)159-14-99; e-mail: desolatorius@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6802-0268

[✉]**Anastasia B. Borisova.** E-mail: desolatorius@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6802-0268

Введение

Психические расстройства (ПР) наблюдаются у большинства больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) [1]. Наиболее часто встречающимися ПР у больных системной красной волчанкой – СКВ (до 95%) являются расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС), имеющие наиболее значимую клинко-патогенетическую взаимосвязь с ИВРЗ [2]. Установлено, что депрессия значительно влияет на субъективную оценку здоровья и качество жизни, связанное со здоровьем, а также способствует ухудшению прогноза и снижению продолжительности жизни больных с ИВРЗ [3]. Проведенное нами ранее исследование выявило высокую частоту РТДС и выраженных стрессовых факторов среди больных СКВ, а также связь стрессовых факторов, особенно пережитых в детстве, с предрасположенностью к провокации дебюта как РТДС, так и СКВ. Определено, что особенностью РТДС у пациентов с СКВ являются их возникновение преимущественно в до-подростковом возрасте, умеренная выраженность, хроническое течение без ремиссий, обуславливающие большую уязвимость пациентов этой группы к стрессовым событиям в течение жизни [2].

Цель исследования – уточнить взаимосвязь между клинко-психопатологическими особенностями ПР, клинко-лабораторными проявлениями активности и характером течения СКВ.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальными этическими комитетами ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №02 от 02.07.2020) и ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» и проведено в рамках фундаментального научного исследования ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (№ государственной регистрации 1021062512064-0 РК 122040400027-8), а также согласно теме госзадания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (регистрационный номер 121041300179-3). Все пациенты при включении подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 119 пациентов, преимущественно женщины – 98 (82,4%), средний возраст $36,5 \pm 12,4$ года, с достоверным согласно критериям Европейского альянса ассоциаций ревматологов/Американской коллегии ревматологов 2019 г. диагнозом СКВ. Пятьдесят один (29,5%) пациент имел вторичный антифосфолипидный синдром (АФС), установленный по международным критериям 2006 г. Медиана длительности СКВ составила $84,0 [36,0; 192,0]$ мес. Преобладал хронический (по началу заболевания) по классификации В.А. Насоновой [4] вариант течения СКВ – 82 (68,9%) и рецидивирующий (по текущему году) по классификации S. Barr – M. Petri [5] –

70 (58,8%). Активность СКВ, определяемая по индексу SLEDAI [6], – умеренная (7,3 [2,0; 11,0] балла).

Диагностика ПР проводилась психиатром в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в ходе полуструктурированного интервью. Использованы скрининговые (госпитальная шкала тревоги и депрессии – HADS [7], опросник о состоянии здоровья пациента Patient's Health Questionnaire – PHQ-9 [8], шкала восприятия стресса – PSS-10) [9] и диагностические шкалы (шкала депрессии Монтомери–Асберга – MADRS [10], шкала тревоги Гамильтона [11]), проективные психологические методики [12]. Для оценки когнитивных функций использованы методики оценки памяти (механической и ассоциативной), «5-й лишний», «классификация» [13], Монреальская шкала оценки когнитивных функций [14].

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое и SD – стандартное отклонение среднего по группе, медианы с интерквартильным размахом ($Me [25; 75\text{-й процентиль}]$), а также как количество (доля в процентах по подгруппам). Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия χ^2 (для таблиц сопряженности – в точном решении Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Частота и структура ПР у больных СКВ

На момент включения в исследование ПР выявлены у большинства пациентов – 112 (94,1%) с преобладанием РТДС – 110 (92,4%); **табл. 1**.

Наиболее частыми РТДС согласно МКБ-10 стали хронические варианты расстройств настроения различной степени выраженности: дистимия – 56 (47%), рекуррентное депрессивное расстройство – 34 (28,6%) и биполярное аффективное расстройство – БАП – 12 (10,1%).

Для определения зависимости клинических особенностей СКВ и ее динамики от выраженности депрессии выраженные и умеренные депрессивные эпизоды в рамках рекуррентного депрессивного расстройства и на фоне дистимии объединены в большое депрессивное расстройство (БДР), дистимия и депрессивные эпизоды легкой степени – в малое депрессивное расстройство – МДР (в соответствии с DSM-V), генерализованное тревожное расстройство (ГТР), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и расстройство адаптации с тревожным синдромом – в тревожное расстройство (ТР). Пятьдесят семь (47,9%) пациентов с СКВ имели МДР, 37 (31,1%) – БДР и 9 (7,56%) – ТР. У 8 (6,72%) больных выявлялись смешанные и маниакальные эпизоды.

Информация об авторах / Information about the authors

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

Вельтишев Дмитрий Юрьевич – рук. отд. трансдисциплинарных исследований Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», проф. каф. психиатрии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5210-2605

Решетняк Татьяна Магомедалиевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. тромбо-воспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0003-3552-2522

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

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

Tatiana M. Reshetnyak. ORCID: 0000-0003-3552-2522

Взаимосвязь ПР с СКВ и сопутствующим АФС

Сравнение больных СКВ с высокой (SLEDAI \geq 8 баллов) и низкой (<8 баллов) степенью активности выявило преобладание пациентов с текущей клинически значимой депрессией среди больных с высокой активностью СКВ как по данным самоопросников – шкала HADS \geq 8 баллов: 16 (33,3%) против 8 (11,5%); $p=0,003$; шкала PHQ-9 (умеренная-тяжелая депрессия): 22 (45,8%) против 20 (28,2%); $p=0,037$, – так и по данным шкалы MADRS, заполняемой врачом-психиатром: 27 (56,2%) против 27 (38,0%); $p=0,038$. У пациентов с высокой активностью СКВ отмечалось преобладание тревожной депрессии: 10 (20,8%) против 7 (9,85%); $p=0,08$ по шкале HADS (\geq 8 баллов отмечалось по обоим подшкалам – депрессии и тревоги). Пациенты с высокой активностью СКВ сообщали о достоверно более выраженном восприятии повседневного стресса по шкале PSS-10: 45 (93,7%) против 56 (78,9%); $p=0,021$. Отмечено статистически значимое преобладание БДР у пациентов с высокой активностью СКВ – 20 (42,5%) против 17 (23,9%); $p=0,027$ – и более частая встречаемость МДР у пациентов с низкой активностью СКВ – 18 (38,3%) против 39 (54,9%); $p=0,046$. Встречаемость ТР не зависела от активности СКВ.

Частота эпизодов у больных с высокой и низкой активностью СКВ не отличалась – 4 (8,33%) против 5 (7,04%); $p=0,52$, но отмечена достоверно более высокая встречаемость его у больных СКВ с АФС: 8 (15,7%) против 1 (1,47%); $p=0,004$. Шизотипическое расстройство также чаще встречалось у больных с сопутствующим АФС: 5 (9,8%) против 1 (1,47%); $p=0,05$.

Выявлены особенности ПР у пациентов с различными вариантами течения СКВ. У пациентов с острым по началу заболевания (по В.А. Насоновой) течением достоверно чаще выявлялся острый психоз/делирий при сравнении с больными с подострым и хроническим течением, а также значимо чаще, чем у пациентов с хроническим течением, выявлялась дистимия и реже – рекуррентное депрессивное расстройство. Для пациентов с подострым течением СКВ помимо частых хронических депрессивных расстройств – дистимия отмечена у 6 (60%), рекуррентное депрессивное расстройство выявлено у 3 (30%) – оказались более, чем для больных с острым и хроническим течением, характерны ГТР и ПТСР. У пациентов с хроническим течением СКВ значимо чаще, чем при остром течении, наблюдалось рекуррентное депрессивное расстройство и реже – дистимия, не достоверно, но чаще выявлялось БАР, и только в этой группе выявлены случаи деменции (табл. 2).

При сравнении частоты и структуры ПР по МКБ-10 в зависимости от течения (паттерна) СКВ по S. Varr – M. Petri, предполагающей учет частоты обострений СКВ за текущий год, не выявлено значимых различий между группами, хотя необходимо отметить, что шизотипическое расстройство в 4,5 раза чаще наблюдалось среди больных с латентным течением по сравнению с рецидивирующим – 2 (14,3%) против 1 (1,42%), относительный риск 4,5, 95% доверительный интервал 0,37–53,6; $p=0,07$ – и в 1,5 раза чаще по сравнению с хроническим активным течением: 2 (14,3%) против 3 (8,57%), относительный риск 1,47, 95% доверительный интервал 0,21–9,88; $p=0,44$. Деменция наблюдалась крайне редко, но оказалась более характерна для пациентов с латентным течением СКВ.

БДР более характерно для пациентов с острым и подострым (по началу заболевания), но не хроническим течением СКВ. МДР, напротив, чаще встречалось у больных с хроническим течением. ТР отмечены преимущественно у пациентов с подострым течением СКВ. БДР характерно

Таблица 1. Частота и структура ПР по МКБ-10 у больных СКВ (n=119)**Table 1. Incidence and structure of mental disorders according to the International Classification of Diseases-10 in Systemic Lupus Erythematosus (SLE)**

Диагноз	Абс.	%
Шизотипическое расстройство	6	5,04
Деменция	2	1,68
Умственная отсталость	3	2,52
Эпилепсия (вторичная)	9	7,56
РТДС текущие:		
дистимия	56	47,0
рекуррентное депрессивное расстройство	34	28,6
единичный депрессивный эпизод	2	1,68
ГТР	6	5,04
БАР	12	10,1
расстройство адаптации с тревожным синдромом	1	0,84
ПТСР (сопутствующее)	2	1,68
Всего текущих РТДС	110	92,4
РТДС в анамнезе	5	4,20

также для пациентов с рецидивирующим и хронически активным, но не с латентным течением СКВ по S. Varr – M. Petri. МДР, напротив, выявлялось у большей половины больных с латентным течением. ТР встречались преимущественно у больных с рецидивирующим течением СКВ, хотя статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 3).

Связь когнитивных нарушений и психотической симптоматики с СКВ и сопутствующим АФС

Когнитивные нарушения (КН), преимущественно легкие – 70 (58,8%) – и умеренные – 31 (26,0%), выявлялись у большинства пациентов: у 113 (94,9%). Мы оценили степень влияния вторичного АФС на встречаемость КН, сравнив пациентов с СКВ и СКВ с АФС. Легкие КН статистически значимо чаще выявлялись среди больных СКВ по сравнению с СКВ и АФС: 47 (69,1%) против 23 (45,0%); $p<0,01$; умеренные, наоборот, – среди пациентов с СКВ и АФС: 18 (35,3%) против 13 (19,1%); $p<0,05$. Выраженные КН – 8 (15,7%) против 4 (5,88%); $p=0,07$, – в том числе деменция – 2 (3,92%) против 0; $p=0,18$, – характерны для пациентов с АФС, для этих же пациентов типичны выраженные нарушения мышления по Монреальской шкале (<23 баллов), в большей степени оценивающей нарушения мышления по органическому типу: 10 (19,6%) против 5 (7,35%); $p=0,43$.

Отдельного внимания заслуживает психотическая симптоматика у больных СКВ в связи с тем, что делирий или психоз могут не только возникать как симптомы вовлечения центральной нервной системы в рамках обострения СКВ, но и обуславливаться приемом высоких доз глюкокортикоидов (ГК), цитотоксиков, генно-инженерных биологических препаратов или являться симптомом сопутствующих расстройств шизофренического спектра. Среди обследованных пациентов текущая психотическая симптоматика отмечалась у 1 (0,84%) пациента, в анамнезе – у 10 (8,4%) и являлась несколько чаще обусловленной

Таблица 2. Частота и структура ПР по МКБ-10 в зависимости от варианта течения СКВ по классификации В.А. Насоновой

Table 2. Frequency and structure of mental disorders according to the International Classification of Diseases-10, depending on the variant of the current of SLE according to the classification of V.A. Nasonova

ПР, абс. (%)	Острое течение (n=27)	Подострое течение (n=10)	Хроническое течение (n=82)	p
	1	2	3	
Единичный депрессивный эпизод	1 (3,7)	0	1 (1,21)	Н/д
Рекуррентное депрессивное расстройство (текущий депрессивный эпизод)	5 (18,5)	3 (30,0)	31 (37,8)	$p_{1-3}=0,05$
Дистимия	17 (62,9)	6 (60,0)	33 (40,2)	$p_{1-3}=0,033$
ГТР	2 (7,4)	2 (20,0)	2 (2,43)	Н/д
ПТСР	0	1 (10,0)	1 (1,21)	Н/д
БАР	1 (3,7)	0	11 (13,4)	Н/д
Всего текущих РТДС	25 (92,6)	9 (90,0)	76 (92,7)	Н/д
Шизотипическое расстройство	2 (7,4)	0	4 (4,87)	Н/д
Острый психоз/делирий (текущий/в анамнезе)	8 (29,6)	0	3 (3,66)	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}<0,001$
Деменция	0	0	2 (2,43)	$p_{1-3}=0,036$

Примечание. $p_{1-3}=0,033$ и т.п. – достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом χ^2 ; здесь и далее в табл. 2: значения представлены как количество (доля в процентах по подгруппе).

Таблица 3. Частота большой, малой депрессии и ТР в зависимости от варианта течения СКВ по классификациям В.А. Насоновой и S. Barr – M. Petri

Table 3. Incidence of large, small depression and anxiety disorder depending on the variant of the SLE according to the classifications V.A. Nasonova and S. Barr – M. Petri

ПР по DSM-V, абс. (%)	Течение СКВ по В.А. Насоновой			p	Течение СКВ S. Barr – M. Petri			p
	острое (n=27)	подострое (n=10)	хроническое (n=82)		рецидивирующее (n=70)	хронически активное (n=35)	латентное (n=14)	
	1	2	3		1	2	3	
БДР	11 (40,7)	5 (50,0)	21 (25,6)	Н/д	23 (32,8)	12 (34,3)	2 (14,3)	Н/д
МДР	12 (44,4)	2 (20,0)	43 (52,4)	Н/д	32 (45,7)	16 (45,7)	9 (64,3)	Н/д
ТР	2 (7,40)	3 (30,0)	4 (4,87)	$p_{2-3}=0,026$	8 (11,4)	1 (2,86)	0	Н/д

Примечание. $p_{2-3}=0,026$ – достоверность различий между группами с соответствующими номерами, определенная тестом χ^2 .

активностью СКВ, чем другими причинами: 7 (5,88%) – на фоне высокой активности СКВ, 1 (0,84%) – высоких доз ГК, 1 (0,84%) – коронавирусной инфекции, 2 (1,68%) – других ПР. Следует отметить, что ретроспективный дифференциальный диагноз психоза и делирия крайне затруднен в связи с недостаточной информацией о психическом состоянии. Психотическая симптоматика у больных СКВ (n=68) в анамнезе представлена органическим галлюцинозом – 2 (2,94%), делирием – 1 (1,47%), острым шизофреноморфным психозом – 3 (4,41%), реактивным психозом – 2 (2,94%). У больных СКВ с АФС (n=51) выявлен 1 (1,96%) текущий острый шизофреноморфный психоз и 1 (1,96%) – в анамнезе, а также 1 (1,96%) делирий. Не выявлено достоверных различий по частоте психотической симптоматики у больных СКВ в зависимости от наличия АФС.

Обсуждение

В многочисленных исследованиях отмечена высокая распространенность РТДС у больных СКВ (до 95,1%) [1]

и то, что РТДС имеют схожий патогенез и провоцирующие факторы с ИВРЗ [15]. О других ПР у этой когорты больных известно лишь, что расстройства шизофренического спектра отмечаются не чаще, чем в общей популяции [16], а эпилепсия – до 11,5% [17]. К сожалению, в большинстве опубликованных работ используется лишь скрининговый метод диагностики ПР, что затрудняет сравнение с полученными результатами.

Так, выраженность тревоги, но не депрессии (по HADS), согласно S. Tau и соавт. [18] ассоциируется с большей активностью СКВ по SLEDAI, тогда как в нашем исследовании у пациентов с более высокой активностью СКВ чаще встречается текущая клинически значимая депрессия как по данным самоопросников (что согласуется с данными J. Liao и соавт. [19]), так и по данным шкалы MADRS (что согласуется с данными R. Vai и соавт. [20]), заполняемой врачом-психиатром. Более того, отмечены статистически значимое преобладание БДР в группе пациентов с высокой активностью СКВ и более частая встречаемость МДР

у пациентов с низкой активностью СКВ, при этом частота ТР не имела зависимости от активности СКВ. Выявленные же варианты и выраженность ПР при различном течении СКВ являются научной находкой проведенного исследования, в связи с чем их не следует сопоставлять с данными литературы.

В данной работе мы также уточнили встречаемость расстройств шизофренического спектра (5,04%), эпилепсии (7,56%), деменции (1,68%) и психоза/делирия (9,24%) у больных СКВ. Психотическая симптоматика в анамнезе несколько чаще обусловлена обострением СКВ, а не сопутствующими ПР и не зависела от наличия АФС или приема ГК. Эписиндром и шизотипическое расстройство оказались, в свою очередь, более характерны для больных с АФС. В последние годы обсуждается роль антител к фосфолипидам (аФЛ) в формировании указанных расстройств у больных с ИВРЗ. Установлено, что разрушение фосфолипидов имеет ключевое значение в патогенезе шизофрении [21]. В то же время у пациентов с шизофренией часто выявляют повышенные уровни других аутоантител (отмечается выраженная гетерогенность исследований, а корреляции между аутоантителами и клиническими признаками противоречивы) [22]. Существуют также работы, в которых обсуждается ассоциация АФС с шизофренией: в работе P. Regina и соавт. [23] указывается на 5 случаев шизофрении среди 150 пациентов с АФС (3,3%). Связь же между эписиндромом и аФЛ при ИВРЗ подтверждена в большинстве исследований, однако все еще является предметом споров из-за противоречивости результатов [24]. Деменция выявляется у 0–6% аФЛ-позитивных пациентов [25], и острые нарушения мозгового кровообращения, являющиеся вторым наиболее распространенным клиническим проявлением АФС, представляют собой самый значимый фактор риска развития эпилепсии и деменции у этих больных [26].

Заключение

Пациенты с высокой клинико-иммунологической активностью СКВ должны вызывать особую настороженность у врачей-ревматологов в отношении диагностики депрессивных расстройств. Пациентам с сопутствующим АФС необходимы своевременная диагностика и терапия КН и судорожного синдрома с целью улучшения прогноза заболевания и качества жизни. Разработка алгоритмов диагностики и терапии различных ПР у больных СКВ с

внедрением партнерской модели помощи является перспективным научно-практическим направлением будущих 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 было проведено в рамках госзадания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», регистрационный номер 121041300179-3.

Funding source. The study was carried out as part of the State Mission of the Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, registration number 121041300179-3.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальными этическими комитетами ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №02 от 02.07.2020) и ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committees of Nasonova Research Institute of Rheumatology (protocol 02, 02.07.2020) and Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

аФЛ – антитела к фосфолипидам
АФС – антифосфолипидный синдром
БАР – биполярное аффективное расстройство
БДР – большое депрессивное расстройство
ГК – глюкокортикоиды
ГТР – генерализованное тревожное расстройство
ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
КН – когнитивные нарушения
МДР – малое депрессивное расстройство

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ПР – психическое расстройство
ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство
РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра
СКВ – системная красная волчанка
ТР – тревожное расстройство
HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии
MADRS – шкала депрессии Монтгомери–Асберга

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф., и др. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):30-7 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Seravina OF, et al. Comparative analysis of anxiety-depressive spectrum disorders

in patients with rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(5):30-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890530-37

2. Борисова А.Б., Вельтищев Д.Ю., Лисицына Т.А., и др. Особенности расстройств тревожно-депрессивного спектра и стрессовых факторов у больных системной красной волчанкой и антифос-

- фолипидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(3):65-71 [Borisova AB, Veltishchev DYU, Lisitsyna TA, et al. Anxiety-depressive disorders and stress factors in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni SS Korsakova*. 2022;122(3):65-71 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202212203165
3. Yilmaz-Oner S, Oner C, Dogukan FM, et al. Anxiety and depression predict quality of life in Turkish patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(3):360-5.
 4. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М.: Медицина, 1972 [Nasonova VA. *Sistemnaia krasnaia volchanka*. Moscow: Meditsina, 1972 (in Russian)].
 5. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(12):2682-8. DOI:10.1002/1529-0131(199912)42:12<2682::AID-ANR26>3.0.CO;2-6
 6. 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
 7. de Almeida Macêdo E, Appenzeller S, Lavras Costallat LT. Assessment of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) performance for the diagnosis of anxiety in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):1999-2004. DOI:10.1007/s00296-017-3819-x
 8. Levis B, Sun Y, He C, et al. Accuracy of the PHQ-2 Alone and in Combination With the PHQ-9 for Screening to Detect Major Depression Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020;4(22):2290-300. DOI:10.1001/jama.2020.6504
 9. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983. DOI:10.2307/2136404
 10. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9. DOI:10.1192/bjp.134.4.382
 11. 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
 12. Логина С.В., Рубинштейн С.Я. О Применении метода «пиктограмм» для экспериментального исследования мышления психических больных 1972 [Loginova SV, Rubinstein SYa. O primenenii metoda "piktogramm" dlya eksperimental'nogo issledovaniya myshleniya psikhicheskikh bolnykh. Moscow, 1972 (in Russian)].
 13. Зейгарник Б.В. Патология мышления. М., 1962 [Zeigarnik BV. *Patologiia myshleniia*. Moscow, 1962 (in Russian)].
 14. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
 15. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Краснов В.Н., Насонов Е.Л. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуно-воспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств. *Клиническая медицина*. 2014;92(1):12-20 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Krasnov VN, Nasonov EL. Clinical and pathogenetic relationships between immuno-inflammatory rheumatic diseases and psychic disorders. *Clinical Medicine*. 2014;92(1):12-20 (in Russian)].
 16. Cremaschi L, Kardell M, Johansson V, et al. Prevalences of autoimmune diseases in schizophrenia, bipolar I and II disorder, and controls. *Psychiatry Res*. 2017;258:9-14. DOI:10.1016/j.psychres.2017.09.071
 17. Hopia L, Andersson M, Svenungsson E, et al. Epilepsy in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Eur J Neurol*. 2020;27(2):297-307. DOI:10.1111/ene.14077
 18. Tay SH, Cheung PPM, Mak A. Active disease is independently associated with more severe anxiety rather than depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(13):1392-9. DOI:10.1177/0961203315591026
 19. Liao J, Kang J, Li F, et al. A cross-sectional study on the association of anxiety and depression with the disease activity of systemic lupus erythematosus. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):1-8. DOI:10.1186/s12888-022-04236-z
 20. Bai R, Liu S, Zhao Y, et al. Depressive and Anxiety Disorders in Systemic Lupus Erythematosus Patients without Major Neuropsychiatric Manifestations. *J Immunol Res*. 2016;2016:2829018. DOI:10.1155/2016/2829018
 21. Rege S, Mackworth-Young C. Antiphospholipid antibodies as biomarkers in psychiatry: review of psychiatric manifestations in antiphospholipid syndrome. *Transl Dev Psychiatry*. 2015;3(1):25452. DOI:10.3402/tdp.v3.25452
 22. Ezeoke A, Mellor A, Buckley P, Miller B. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;150(1):245-51. DOI:10.1016/j.schres.2013.07.029
 23. Regina P, Pnina R, Natur A, Yair L. Anti-phospholipid syndrome associated with schizophrenia description of five patients and review of the literature. *Immunol Res*. 2017;65(2):438-46. DOI:10.1007/s12026-017-8895-1
 24. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018;27(9):1404-14. DOI:10.1177/0961203318776110
 25. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Cognitive disorders and antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1193-8. DOI:10.1016/j.autrev.2016.09.002
 26. Борисова А.Б., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., и др. Психические расстройства и когнитивные нарушения у больных антифосфолипидным синдромом. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):92-103 [Borisova AB, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, et al. Mental disorders and cognitive impairment in patients with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):92-103 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000625

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Физическая активность и статус питания у женщин с ревматоидным артритом и саркопеническим фенотипом состава тела

О.В. Добровольская[✉], А.Ю. Феклистов, Н.В. Демин, М.В. Козырева, Н.В. Торопцова

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

Аннотация

Цель. Оценить физическую активность (ФА) и нутритивный статус и их взаимосвязь с саркопеническим фенотипом (СПФ) состава тела у женщин с ревматоидным артритом.

Материалы и методы. Отобраным 104 женщинам (средний возраст 59,5±8,7 года) с достоверным ревматоидным артритом проведены клинико-лабораторное обследование и двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Уровень ФА и статус питания определяли по опросникам International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) и Mini Nutritional Assessment (MNA) соответственно.

Результаты. СПФ обнаружен у 37,1% пациенток. Средний и низкий уровни ФА выявлены соответственно у 44,2 и 7,8%, сниженный статус питания – у 50% обследованных лиц. Определены независимые факторы (многофакторная логистическая регрессия), связанные с СПФ: частота занятий с интенсивной физической нагрузкой <3 раз в неделю [отношение шансов – ОШ 5,12 (95% доверительный интервал – ДИ 1,15–22,94); $p=0,032$], ходьба <1 ч в день [ОШ 4,98 (95% ДИ 1,14–21,74); $p=0,033$], статус питания по MNA <24 баллов [ОШ 4,13 (95% ДИ 1,12–15,32); $p=0,034$], индекс массы тела <25 кг/м² [ОШ 8,11 (95% ДИ 1,86–35,32); $p=0,006$] и потребление кальция с пищей <500 мг/сут [ОШ 4,62 (95% ДИ 1,06–20,08); $p=0,041$].

Заключение. Средний и низкий уровни ФА выявлены у 52%, а сниженный статус питания – у 50% обследованных лиц. На риск наличия СПФ влияли: редкая частота занятий с интенсивной физической нагрузкой, небольшое время ежедневной ходьбы, риск мальнутриции, индекс массы тела <25 кг/м², недостаточное потребление кальция с пищей.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, состав тела, саркопения, мальнутриция, потребление кальция, физическая активность

Для цитирования: Добровольская О.В., Феклистов А.Ю., Демин Н.В., Козырева М.В., Торопцова Н.В. Физическая активность и статус питания у женщин с ревматоидным артритом и саркопеническим фенотипом состава тела. Терапевтический архив. 2023;95(5):398–403. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202204

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Physical activity and nutritional status in women with rheumatoid arthritis and sarcopenic phenotype of body composition

Olga V. Dobrovolskaya[✉], Alexey Yu. Feklistov, Nikolay V. Demin, Maria V. Kozyreva, Natalia V. Toroptsova

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess physical activity (PA) and nutritional status and their relationship with the sarcopenic phenotype of body composition in women with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 104 women (mean age 59.5±8.7 years) with RA underwent clinical and laboratory examination, dual-energy X-ray absorptiometry. The level of PA and nutritional status were assessed using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) and Mini Nutritional Assessment (MNA) questionnaires, respectively.

Results. Sarcopenic phenotype was diagnosed in 37.1% of patients. Moderate and low PA levels were detected in 44.2 and 7.8%, respectively, risk of malnutrition – in 50% of persons. In multivariate logistic regression analysis, factors associated with the sarcopenic phenotype were determined: the frequency of vigorous PA <3 times a week [odds ratio – OR 5.12 (95% confidence interval – CI 1.15–22.94); $p=0.032$], walking <1 hour a day [OR 4.98 (95% CI 1.14–21.74); $p=0.033$], risk of malnutrition by MNA [OR 4.13 (95% CI 1.12–15.32); $p=0.034$], body mass index <25 kg/m² [OR 8.11 (95% CI 1.86–35.32); $p=0.006$] and daily calcium intake <500 mg [OR 4.62 (95% CI 1.06–20.08); $p=0.041$].

Conclusion. 52% of women with RA had moderate or low PA levels, and 50% of patients were at risk of malnutrition. The risk of sarcopenic phenotype associated with a low frequency of vigorous PA, low walking time, risk of malnutrition, body mass index <25 kg/m² and insufficient calcium intake.

Keywords: rheumatoid arthritis, body composition, sarcopenia, nutritional status, malnutrition, calcium intake, physical activity

For citation: Dobrovolskaya OV, Feklistov AYU, Demin NV, Kozyreva MV, Toroptsova NV. Physical activity and nutritional status in women with rheumatoid arthritis and sarcopenic phenotype of body composition. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):398–403.

DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202204

Информация об авторах / Information about the authors

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

Феклистов Алексей Юрьевич – врач-ревматолог. ORCID: 0000-0002-7661-3124

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

Козырева Мария Витальевна – мл. науч. сотр. лаб. остеопороза. ORCID: 0000-0003-0560-3495

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

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

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

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

Maria V. Kozyreva. ORCID: 0000-0003-0560-3495

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

Ревматические заболевания (РЗ) – группа болезней, имеющих в основе патогенеза аутоиммунные нарушения, мишенью для которых является соединительная ткань. Одно из наиболее распространенных РЗ – ревматоидный артрит (РА), для которого характерно поражение суставов, нередко сопровождающееся внесуставными проявлениями. Прогрессирующее течение РА без адекватной терапии приводит к значительным ограничениям жизнедеятельности пациента. Для РА характерно формирование «порочных кругов» симптоматики, например развитие на фоне хронического воспаления остеопороза и его усугубление из-за недостаточной физической активности (ФА), которая может быть связана с суставным синдромом и уменьшением мышечной массы – саркопенией (СП). В свою очередь, в возникновении СП могут играть роль малая ФА, а также нарушения статуса питания.

ФА определяется как совокупность движений человека, производимых за счет сокращений поперечно-полосатых мышц [1]. ФА – это вся ежедневная активность человека, происходящая за счет энергетических затрат различной интенсивности. Степень физической нагрузки (ФН) определяется увеличением частоты дыхания, сердечных сокращений, повышением артериального давления. Помимо объективных способов оценки уровня ФА возможны и субъективные методы с использованием различных анкет. С этой целью широко применяется международный опросник ФА (International Physical Activity Questionnaire – IPAQ). В ряде популяционных исследований продемонстрировано, что низкий уровень ФА чаще ассоциировался с наличием СП как среди обследованных людей в популяции, так и среди пациентов с различными заболеваниями. Более высокий уровень ФА связан с лучшими показателями мышечной массы и физической работоспособности [2–4].

В отечественной литературе нет общепринятого термина для определения состояния питания. В качестве синонимов используются термины «пищевой статус», «белково-энергетический статус» и «нутритивный статус». В целом состояние питания определяется как комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента. Недостаточность питания (мальнутриция) является полиэтиологическим состоянием, связанным с социальными, психоэмоциональными и медицинскими факторами. К последним относятся прием некоторых лекарственных средств, изменения вкусового и обонятельного рецепторных аппаратов, проблемы с жеванием, дисфагия, ограниченная мобильность, заболевания, протекающие с воспалительной реакцией и катаболическими процессами. К последним относится и РА, при котором потеря мышечной массы, терапия глюкокортикоидами (ГК) и болезнь-модифицирующими препаратами могут способствовать нарушениям белкового и энергетического обмена [5, 6].

В оценку статуса питания в исследованиях включают различные антропометрические измерения (самые частые из них – индекс массы тела – ИМТ и окружность плеча), показатели клинического и биохимического анализов крови (гемоглобин, лимфоциты, общий белок и альбумин, общий кальций, показатели липидного спектра и др.). И если раньше исследования статуса питания были связаны с необходимостью нутритивной поддержки пациентов отделений хирургии и онкологии, то в настоящее время все чаще встречаются работы, посвященные проблеме мальнутриции при заболеваниях терапевтического профиля [7–9]. В то же время результаты исследований состояния питания у пациентов с РЗ публикуются редко.

Цель исследования – оценка ФА и статуса питания и их взаимосвязи с саркопеническим фенотипом (СПФ) состава тела у женщин с РА.

Материалы и методы

Включены женщины в возрасте от 40 до 75 лет с РА, диагностированным по критериям ACR/EULAR (2010 г.). Критериями включения стали подписание информированного согласия, отсутствие тяжелой органной недостаточности, связанной с осложнениями РА или сопутствующими заболеваниями. Не включали лиц с перекрестными синдромами, с заболеваниями, имеющими отрицательное воздействие на скелетную мускулатуру, и с нарушением памяти. Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

Анкетирование включало вопросы, касающиеся *anamnesis vitae et morbi*. В клинико-лабораторное обследование входили антропометрия с подсчетом ИМТ, определение С-реактивного белка, витамина D [25(OH)D], общего белка, альбумина и креатинина в сыворотке крови. Клиренс креатинина рассчитывали по формуле Кокрофта–Голта.

ФА оценивали по опроснику IPAQ: определяли частоту и время занятий с интенсивной ФН (ИФН) и умеренной ФН (УФН), время ежедневной ходьбы, включая пешие прогулки. ИФН и УФН ранжировались в зависимости от степени усиления и учащения дыхания. Расчет энергетических затрат и уровня ФА (высокий, средний, низкий) проводился с использованием калькулятора, имеющегося в открытом доступе.

Для определения статуса питания заполнялась русскоязычная версия опросника Mini Nutritional Assessment (MNA[®]). В анкету включены 18 вопросов, в зависимости от набранной суммы баллов выделяли нормальное состояние питания, риск мальнутриции и мальнутрицию.

Наличие СПФ определяли при анализе композиционного состава тела, оцененного при двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual X-ray Absorptiometry – DXA; Lunar, GE, США). Критерием СПФ считали аппендикулярную мышечную массу (АММ) <15 кг или аппендикулярный мышечный индекс (АМИ) <5,5 кг/м². Также оценивали общую жировую массу (ОЖМ, %), в случае ее количества ≥35% диагностировалось ожирение.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm CO$) или медианы и межквартильного размаха ($Me [Q25; Q75]$) в зависимости от соответствия закону нормального распределения. Сравнение результатов между двумя независимыми группами проводили по U-тесту Манна–Уитни, критерию χ^2 (хи-квадрат) и точному критерию Фишера. Выполнен корреляционный анализ по Спирмену (коэффициент корреляции r) и регрессионный логистический анализ, результаты которого представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистическая значимость полагалась при $p < 0,05$.

Результаты

Включены 104 женщины (средний возраст 59,5±8,7 года), 84,6% из них – в постменопаузе с медианой длительности 13 лет. В зависимости от величины ИМТ низкая, нормальная и избыточная масса тела или ожирение выявлены у 0,96, 42,3 и 56,7% человек соответственно. Высокий, средний или низкий уровни ФА по опроснику IPAQ выявлены у 48,1, 44,2 и 7,7% пациенток соответственно. Мальнутриция обнаружена только у одной пациентки, риск мальнутриции – у 49%, нормальный статус питания – у 50% женщин (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика обследованных женщин с РА
Table 1. Characteristics of the examined women with rheumatoid arthritis (RA)

Параметр	n=104
Возраст, лет, M±CO	59,5±8,7
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	25,9 [22,3; 28,8]
Женщины в постменопаузе, абс. (%)	88 (84,6)
Возраст наступления менопаузы, лет, Me [Q25; Q75]	50,0 [46,0; 52,0]
Постменопауза, лет, Me [Q25; Q75]	13,0 [4,0; 19,0]
Длительность РА, лет, Me [Q25; Q75]	9,0 [5,0; 16,0]
СОЭ, мм/ч, Me [Q25; Q75]	22 [13; 42]
СРБ, мг/л, Me [Q25; Q75]	7,7 [1,4; 21,0]
DAS28, балл, M±CO	5,05±1,16
Прием ГК>3 мес, абс. (%)	60 (57,7)
Длительность приема ГК, лет, Me [Q25; Q75]	4,3 [1,7; 9,0]
Доза ГК за год, предшествовавший опросу, мг (в преднизолоновом эквиваленте), Me [Q25; Q75]	5,0 [2,5; 7,5]
Прием БПВП, абс. (%)	86 (82,7)
Биологическая терапия, абс. (%)	41 (39,4)
Число пациентов с переломами в анамнезе, абс. (%)	31 (29,8)
Суточное потребление кальция с пищей, мг, Me [Q25; Q75]	613,4 [475,0; 826,9]
Потребление кальция <500 мг/сут, абс. (%)	30 (28,8)
Нутритивный статус, балл, Me [Q25; Q75]	23,8 [22,5; 25,5]
Мальнутриция, абс. (%)	1 (1,0)
Риск мальнутриции, абс. (%)	51 (49,0)
Нормальный статус питания, абс. (%)	52 (50,0)
Уровень ФА, абс. (%):	
высокий	50 (48,1)
средний	46 (44,2)
низкий	8 (7,7)

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

Показатели мышечной и жировой массы по группе в среднем составили: АММ – 16,4 [14,4; 18,0] кг, АМИ – 6,3 [5,6; 7,1] кг/м², ОЖМ – 39,3±6,3%. Низкая АММ выявлена у 37 (35,6%), низкий АМИ – у 25 (24,0%) обследованных женщин. СПФ определен у 39 (37,1%) человек. Эти пациентки не отличались от лиц без СПФ по возрасту (61,4±9,1 и 58,4±8,9 года соответственно; $p>0,05$).

Сравнение параметров ФА показало, что пациентки с СПФ реже выполняли действия с ИФН, и энергетические затраты, связанные с ней, у них были меньше, чем у лиц без СПФ ($p=0,041$ и $0,036$ соответственно); **табл. 2**.

Также установлены прямые корреляционные связи слабой силы между АММ и частотой занятий и энергетическими

Таблица 2. ФА у женщин с РА в зависимости от наличия СПФ

Table 2. Physical activity in women with RA depending on the presence of sarcopenic phenotype

Параметр	СПФ+ (n=39)	СПФ- (n=65)	p
ИФН*:			
дней в неделю	0 [0; 1,8]	2 [0; 4,0]	0,041
время занятий с ИФН, ч/день	0 [0; 0,5]	0,3 [0; 0,8]	>0,05
энергетические затраты, ккал/нед	0 [0; 399,0]	352,8 [0; 1218,0]	0,036
УФН*:			
дней в неделю	4,3 [3,0; 7,0]	5,0 [3,0; 7,0]	>0,05
время занятий с УФН, ч/день	0,5 [0,3; 1,3]	0,8 [0,5; 1,5]	>0,05
энергетические затраты, ккал/нед	621,6 [249,9; 1558,0]	957,6 [504,0; 2268,0]	>0,05
Ходьба (пешие прогулки)*:			
дней в неделю	5,5 [5,0; 7,0]	7,0 [5,0; 7,0]	>0,05
время, ч/день	0,8 [0,5; 1,5]	1,1 [0,8; 2,0]	0,021
энергетические затраты, ккал/нед	1228,7 [535,9; 2225,4]	1256,1 [570,0; 2079,0]	>0,05
Суммарные энергетические затраты*, ккал/нед	1228,7 [1093,3; 3860,3]	3321,5 [1850,4; 5145,0]	>0,05
Уровень ФА, абс. (%):			
низкий	3 (7,7)	5 (7,7)	
средний	20 (51,2)	26 (40,0)	
высокий	16 (41,0)	34 (52,3)	

*Здесь и далее в табл. 3: Me [Q25; Q75].

ческими затратами, связанными с ИФН ($r=0,21$, $p=0,033$ и $r=0,21$, $p=0,035$ соответственно).

Выявлена значимая разница между группами по ежедневному времени, затрачиваемому на пешие прогулки. Не было различий по времени и энергетическим затратам, связанным с УФН, а также по суммарным энергетическим затратам. Группы не различались по числу женщин с разными уровнями ФА (см. **табл. 2**).

Пациентки с СПФ имели меньший балл по опроснику MNA ($p=0,002$), а доля лиц со сниженным статусом питания (с мальнутрицией и ее риском) была значимо больше по сравнению с группой без СПФ. Не выявлено различий по частоте употребления белковой пищи, в том числе по потреблению молочных продуктов, однако пациентки с СПФ получали меньше кальция с пищей по сравнению с женщинами без СПФ ($p=0,024$).

ИМТ и окружность плеча ожидаемо значимо меньше у пациенток с СПФ, но по ОЖМ и числу лиц с ожирением по ДХА они не отличались от лиц без СПФ ($p>0,05$). Из лабо-

Таблица 3. Статус питания у женщин с РА в зависимости от наличия СПФ**Table 3. Nutritional status in women with RA depending on the presence of sarcopenic phenotype**

Показатель	СПФ+ (n=39)	СПФ- (n=65)	p
ИМТ*, кг/м ²	23,1 [20,5; 25,0]	27,8 [25,1; 31,0]	<0,001
Нутритивный статус*, балл	23,0 [21,5; 24,5]	24,5 [23,0; 26,0]	0,002
Сниженный статус питания, абс. (%)	26 (68,4)	26 (40,0)	0,008
Потребление молочных продуктов ежедневно, абс. (%)	32 (82,1)	57 (87,7)	>0,05
Потребление 2 и более порций бобовых или яиц в неделю, абс. (%)	29 (74,4)	51 (78,5)	>0,05
Ежедневное потребление мяса, рыбы или птицы, абс. (%)	26 (66,7)	49 (75,4)	>0,05
Потребление овощей и фруктов ≥ 2 раз в день, абс. (%)	25 (64,1)	50 (76,9)	>0,05
Суточное потребление кальция с пищей*, мг	514,4 [405,7; 753,6]	638,2 [506,0; 889,3]	0,024
Окружность плеча*, см	26,0 [23,8; 28,5]	30,0 [27,4; 32,8]	<0,001
ОЖМ*, %	38,7 [34,0; 46,3]	39,2 [34,7; 43,3]	>0,05
ОЖМ>35%, абс. (%)	26 (66,7)	46 (70,8)	>0,05
Общий белок*, г/л	74,0 [70,8; 75,1]	72,5 [69,4; 75,8]	>0,05
Альбумин*, г/л	45,7 [40,7; 47,2]	43,8 [40,7; 47,0]	>0,05
25(ОН)D*, нг/мл	28,8 [17,0; 33,0]	25,9 [19,0; 33,9]	>0,05
Креатинин*, мкмоль/л	63,1 [56,2; 75,0]	68,0 [56,5; 74,0]	>0,05
Клиренс креатинина*, мл/мин	72,0 [58,0; 86,0]	92,0 [71,0; 104,0]	0,003
Сопутствующая патология ЖКТ, абс. (%):	16 (41,0)	29 (44,6)	>0,05
заболевания пищевода	9 (23,1)	4 (6,2)	0,016
язвенная болезнь	4 (10,3)	10 (15,4)	>0,05
ЖКБ	3 (7,7)	15 (23,1)	0,045

ракторных показателей только клиренс креатинина оказался значимо больше у женщин без СПФ.

При сравнении групп по наличию сопутствующих заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявлено, что заболевания пищевода чаще выявлялись у лиц с СПФ ($p=0,016$), а частота желчнокаменной болезни (ЖКБ) была значимо больше у женщин без СПФ (табл. 3).

Однофакторный анализ выявил значимые ассоциации СПФ с 9 показателями из 19 параметров анамнеза, ФА и нутритивного статуса (табл. 4).

В многофакторную регрессию включены факторы, не коррелировавшие между собой и имевшие лучшую значимость в однофакторном анализе. Факторами, связанными с СПФ, оказались частота занятий с ИФН <3 дней в неделю, ходьба менее 1 ч в день, сниженный статус питания, ИМТ <25 кг/м² и потребление кальция с пищей менее 500 мг/сут (см. табл. 4).

Обсуждение

Субъективные методы оценки параметров здоровья и жизнедеятельности человека с помощью различных опросников широко используются в научных работах. Однако результаты оценки ФА по опроснику IPAQ достаточно широко варьируют. Так, в нашем исследовании у 48,1% пациентов определен высокий уровень ФА и лишь у 7,7% – низкий. В то же время в работах S. Veider и R. Law и соавт. низкий уровень ФА выявлен у 39 и 24,5%, а высокий уровень – у 24 и 38,6% обследованных лиц соответственно [10, 11].

Интенсивность ФН в этом опроснике определяется по учащению дыхания, оцениваемому пациентами. О субъективности такой оценки ФН можно судить по работе российских авторов, в которой показано, что учащение

дыхания при нагрузках возникало более чем у 1/2 пациентов с РА, при этом не было корреляций между тяжестью одышки и объективными показателями функции внешнего дыхания и газового состава крови [12]. Кроме того, на переносимость нагрузок пациентами также может влиять их исходная физическая подготовленность.

Результаты исследований взаимосвязи между ФА и составом тела противоречивы. Так, S. Davarzani и соавт. у лиц без РЗ с более высоким уровнем ФА выявили большую общую мышечную массу и АММ [13]. А в исследовании, в которое включены женщины более старшего возраста без РЗ, не было различий по уровню ФА в зависимости от наличия СП [14].

В нашей выборке пациенты в зависимости от наличия СПФ сопоставимы по уровню ФА, однако нами выявлены различия по показателям, связанными с ИФН и ходьбой, которые затем оказались значимыми как в однофакторном, так и многофакторном регрессионном анализе.

Вторая задача нашего исследования связана с изучением статуса питания, который в отечественной литературе чаще обсуждается врачами других специальностей. По данным зарубежных авторов, недостаточность питания при хронической сердечной недостаточности и obstructивной болезни легких, сахарном диабете 2-го типа и РА встречается в 33–73%, в то время как у пожилых людей без серьезной терапевтической патологии – в 6–10% случаев [7–9, 15–18]. В обследованной нами группе больных РА сниженный статус питания выявлен у 1/2 пациенток, причем лица с СПФ имели значимо худшие показатели как по общему баллу опросника MNA, так и по риску мальнутриции.

Мы не нашли различий между группами по потреблению белковой пищи. Также не было различий по общей

Таблица 4. Взаимосвязь СПФ с параметрами ФА и статуса питания у пациентов с РА**Table 4. The relationship of the sarcopenic phenotype with the parameters of physical activity and nutritional status in patients with RA**

Показатели	Однофакторный		Многофакторный	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
ИФН<3 дней в неделю	3,30 (1,32–8,23)	0,011	5,12 (1,15–22,94)	0,032
ИФН<15 мин/день	2,68 (1,14–6,31)	0,025	–	
Пешие прогулки менее 4 раз в неделю	2,98 (1,02–9,36)	0,043	–	
Ходьба менее 1 ч в день	3,17 (1,33–7,51)	0,009	4,98 (1,14–21,74)	0,033
Нутритивный статус по MNA менее 24 баллов	3,05 (1,32–7,04)	0,009	4,13 (1,12–15,32)	0,034
Не ежедневное потребление молочных продуктов	1,52 (0,49–4,67)	0,457	–	
Потребление менее 2 порций бобовых/яиц в неделю	1,35 (0,52–3,51)	0,539	–	
Не ежедневное потребление мяса/рыбы/птицы	1,63 (0,66–4,0)	0,283	–	
Потребление Са<500 мг/сут	3,20 (1,30–7,89)	0,012	4,62 (1,06–20,08)	0,041
Заболевания ЖКТ	1,17 (0,50–2,73)	0,708	–	
Заболевания пищевода	2,97 (0,87–10,11)	0,081	–	
Язвенная болезнь	1,18 (0,23–6,0)	0,841	–	
ЖКБ	0,31 (0,08–1,22)	0,093	–	
ИМТ<25 кг/м ²	8,88 (3,52–22,39)	<0,001	8,11 (1,86–35,32)	0,006
Общий белок	1,02 (0,93–1,12)	0,652	–	
Альбумин	1,02 (0,93–1,13)	0,622	–	
Креатинин	0,98 (0,95–1,01)	0,191	–	
Клиренс креатинина менее 60 мл/мин	3,47 (1,16–10,77)	0,032	2,32 (0,32–16,56)	>0,05
Окружность плеча менее 25 см	7,20 (2,27–22,83)	0,001	–	

частоте сопутствующих заболеваний органов ЖКТ, однако патологические изменения пищевода значимо чаще встречались среди лиц с СПФ, в то же время частота ЖКБ была больше среди лиц без СПФ. Факторами, повышающими риск наличия СПФ у женщин с РА, оказались вероятная мальнутриция, ИМТ<25 кг/м² и низкое потребление кальция с продуктами питания. Пациентки с СПФ потребляли кальция значимо меньше (514 мг/сут), чем женщины без СПФ (638 мг/сут). Связь между низким потреблением кальция с пищей и наличием СП у больных РА показана в крупном исследовании, проведенном F. Petermann-Rocha и соавт. [19]. В другой работе выявлено, что частота СП среди пациентов с РА повышалась в зависимости от уменьшения суточного поступления кальция [20]. В то же время в исследованиях S. ter Borg и S. Verlaan и соавт. в когортах пожилых людей не найдено ассоциаций между потреблением кальция и СП [15, 16]. Возможно, что назначение кальций-содержащих препаратов лицам с РА и недостаточным потреблением кальция с пищей будет являться превентивной мерой для снижения риска СПФ. Однако данный вывод требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Заключение

Половина обследованных женщин с РА имели сниженный статус питания и ФА. Риск наличия СПФ повышался при редкой частоте занятий с ИФН, малом ежедневном времени ходьбы, сниженном статусе питания по MNA, низком или нормальном ИМТ и недостаточном потреблении кальция с пищей.

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 ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (регистрационный номер 1021051403074-2).

Funding source. The study was supported within the framework of the fundamental scientific topic of FBNU «Nasonova Research Institute of Rheumatology» (registration number 1021051403074-2).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Одобрение и

процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

АМИ – аппендикулярный мышечный индекс
АММ – аппендикулярная мышечная масса
ГК – глюкокортикоиды
ДИ – доверительный интервал
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
ИФН – интенсивная физическая нагрузка
ОЖМ – общая жировая масса
ОШ – отношение шансов
РА – ревматоидный артрит

РЗ – ревматическое заболевание
СП – саркопения
СПФ – саркопенический фенотип
УФН – умеренная физическая нагрузка
ФА – физическая активность
ФН – физическая нагрузка
DXA (Dual X-ray Absorptiometry) – двуэнергетическая рентгеновая абсорбциометрия
IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) – Международный опросник физической активности
MNA (Mini Nutritional Assessment) – Краткая шкала оценки питания

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-31.
- Kim GS, Im E, Rhee JH. Association of physical activity on body composition, cardiometabolic risk factors, and prevalence of cardiovascular disease in the Korean population (from the fifth Korea national health and nutrition examination survey, 2008–2011). *BMC Public Health.* 2017;17(1):275. DOI:10.1186/s12889-017-4126-x
- Zbrońska I, Mędra-Kuder E. The level of physical activity in elderly persons with overweight and obesity. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2018;69(4):369-73. DOI:10.32394/rpzh.2018.0042
- Kemp VL, Piber LS, Ribeiro AP. Can physical activity levels and relationships with energy expenditure change the clinical aspects of sarcopenia and perceptions of falls among elderly women? Observational cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2021;139(3):285-92. DOI:10.1590/1516-3180.2020.0602.R1.0402021
- dos Santos AT, Queiroz Assunção AA, Foschetti DA, et al. Assessment of nutritional and biochemical status in patients with rheumatoid arthritis undergoing pharmacological treatment. A pilot study. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(2):4282-90
- Markaki AG, Gkiouras K, Papakitsos C, et al. Disease Activity, Functional Ability and Nutritional Status in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Study in Greece. *Mediterr J Rheumatol.* 2020;31(4):406-11. DOI:10.31138/mjr.31.4.406
- Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, et al. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(4):475-86. DOI:10.1177/0148607114566854
- Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, et al. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:215-26. DOI:10.2147/COPD.S181322
- Montagut-Martínez P, Pérez-Cruzado D, García-Arenas JJ. Nutritional Status Measurement Instruments for Diabetes: A Systematic Psychometric Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5719. DOI:10.3390/ijerph17165719
- Beider S, Flohr S, Gehlert S, et al. Zusammenhang von körperlicher Aktivität mit Fatigue und Funktionskapazität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis [Association of physical activity with fatigue and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol.* 2021;80(2):113-21 (in German). DOI:10.1007/s00393-020-00830-2
- Law RJ, Markland DA, Jones JG, et al. Perceptions of issues relating to exercise and joint health in rheumatoid arthritis: a UK-based questionnaire study. *Musculoskeletal Care.* 2013;11(3):147-58. DOI:10.1002/msc.1037
- Шеянов М.В., Сулимов В.А. Происхождение одышки и ее роль в снижении переносимости физических нагрузок у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2010;48(6):45-50 [Sheyanov MV, Sulimov VA. The origin of dyspnea and its role in the reduction of exercise endurance in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(6):45-50 (in Russian)]. DOI:0.14412/1995-4484-2010-823
- Davarzani S, Babaei N, Ebaditabar M, et al. Associations of physical activity with cardiorespiratory fitness, muscle strength, and body composition. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;26(4):183-91. DOI:10.5114/pedm.2020.98718
- Mohseni R, Aliakbar S, Abdollahi A, et al. Relationship between major dietary patterns and sarcopenia among menopausal women. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(6):1241-8. DOI:10.1007/s40520-016-0721-4
- ter Borg S, de Groot LC, Mijnders DM, et al. Differences in Nutrient Intake and Biochemical Nutrient Status Between Sarcopenic and Nonsarcopenic Older Adults-Results From the Maastricht Sarcopenia Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(5):393-401. DOI:10.1016/j.jamda.2015.12.015
- Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr.* 2017;36(1):267-74. DOI:10.1016/j.clnu.2015.11.013
- Dhakil N, Lamsal M, Baral N, et al. Oxidative stress and nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(2):1-4. DOI:10.7860/JCDR/2015/9426.5511
- Tański W, Wójciga J, Jankowska-Polańska B. Association between Malnutrition and Quality of Life in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients.* 2021;13(4):1259. DOI:10.3390/nu13041259
- Petermann-Rocha F, Chen M, Gray SR, et al. Factors associated with sarcopenia: A cross-sectional analysis using UK Biobank. *Maturitas.* 2020;133:60-7. DOI:10.1016/j.maturitas.2020.01.004
- Seo MH, Kim MK, Park SE, et al. The association between daily calcium intake and sarcopenia in older, non-obese Korean adults: the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV) 2009. *Endocr J.* 2013;60(5):679-86. DOI:10.1507/endocrj.e12-0395

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Новый интегральный энтезиально-коморбидный индекс оценки активности псориатического артрита

Ю.А. Корсакова^{✉1}, Т.В. Коротаева¹, Е.Ю. Логинова¹, Е.Е. Губарь¹, Л.Д. Воробьева¹, С.И. Глухова¹, 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. Разработать интегральный индекс оценки активности псориатического артрита (ПсА).

Материалы и методы. Исследованы 117 больных ПсА: м/ж: 63/54, средний возраст – 44±11 лет, длительность псoriasis (Пс) – 213±153 мес, ПсА – 73,4±78,5 мес. Определяли число болезненных (из 68) и припухших (из 66) суставов (ЧБС, ЧПС), LEI, болезненность подошвенной фасции (ПФ), распространенность Пс, наличие Пс ногтей, индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), DAPSA, FACIT-F. Использовали параметрические и непараметрические методы статистики, корреляционный и ROC-анализы.

Результаты. Средние – DAPSA – 38±21, ЧБС – 14,2±10,6, ЧПС – 10,6±8,3, СОЭ – 30,5±29,5 мм/ч, СРБ – 23,3±29 мг/л, LEI – 1,2±1,5, FACIT-F – 32±11, ИМТ – 27,4±6,2 кг/м². Выявлена значимая положительная корреляция DAPSA с ИМТ, возрастом, СОЭ, длительностью ПсА и Пс, ЧБС, ЧПС, LEI, наличием энтезита ПФ, распространенностью Пс, наличием Пс ногтей и отрицательная корреляция с FACIT-F и мужским полом. На основании прогностической модели параметров создан Энтезиально-Коморбидный Индекс Активности ПсА (ЭКИАПсА): $3,81 \times LEI + 3,72 \times PF + 0,54 \times \text{Возраст} - 0,25 \times FACIT-F + 7,36 \times BSA + 7,94 \times \text{Длительность ПсА} + 5,5 \times \text{Пс ногтей} + 0,32 \times \text{ИМТ} - 3,52$, где LEI – Лидский энтезиальный индекс; ПФ – наличие болезненности ПФ; Возраст – возраст больного; FACIT-F – шкала усталости; $BSA < 3\% = 0, \geq 3\% = 1$; длительность ПсА ≤ 2 лет = 0, > 2 лет = 1; наличие Пс ногтей = 1, отсутствие = 0; ЭКИАПсА ≥ 28 баллов соответствует высокой активности ПсА по DAPSA ≥ 28 . ROC-анализ чувствительности и специфичности прогностической модели продемонстрировал высокую точность индекса: площадь под ROC-кривой – 0,768, 95% доверительный интервал 0,624–0,913.

Заключение. Новый индекс оценки активности ПсА соответствует существующим и учитывает клиническую гетерогенность и коморбидность заболевания.

Ключевые слова: активность псориатического артрита, новый энтезиально-коморбидный индекс активности псориатического артрита (ЭКИАПсА).

Для цитирования: Корсакова Ю.А., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Воробьева Л.Д., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Новый интегральный энтезиально-коморбидный индекс оценки активности псориатического артрита. Терапевтический архив. 2023;95(5):404–409.

DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202197

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

A new integral enthesial-comorbidity index of psoriatic arthritis activity

Yulia L. Korsakova^{✉1}, Tatiana V. Korotaeva¹, Elena Yu. Loginova¹, Elena E. Gubar¹, Lyubov D. Vorobyeva¹, Svetlana I. Glukhova¹, Eugeny L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

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

Abstract

Aim. To develop an integral index of psoriatic arthritis (PsA) activity.

Materials and methods. 117 patients with PsA (M/F – 63/54) were included. Patients' age 44±11 years, psoriasis (Ps) duration – 213±153 months, PsA duration – 73.4±78.5 months. Patients underwent standard clinical examination of PsA activity: tender (out of 68) and swollen (out of 66) joint counts (TJC, SJC), LEI, tenderness of the plantar fascia (PF), skin lesion severity (BSA), presence of nail Ps, body mass index (BMI), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), DAPSA, FACIT-F. Parametric and nonparametric statistic methods, correlation and ROC analysis were used.

Results. Mean DAPSA was 38±21, TJC – 14.2±10.6, SJC – 10.6±8.3, ESR – 30.5±29.5 mm/h, CRP – 23.3±29 mg/l, LEI – 1.2±1.5, FACIT-F – 32±11, BMI – 27.4±6.2 kg/m². The following significant positive correlations were revealed: between DAPSA and BMI, patients' age, ESR, PsA and Ps duration, TJC, SJC, LEI, presence of PF enthesitis, skin lesion severity, presence of nail Ps. A negative correlation between FACIT-F and male sex was found. Based on the predictive model of parameters, the Entesial-Comorbid Index of PsA (ECIPsA) was created: $3.81 \times LEI + 3.72 \times PF + 0.54 \times \text{Age} - 0.25 \times FACIT-F + 7.36 \times BSA + 7.94 \times \text{PsA duration} + 5.5 \times \text{Nail Ps} + 0.32 \times BMI - 3.52$, namely LEI – Leeds Enthesial Index; PF – pain in the PF; patient's age; FACIT-F – fatigue scale; $BSA < 3\% = 0, \geq 3\% = 1$; PsA duration ≤ 2 years = 0, > 2 years = 1; presence of nail Ps = 1, absence = 0; ECIPsA ≥ 28 corresponds with high PsA activity according to DAPSA ≥ 28 . ROC analysis of sensitivity and specificity of the prognostic model demonstrated high correctness of the index: the area under the ROC curve was 0.768, 95% confidence interval (0.624–0.913).

Conclusion. The new PsA activity index corresponds to the existing ones and takes into consideration the clinical heterogeneity and comorbidity of the disease.

Keywords: psoriatic arthritis activity, new enthesial-comorbidity index of psoriatic arthritis activity (ECIPsA)

For citation: Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, Gubar EE, Vorobyeva LD, Glukhova SI, Nasonov EL. A new integral enthesial-comorbidity index of psoriatic arthritis activity. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):404–409. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202197

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

Введение

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое наблюдается у 1/3 больных псориазом (Пс) [1].

Отличительной чертой ПсА является, с одной стороны, вариабельность клинических проявлений (периферический артрит, энтезит, дактилит, поражение структур аксиального скелета, Пс гладкой кожи и ногтей), с другой – наличие характерных для всех спондилоартритов внесуставных проявлений и сопутствующей патологии [2].

Для оценки активности при ПсА используют ряд индексов [3]. Одни учитывают активность периферического артрита и острофазовые показатели: DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) – индекс активности псориатического артрита, клинический – cDAPSA [4], DAS (Disease Activity Score), DAS28 – шкалы активности псориаза [5], другие – интегральные. К последним относят Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI)/mCPDAI [6], которые оценивают 5/4 клинических категорий ПсА (артрит, Пс, энтезит, спондилит, дактилит), Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS), включающий оценку суставов, дактилита, энтезита, острофазовые показатели, параметры качества жизни и общей оценки активности ПсА пациентом и врачом, и некоторые другие, например GRACE (GRAPPA Composite Exercise) – комплексная шкала Группы по изучению и оценке Пс и ПсА GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) [7, 8].

Несмотря на комплексную оценку клинических доменов ПсА и функционального состояния больных, указанные индексы не охватывают всех факторов, которые влияют на активность заболевания. К ним относят метаболический синдром, ожирение, фибромиалгию, усталость, возраст, распространенность и тяжесть Пс гладкой кожи и ногтей [9–11].

Отмечено, что ПсА с поздним началом (в возрасте старше 60 лет) характеризуется более высокой активностью артрита и распространенностью Пс, частым выявлением дактилитов, Пс ногтей, эрозий суставов, повышением индекса массы тела (ИМТ) и смертности [12]. С возрастом у больных ПсА отмечается тенденция к накоплению сопутствующих заболеваний.

Длительность заболевания и сроки начала лечения влияют на эффективность терапии: на ранней стадии ПсА

минимальная активность или ремиссия достигаются у большего числа больных, что показано в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» – Treat-to-Target [13, 14].

Общепринятой градации активности заболевания пока нет. Для оценки активности ПсА ориентируются на индексы DAS28, DAPSA, которые не оценивают все клинические проявления заболевания [15].

В последней редакции рекомендаций GRAPPA [16] целью терапии кроме минимальной активности заболевания (MA3) и ремиссии признано достижение максимально возможной низкой активности всех 6 клинических доменов ПсА, а оценку активности больных следует проводить с учетом клинических проявлений и экстраартикулярных заболеваний, учитывать влияние ПсА на боль, функцию, качество жизни и структурные повреждения. Такой комплексный подход требует поиска новых решений оценки активности заболевания, тем более что разработка композитных «multidomentional» индексов является одной из приоритетных задач у пациентов с ревматическими и мышечно-скелетными заболеваниями [17].

Цель исследования – разработать интегральный индекс оценки активности ПсА.

Материалы и методы

Обследованы 117 больных ПсА (63 мужчины и 54 женщины), соответствовавших критериям CASPAR, включенных в Общероссийский регистр больных ПсА, после подписания формы информированного согласия на участие в исследовании. Средний возраст составил 44±11 лет, длительность Пс – 213±153 мес, длительность ПсА – 73,4±78,5 мес. У 40 из 117 (34,2%) больных длительность периферического артрита была до 2 лет.

Учитывали данные визита включения в регистр. Пациентам проводилось стандартное ревматологическое обследование: определяли число болезненных суставов – ЧБС (из 68), число припухших суставов – ЧПС (из 66), оценку боли в суставах пациентом и активности заболевания по мнению пациента и врача с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), мм. Выполняли клиническую оценку состояния энтезисов с помощью индекса LEI (Leeds Enthesitis Index), а также место прикрепления подошвенной фасции (ПФ) к пяточной кости. Определяли наличие или отсутствие болезненности по градации «да» – 1 или «нет» – 0.

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

Воробьева Любовь Дмитриевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. псориатического артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-8626-8419

Глухова Светлана Ивановна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита 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

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

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

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

Lyubov D. Vorobyeva. ORCID: 0000-0001-8626-8419

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

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

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование**Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study**

Показатели	S±SD	Me (25; 75-й процентиля)
Возраст, лет	44±11	45 (37; 52)
Длительность ПсА, мес	73,4±78,5	53 (12; 114)
Длительность Пс, мес	213±153	192 (102; 309)
FACIT-F	32±11	32 (24; 40)
ИМТ, кг/м ²	27,4±6,2	26,2 (23,9; 31,2)
СРБ, мг/л	23,3±29	10 (4,1; 28)
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	30,5±29,5	20 (9; 43)
ЧПС (из 66)	10,6±8,3	8 (5; 15)
ЧБС (из 68)	14,2±10,6	13 (5; 20)
DAPSA	38±21	33,8 (19,7; 53,4)
LEI	1,2±1,5	1 (0; 2)

Распространенность и тяжесть Пс оценивали по BSA (Body Surface Area), %. Наличие псориатического поражения ногтей определялось на основании типичных признаков (точечные вдавления, лейконихия, онихолизис, онихогрифоз и др.). Измеряли скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч, и С-реактивный белок (СРБ), мг/л.

«Золотым стандартом» активности считали индекс DAPSA, который рассчитывали по формуле

$$DAPSA = ЧБС + ЧПС + ОБ + ОЗП + СРБ \text{ (мг/дл)},$$

где ОБ – оценка боли пациентом по ВАШ (0–10 см), ОЗП – оценка активности заболевания пациентом по ВАШ (0–10 см) [15].

DAPSA ≥ 28 соответствовал высокой активности, от 14 до 28 – средней, от 4 до 14 – низкой, ≤ 4 – ремиссии.

Усталость оценивали по Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) от 0 до 52 баллов, где 35–52 балла – отсутствие усталости, 21–34 – наличие усталости, 20 и менее – выраженная усталость [18].

ИМТ определяли по формуле:

$$ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Статистическая обработка материала

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., USA). Рассчитывали частоты качественных признаков, средние значения количественных показателей (M) и стандартное отклонение (SD), медиану (Me), 25 и 75-й процентиля. Построена прогностическая модель, полученная методом пошаговой множественной регрессии с определением чувствительности и специфичности с помощью ROC-анализа. Предварительный отбор показателей, включенных в многомерный анализ, проводился с использованием корреляционных анализов по Пирсону и Спирмену.

Результаты

В группе обследованных пациентов среднее значение индекса DAPSA составило 38±21, ЧБС – 14,2±10,6, ЧПС – 10,6±8,3, СОЭ – 30,5±29,5 мм/ч, СРБ – 23,3±29 мг/л, LEI – 1,2±1,5, ИМТ – 27,4±6,2 кг/м². Энтезиты (LEI) выявлены у 65 (55,6%) пациентов, болезненность в месте прикрепления

Таблица 2. Корреляционный анализ индекса активности DAPSA с данными обследования больных ПсА**Table 2. DAPSA activity index correlated with the examination data of patients with psoriatic arthritis**

Показатели	Коэффициент корреляции r	p
Индекс FACIT-F*	-0,361	0,001
ИМТ, кг/м ² *	0,272	0,003
Возраст, лет*	0,337	0,0001
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч*	0,3403	0,001
Длительность ПсА, мес*	0,29	0,002
Длительность Пс, мес*	0,329	0,001
ЧПС (из 66)*	0,918	0,001
ЧБС (из 68)*	0,95	0,001
Пол мужской**	-0,234	0,011
Длительность ПсА (≤2 года – 0, >2 лет – 1)**	0,252	0,006
LEI**	0,464	0,001
Болезненность ПФ (нет – 0, да – 1)**	0,297	0,001
BSA, %**	0,276	0,003
Пс ногтей (нет – 0, да – 1)**	0,198	0,033
Артрит в дебюте заболевания**	0,108	0,248

*Корреляционный анализ по Пирсону, **корреляционный анализ по Спирмену; корреляции значимы при p < 0,05.

ПФ – у 18 (15,4%). Среднее значение опросника FACIT-F составило 32±11 баллов. У 46 (39,3%) больных отмечался распространенный Пс гладкой кожи (BSA > 3%), Пс ногтей – у 39 (33,3%). Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в **табл. 1**.

Корреляционный анализ выявил значимую положительную корреляцию индекса активности ПсА DAPSA с ИМТ (r=0,272, p=0,001), возрастом (r=0,337, p=0,0001), СОЭ (r=0,34, p=0,001), длительностью ПсА (r=0,29, p=0,002) и Пс (r=0,329, p=0,001), ЧБС (r=0,95, p=0,001), ЧПС (r=0,918, p=0,001), индексом LEI (r=0,464, p=0,001), наличием энтезита ПФ (r=0,297, p=0,001), распространенностью Пс (r=0,276, p=0,003), наличием Пс ногтей (r=0,198, p=0,033) и отрицательную корреляцию с индексом усталости FACIT-F (r=-0,361, p=0,001) и мужским полом (r=-0,234, p=0,011); **табл. 2**.

На основании корреляционного анализа проведен предварительный отбор наиболее значимых показателей, которые впоследствии включены в многомерный анализ. В дальнейшем методом пошаговой множественной регрессии построена прогностическая модель параметров, которые составили новый Энтезиально-Коморбидный Индекс Активности ПсА (ЭКИАПсА).

$$ЭКИАПсА = 3,81 \times LEI + 13,72 \times ПФ + 0,54 \times$$

$$\times \text{Возраст} - 0,25 \times FACIT-F + 7,36 \times BSA + 7,94 \times$$

$$\times \text{Длительность ПсА} + 5,5 \times \text{Пс ногтей} + 0,32 \times \text{ИМТ} - 3,52,$$

где LEI – число энтезитов согласно индексу LEI (6 точек); ПФ – место прикрепления ПФ к пяточной кости, наличие болезненности – 1, отсутствие – 0; Возраст больного, полных лет; FACIT-F – усталость по шкале FACIT-F (баллы); BSA – площадь поражения кожи Пс: BSA < 3% = 0,

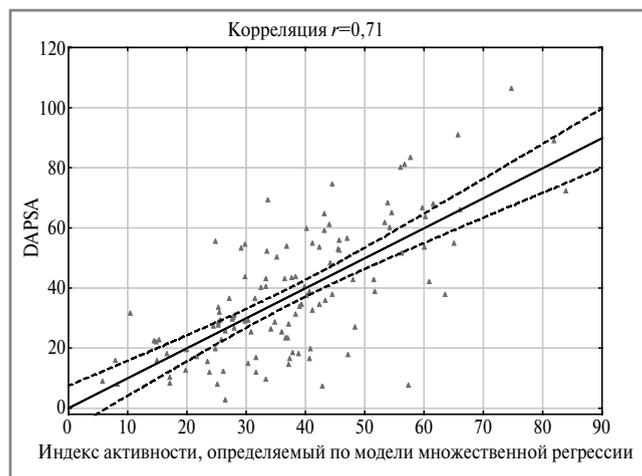


Рис. 1. Прогностическая модель индекса активности ЭКИАПсА.

Примечание. Для выбранного значения DAPSA, полученного по формуле и равного 28, чувствительность составила 69%, специфичность 77%.

Fig. 1. Predictive model of Entesial-comorbid activity index of psoriatic arthritis.

$BSA \geq 3\% = 1$; Длительность ПсА ≤ 2 лет = 0, > 2 лет = 1; Наличие Пс ногтей – 1, отсутствие – 0.

Значение ЭКИАПсА ≥ 28 баллов отражает высокую активность ПсА и соответствует величине $DAPSA \geq 28$.

Коэффициент множественной детерминации R^2 составил 0,5, $p < 0,001$. Для выбранного значения $DAPSA \geq 28$ чувствительность составила 69%, специфичность 77% (рис. 1).

ROC-анализ чувствительности и специфичности модели продемонстрировал высокую точность индекса: площадь под ROC-кривой составила 0,768, 95% доверительный интервал 0,624–0,913; рис. 2.

Обсуждение

ПсА является клинически гетерогенным заболеванием, что делает сложной точную оценку активности в клинической практике.

В результате нашего исследования впервые разработан новый метод определения высокой активности ПсА на основании, с одной стороны, оценки клинических проявлений ПсА (энтезит, Пс гладкой кожи и ногтей), с другой – коморбидности (ИМТ, усталость по FACIT-F), а также возраста пациентов и длительности ПсА. Комбинация перечисленных выше признаков, с нашей точки зрения, является наиболее оптимальной, так как каждый из них может влиять на активность заболевания.

Энтезит относят к одному из шести клинических доменов ПсА. Наиболее клинически значимыми энтезитами при ПсА считают ахиллобурсит и плантарный фасциит, которые в сочетании с функциональными нарушениями требуют ускоренного назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) различных механизмов действия [16, 19]. В нашем исследовании болезненность ПФ выявлена у 15% больных, а поражение энтезисов по LEI – у 55,6%. I. Sunag и соавт. показали, что у пациентов с наличием активных энтезитов отмечалась прямая корреляция с ЧБС, HAQ, BASDAI, DAS28, наличием фибромиалгии и снижением качества жизни, был более высокий уровень хронической боли, чаще выявлялись дактилиты и теносиновиты [20]. В исследовании L. Eder и соавт. у боль-

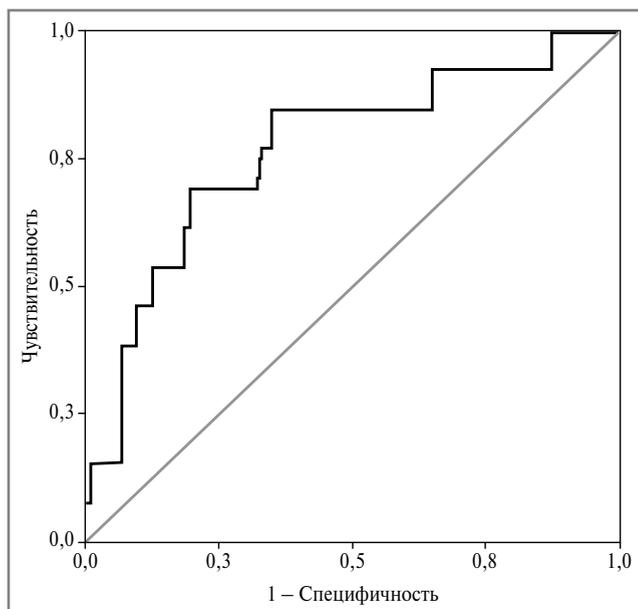


Рис. 2. ROC-анализ чувствительности и специфичности модели.

Примечание. Площадь под ROC-кривой – 0,768, 95% доверительный интервал 0,624–0,913.

Fig. 2. ROC-analysis of sensitivity and specificity of the model.

ных с ранним ПсА выявлена корреляция между наличием энтезитов и показателями активности заболевания и функциональными нарушениями. Авторы делают вывод о возможности использования этого клинического признака в качестве маркера тяжести ПсА на ранней стадии [21]. В нашем исследовании у 1/3 больных наблюдался ранний ПсА длительностью до 2 лет.

В последнее время изучается взаимосвязь тяжести Пс с активностью ПсА. В нашем исследовании обнаружена прямая корреляция между распространенностью Пс по BSA и активностью ПсА по DAPSA, что позволило включить данный признак в индекс активности ЭКИАПсА. Это подтверждается и данными других исследователей. Так, P. Mease и соавт. обнаружили, что у пациентов с более тяжелым Пс ($BSA > 3\%$) в 2 раза больше шансов иметь более высокую активность артрита по сравнению с пациентами с менее тяжелым Пс [22].

Одним из компонентов нашей формулы является наличие Пс ногтей, что оправдано с точки зрения как оценки этого проявления в качестве фактора неблагоприятного прогноза [19], так и наличия его взаимосвязи с активностью заболевания. Согласно данным Е.Е. Губарь и соавт., среди больных ПсА распространенность Пс ногтей выявлялась в 53% случаев и Пс ногтей ассоциировался с большей выраженностью периферического артрита, дактилита, энтезита, спондилита и поражения кожи; у этой категории больных чаще выявлялся эрозивный артрит. Больные Пс ногтей реже достигали МАЗ, характеризовались худшим ответом на терапию и нарушением трудоспособности [23]. Сходные результаты получены P. Mease и соавт., которые обнаружили, что у пациентов с ПсА в сочетании с Пс ногтей выше активность заболевания, хуже качество жизни и производительность труда [24]. Пс ногтей ассоциируется с выявлением эрозий суставов у больных ПсА, а при тяжелом поражении требует быстрого

назначения ГИБП [16, 19]. Также Пс ногтей относят к предикторам хорошего ответа на терапию ингибитором интерлейкина-17А секукинумабом у больных с аксиальным вариантом ПСА [25].

Для ПСА характерно наличие ряда коморбидных заболеваний/состояний, которые способны оказывать влияние на его активность, включая в первую очередь сердечно-сосудистые заболевания [26], а также сахарный диабет, тревожность, усталость, курение, употребление алкоголя, ожирение или избыточный вес, депрессию и остеопороз [27]. В нашем исследовании выявлена положительная корреляция ИМТ с активностью ПСА. В известных нам методах оценки активности ПСА этот фактор не учитывается, хотя многие исследования демонстрируют как высокую распространенность метаболических нарушений при ПСА, так и влияние ожирения (ИМТ > 30 кг/м²) на активность ПСА и снижение вероятности достижения МАЗ на фоне терапии ГИБП, в частности ингибитором фактора некроза опухоли α [28]. По данным общероссийского регистра больных ПСА, у большинства (65,3%) ИМТ превышал норму, а наличие ожирения ассоциировалось как с высокой частотой кардиометаболических нарушений, так и с более высокой активностью ПСА и меньшей эффективностью лечения [29].

Пациенты более старшего возраста отличаются более тяжелым течением ПСА, наличием полиморбидности, что оказывает влияние на результаты лечения этой категории больных [27]. Ранее нами показано, что наличие двух и более сопутствующих заболеваний в 1,6 раза снижает шанс достижения ремиссии/низкой активности по DAPSA по сравнению с пациентами, не имеющими коморбидных состояний [30]. Также отмечено, что при длительности ПСА более 3 лет чаще встречаются лица старше 45 лет и с большей активностью заболевания [31].

Усталость, утомляемость, депрессию относят к предикторам развития ПСА у больных Пс, что, возможно, связано с дисбалансом провоспалительных цитокинов, возникающих в преклиническую фазу ПСА. По данным L. Gossec и соавт., усталость выявлялась в 78% случаев. У пациентов с большим уровнем усталости по FACIT-F отмечались более высокая активность ПСА, выраженность боли, большие ЧБС и ЧПС, выше тяжесть и распространенность Пс в сочетании с нарушением качества жизни и трудоспособности пациентов [32].

Заключение

Представленные данные подтверждают рациональность и обоснованность включения возраста пациентов, коморбидности и усталости в качестве параметров оценки активности ПСА в состав нашего комбинированного индекса.

Таким образом, создание новых методов оценки активности ПСА способствует более глубокому изучению этого заболевания с разнообразными проявлениями, позволяет более точно оценивать активность воспалительного процесса, что должно улучшить медицинскую помощь и в дальнейшем – улучшить прогноз течения заболевания.

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 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клиничко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных», №1021051503111-9, утвержденной ученым советом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Funding source. The study was conducted within the framework of the scientific topic of Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, "Improvement of diagnostics and pharmacotherapy of spondylitis on the basis of comparative results of study of factors of progression of disease and quality of life of patients", number 1021051503111-9. The research had no sponsorship. The researchers are fully responsible for providing the final version of the manuscript to the press.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
ИМТ – индекса массы тела
МАЗ – минимальная активность заболевания
Пс – псориаз
ПСА – псориатический артрит
ЭКИАПСА – Энтезиально-Коморбидный Индекс Активности Псориатического Артрит
ПФ – подошвенная фасция
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ЧБС – число болезненных суставов

ЧПС – число припухших суставов
BSA – Body Surface Area
CPDAI – Composite Psoriatic Disease Activity Index
DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) – индекс активности псориатического артрита
FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) – Группа по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита
LEI – Leeds Enthesitis Index
DAS (Disease Activity Score) – шкала активности псориаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):59. DOI:10.1038/s41572-021-00293-y
- Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: asystematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2021;41(2):275-84. DOI:10.1007/s00296-020-04775-2
- Coates LC, Merola JF, Mease PhJ, et al. Performance of composite measures used in a trial of etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination in psoriatic arthritis. *Rheumatol*. 2021;60:1137-47. DOI:10.1093/rheumatology/keaa271
- Farkas F, Ikumi N, Elmamoun M, et al. Comparison of Composite Measure Remission Targets in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48(8):1272-8. DOI:10.3899/jrheum.200556
- Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, et al. Comparison of disease activity measures in early psoriatic arthritis in usual care. *Rheumatol (Oxford)*. 2019;58(12):2251-9. DOI:10.1093/rheumatology/kez215
- Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:272-7. DOI:10.1136/ard.2010.129379
- Helliwell P, FitzGerald O, Fransen J, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):986-91.
- Helliwell PJ, Coates LC, FitzGerald O, et al. Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):242. DOI:10.1186/s13075-018-1739-0
- Kumthekar A, Ogdie A. Obesity and Psoriatic Arthritis: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020;7:447-56. DOI:10.1007/s40744-020-00215-6
- Ulus Y, Akyol Y, Bilgicil A, Kuru O. The impact of the presence of fibromyalgia on fatigue in patients with psoriatic arthritis: comparison with controls. *Advances Rheumatol*. 2020;60:1. DOI:10.1186/s42358-019-0104-6
- Li Sh-Sh, Du N, He Shi-H, et al. Exploring the Association Between History of Psoriasis (PSO) and Disease Activity in Patients with Psoriatic Arthritis (PsA). *Rheumatol Ther*. 2022;9(4):1079-90. DOI:10.1007/s40744-022-00455-8
- Fragoulis GE, Nikiphorou E, McInnes IB, Siebert S. Does Age Matter in Psoriatic Arthritis? A Narrative Review. *J Rheumatol*. 2022;49(10):1085-91. DOI:10.3899/jrheum.210349
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of Tight Control of Inflammation in Early Psoriatic Arthritis (TICOPA): A UK Multicentre, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489-98. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00347-5
- Корогтаева Т.В., Логинова Е.Ю., Гетия Т.С., Насонов Е.Л. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориазическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):22-9 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Getiya TS, Nasonov E.L. Results of one-year treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis: data of an open-label REMARCA study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(5):22-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890522-29
- Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):811. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-207507
- Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465-79. DOI:10.1038/s41584-022-00798-0
- Landewe RM, van der Heijde D. Use of multidimensional composite scores in rheumatology: parsimony versus subtlety. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:280-5. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-216999
- Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman D. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):936-9. DOI:10.1136/ard.2006.065763
- 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
- Sunar I, Ataman S, Nas K, et al. Enthesitis and its relationship with disease activity, functional status, and quality of life in psoriatic arthritis: a multi-center study. *Rheumatol Int*. 2020;40(2):283-94. DOI:10.1007/s00296-019-04480-9
- Eder L, Farrer C, Jerome D. Is Enthesitis a Marker of Disease Severity in Early Psoriatic Arthritis? *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/is-enthesitis-a-marker-of-disease-severity-in-early-psoriatic-arthritis/> Accessed: 05.09.2022.
- Mease PJ, Etzel CJ, Huster WJ, et al. Understanding the association between skin involvement and joint activity in patients with psoriatic arthritis: experience from the Corrona Registry. *RMD Open*. 2019;5:e000867. DOI:10.1136/rmdopen-2018-000867
- Губарь Е.Е., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., и др. Поражение ногтей при псориазическом артрите. Данные общероссийского регистра. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):563-70 [Gubar EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Nail disease in psoriatic arthritis. Data from the Russian Psoriatic Arthritis Registry. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):563-70 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-563-570
- Mease PJ, Liu M, Rebello S, et al. Association of Nail Psoriasis With Disease Activity Measures and Impact in Psoriatic Arthritis: Data From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2021;48(4):520-6. DOI:10.3899/jrheum.19092
- Reich K, Sullivan J, Arenberger P, et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):954-66. DOI:10.1111/bjd.17351
- Gulati AM, Semb AG, Rollefstad S, et al. On the HUNT for cardiovascular risk factors and disease in patients with psoriatic arthritis: population-based data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):819-24. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-206824
- Haroon M, FitzGerald O. Psoriatic arthritis: complexities, comorbidities and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(4):405-16. DOI:10.1586/1744666X.2016.1139453
- di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: a prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):141-7. DOI:10.1002/acr.21711
- Корсакова Ю.Л., Корогтаева Т.В., Логинова Е.Ю., и др. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориазическим 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
- Korsakova Y, Gubar E, Loginova E, et al. The impact of number of comorbidities on achievement remission or low disease activity by DAPSA in psoriatic arthritis. Data from the Russian observational cohort. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):871. DOI:10.1136/annrheumdis-2022-eular.3308
- Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Корогтаева Т.В., и др. Бремя прогрессирования псориазического артрита. Данные общероссийского регистра. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):622-7 [Korsakova YuL, Loginova EYu, Korotaeva TV, et al. The burden of progression of psoriatic arthritis. All-Russian register data. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):622-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.05.201506
- Gossec L, Walsh JA, Michaud K, et al. Impact of Fatigue on Health-Related Quality of Life and Work Productivity in Psoriatic Arthritis: Findings From a Real-World Survey. *J Rheumatol*. 2022. DOI:10.3899/jrheum.211288

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Сравнительная оценка чувствительности и специфичности трех вариантов классификационных критериев системной красной волчанки на когорте российских пациентов

Т.М. Решетняк✉, Т.А. Лисицына, Ф.А. Чельдиева, А.А. Шумилова, С.И. Глухова, М.Н. Старовойтова, Н.В. Середавкина, О.В. Десинова, Ж.Г. Верижникова, Е.Л. Насонов

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

Аннотация

Обоснование. Клиническая и серологическая гетерогенность системной красной волчанки (СКВ) представляет проблемы для диагностики. **Цель.** Провести сравнительную оценку чувствительности и специфичности различных классификационных критериев СКВ на когорте пациентов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

Материалы и методы. В исследование включены 252 пациента. У 152 (60%) больных диагностирована достоверная СКВ (средний возраст – 36 [29,5–46] лет, длительность заболевания – 9 [3,4–19] лет). У 26 (11%) – первичный антифосфолипидный синдром (средний возраст – 36,5 [31–42] года, длительность заболевания – 4,6 [1–10,4] года), и системная склеродермия диагностирована у 74 (29%) больных (средний возраст – 51,5 [42; 59] года, длительность заболевания – 9 [5–16] лет). Качество классификационной функции критериев оценивалось ROC-анализом.

Результаты. У 131 из 152 (86%) пациентов с СКВ диагноз являлся достоверным согласно критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 1997 г. (ACR-1997), у 145 (95%) – критериям The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 г. (SLICC-2012) и у 144 (94,7%) – критериям Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR/ACR 2019). Позитивность по антинуклеарному фактору оказалась наименее статистически значимой из всех признаков в отношении диагноза СКВ. При ROC-анализе пациентов с СКВ и первичным антифосфолипидным синдромом чувствительность составила для ACR-1997 – 86%, для SLICC-2012 – 95%, для EULAR/ACR 2019 – 95%, специфичность – 100, 62 и 62% соответственно.

Заключение. Более чувствительными для диагностики СКВ в российской популяции являются классификационные критерии SLICC-2012 и EULAR/ACR 2019, а более специфичными – критерии ACR-1997. Все три варианта классификационных критериев СКВ обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для использования их в реальной клинической практике.

Ключевые слова: системная красная волчанка, чувствительность и специфичность критериев заболевания, диагностика, антинуклеарный фактор

Для цитирования: Решетняк Т.М., Лисицына Т.А., Чельдиева Ф.А., Шумилова А.А., Глухова С.И., Старовойтова М.Н., Середавкина Н.В., Десинова О.В., Верижникова Ж.Г., Насонов Е.Л. Сравнительная оценка чувствительности и специфичности трех вариантов классификационных критериев системной красной волчанки на когорте российских пациентов. Терапевтический архив. 2023;95(5):410–417.

DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202201

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Решетняк Татьяна Магомедалиевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. Тел.: +7(495)109-29-10; 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

Лисицына Татьяна Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ORCID: 0000-0001-9437-406X

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

Чельдиева Фариза Алановна – науч. сотр. ORCID: 0000-0001-5217-4932

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

Шумилова Анастасия Александровна – врач-ревматолог. ORCID: 0000-0003-1318-1894

Anastasiia A. Shumilova. ORCID: 0000-0003-1318-1894

Глухова Светлана Ивановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ORCID: 0000-0002-4285-0869

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

Старовойтова Майя Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ORCID: 0000-0002-1004-9647

Mayya N. Starovoytova. ORCID: 0000-0002-1004-9647

Середавкина Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ORCID: 0000-0001-5781-2964

Nataliya V. Seredavkina. ORCID: 0000-0001-5781-2964

Десинова Оксана Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. ORCID: 0000-0002-0283-9681

Oxana V. Desinova. ORCID: 0000-0002-0283-9681

Верижникова Жанна Григорьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. ORCID: 0000-0002-4829-5210

Zhanna G. Verizhnikova. ORCID: 0000-0002-4829-5210

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: nasonov@iramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

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

Comparative assessment of sensitivity and specificity of three variants of classification criteria for systemic lupus erythematosus in a cohort of Russian patients

Tatiana M. Reshetnyak[✉], Tatiana A. Lisitsyna, Fariza A. Cheldieva, Anastasiia A. Shumilova, Svetlana I. Glukhova, Mayya N. Starovoytova, Nataliya V. Seredavkina, Oxana V. Desinova, Zhanna G. Verizhnikova, Evgeny L. Nasonov

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Background. The clinical and serologic heterogeneity of systemic lupus erythematosus (SLE) presents challenges for diagnosis, particularly in the earliest stages of the disease when there are insufficient signs to make a reliable diagnosis.

Aim. To make a comparative assessment of sensitivity and specificity of various classification criteria of SLE on a cohort of patients of Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Materials and methods. A total of 252 patients were included in the study; 152 (60%) of 252 patients had reliable SLE (mean age 36 [29.5–46] years, duration of disease 9 [3.4–19] years). Of 252 patients, 26 (11%) had PAPS (mean age 36.5 [31–42] years, duration of disease 4.6 [1–10.4] years). Systemic sclerosis was diagnosed in 74/252 (29%) patients, (mean age 51.5 [42–59] years, duration of disease 9 [5–16] years). The quality of the classification function of the criteria was assessed by ROC analysis.

Results. SLE was diagnosed in 131 (86%) of 152 patients using the American College of Rheumatology – ACR-1997 criteria, in 145 (95%) using the The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 criteria, and in 144 (94.7%) using the European League Against Rheumatism (EULAR)/ACR 2019 criteria. ANF positivity was the least statistically significant of all signs in relation to the diagnosis of SLE. The area under the curve (AUC) for ANF \geq 1/160 titers was AUC 0.654 for the ACR-97 criteria, AUC 0.616 for the SLICC-12 SLE criteria, and AUC 0.609 for the 2019 EULAR/ACR criteria. ROC analysis of the relationship between the number of criteria/points and a reliable diagnosis of SLE revealed a high diagnostic accuracy – the AUC for all SLE criteria was greater than 0.940. In the ROC analysis of patients with SLE and PAPS, indicating the number of diagnostic criteria, sensitivity was 86% for ACR-1997, 95% for SLICC-2012, 95% for EULAR/ACR 2019, and specificity was 100, 62 and 62%, respectively.

Conclusion. The classification criteria SLICC-2012 and EULAR/ACR 2019 are more sensitive for the diagnosis of SLE in the Russian population, and the criteria ACR-1997 are more specific. All three variants of the SLE classification criteria have sufficient sensitivity and specificity for their use in real clinical practice.

Keywords: systemic lupus erythematosus, sensitivity and specificity of disease criteria, diagnostics, antinuclear factor

For citation: Reshetnyak TM, Lisitsyna TA, Cheldieva FA, Shumilova AA, Glukhova SI, Starovoytova MN, Seredavkina NV, Desinova OV, Verizhnikova ZhG, Nasonov EL. Comparative assessment of sensitivity and specificity of three variants of classification criteria for systemic lupus erythematosus in a cohort of Russian patients. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):410–417. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202201

Системная красная волчанка (СКВ) – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся разнообразием клинических проявлений и широким спектром аутоантител [1]. За последние 40 лет разработано пять различных классификационных критериев, ни один из которых не могут считаться диагностическими, так как их чувствительность и специфичность не достигают 100%. Наиболее широко используемые классификационные критерии СКВ разработаны Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology – ACR). Первая версия критериев опубликована в 1971 г. [2], пересмотрена и дополнена в 1982 и 1997 г. [3, 4]. Предварительные классификационные критерии 1971 г., включающие 14 пунктов, эффективны для исключения здоровых пациентов из исследуемой популяции. Последующая валидированная редакция классификационных критериев 1982 г. существенно изменена, детализировано понятие артрита, а в качестве иммунологических маркеров СКВ к часто труднодоступному LE-клеточному тесту добавлены более современные антиядерные (антиядерные) антитела (АНА), антитела к двуспиральной ДНК (anti-ds-ДНК) и к ядерному Smith (Sm) антигену. Эти изменения привели к увеличению специфичности критериев до 99% [5], но чувствительность их снизилась до 72% [6]. Ревизия критериев 1997 г. стала несущественной, антитела к фосфолипидам (аФЛ) добавлены в иммунологические показатели. Этот вариант не валидирован, но долгие годы с успехом использовался в клинической практике и клинических исследованиях. Следующая версия классификационных критериев появилась только в 2012 г. и разработана международной группой The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) [7]. Последние критерии появились как результат

совместной работы Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism – EULAR) и ACR в 2019 г. [8]. В **табл. 1** приведена сравнительная таблица классификационных критериев СКВ 1971, 1982, 1997, 2012 и 2019 г. [2–4, 7–11].

Цель исследования – сравнительная оценка чувствительности и специфичности классификационных критериев СКВ на российской когорте пациентов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

Материалы и методы

В исследование ретроспективно включены 252 больных, наблюдавшихся в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» с 11.2019 по 11.2020; у 152/252 (60%) больных диагностирована достоверная СКВ согласно критериям ACR 1997 г. [4] (средний возраст – 36 [29,5–46] лет, длительность заболевания – 9 [3,4–19] лет), 85 из них имели антифосфолипидный синдром (АФС). У 26 (11%) из 252 больных в соответствии с классификационными критериями 2006 г. [9] диагностирован первичный АФС (ПАФС), (средний возраст – 36,5 [31–42] года, длительность заболевания – 4,6 [1–10,4] года). Системная склеродермия (ССД) диагностирована согласно классификационным критериям для данного заболевания 2013 г. [10] у 74 (29%) больных (средний возраст – 51,5 [42–59] года, длительность заболевания – 9 [5–16] лет). Подтверждение ревматологического диагноза при включении пациентов в исследование проводилось независимо двумя ревматологами ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

Всем больным проводилось стандартное обследование, включавшее рентгенографию легких, электрокардиограмму

Таблица 1. Классификационные критерии СКВ [1]
Table 1. Classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) [1]

Признаки	1971 г., ACR	1982 г., ACR	1997 г., ACR	2012 г., SLICC	2019 г., EULAR+ACR
Поражения кожно-слизистой системы	6 пунктов: • Эритема лица («бабочка») • ДКВ • Феномен Рейно • Алопеция • Фотосенсибилизация • Язвы слизистых рта и/или носа	4 пункта: • Эритема на скулах • ДКВ • Фотосенсибилизация • Язвы полости рта	4 пункта: • Эритема на скулах • ДКВ • Фотосенсибилизация • Язвы полости рта	4 пункта: • ОКВ • ПККВ • ХККВ • Язвы полости рта	5 пунктов: • Нерубцовая алопеция • Язвы в полости рта • Подострая кожная волчанка • Дискоидная волчанка • Острая кожная волчанка
Костно-мышечная система	1 пункт Артрит 1 периферического сустава без деформации, характеризующийся болью, болезненностью или припухлостью	1 пункт Неэрозивный артрит ≥2 периферических суставов, болезненные или припухшие	1 пункт Неэрозивный артрит ≥2 периферических суставов, болезненные или припухшие	2 пункта: • Синовит с участием 2 или более суставов, характеризующийся отеком или выпотом • Болезненность 2 или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 мин	1 пункт Синовит 2 и более суставов, характеризующийся припухлостью или выпотом, или болезненность в 2 или более суставах при утренней скованности более 30 мин
Полисерозит	1 пункт Серозит (любое из следующих заболеваний): плеврит, шум трения плевры в анамнезе, признаки утолщения плевры или экссудата, перикардит, ЭКГ	1 пункт Плеврит или перикардит	1 пункт Плеврит или экссудат, перикардит, изменения на ЭКГ	1 пункт Серозит (любое из следующих заболеваний): плеврит, типичный плеврит >1 сут, или в анамнезе, шум трения, признаки плеврального выпота, перикардит, типичная боль в перикарде >1 сут, ЭКГ-признаки экссудативного перикардита	2 пункта • Плевральный или перикардиальный выпот • Острый перикардит – перикардиальная боль в груди (обычно острая, усиливающаяся при вдохе, уменьшающаяся при наклоне вперед), адгезивный перикардит с изменениями на ЭКГ депрессией с подъемом сегмента ST или PR, новый выпот или ухудшение перикардиального выпота при визуализации (например, УЗИ, рентген, КТ, МРТ)
Поражение почек	2 пункта • Протеинурия 3,5 г/сут • Изменения осадка	1 пункт Любой из следующих: протеинурия >0,5 г/сут, изменение осадка	1 пункт Любой из следующих: протеинурия >0,5 г/сут, изменение осадка	1 пункт Нарушение функции почек (любое из следующих): соотношение белка мочи/креатинина или концентрация белка мочи 0,5 г белка/24 ч, эритроцитарные цилиндры	3 пункта • Протеинурия >0,5 г/сут • Волчаночный нефрит II или V класса • Волчаночный нефрит III или IV класса

Таблица 1. Классификационные критерии СКВ [1] (Продолжение)

Table 1. Classification criteria for systemic lupus erythematosus [1] (Continuation)

Признаки	1971 г., ACR	1982 г., ACR	1997 г., ACR	2012 г., SLICC	2019 г., EULAR+ACR
Гематологические нарушения	1 пункт Любой из следующих: Лейкопения (лейкоциты <4000/ mm^3), тромбоцитопения (<100 тыс./ mm^3) в двух определениях	1 пункт Любой из следующих: Лейкопения (лейкоциты <4000/ mm^3), тромбоцитопения (<100 тыс./ mm^3) в двух определениях	1 пункт Любой из следующих: Гемолитическая анемия (гемоглобин <100 г/л или гематокрит <30%), лимфоцитопения (<1000/ mm^3) хотя бы один раз	3 пункта • Гемолитическая анемия • Лейкопения или лимфоцитопения (<4000/ mm^3 , <1000/ mm^3 соответственно)	3 пункта • Лейкопения – снижение лейкоцитов менее <4 $\times 10^9$ /л • Тромбоцитопения – снижение тромбоцитов менее 100 $\times 10^9$ /л • Аутоиммунная гемолитическая анемия – признаки гемолиза: ретикулоцитоз, снижение гаптоглобина, повышение уровней непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы, положительная проба Кумбса
Иммунологические нарушения	2 пункта • LE-клетки • Хроническая ЛПРВ	2 пункта 1) LE-клетки или Анти-ds-ДНК, или Smp-антиген, или аФЛ 2) Положительные ANA (методом иммунофлуоресценции или эквивалентного анализа)	6 пунктов • ANA+ • Анти-ds-ДНК (кроме ELISA) в 2 случаях • Smp-антиген • аФЛ (включая ВА, ЛПРВ, аКЛ, анти- β_2 ГКП 1) • Низкий комплемент (С3, С4 или СН50) • Прямой тест Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	4 пункта • Антифосфолипидные антитела: аКЛ IgA, IgG или IgM со средним или высоким титром (>40 А фосфолипиды, единицы GPL или MPL или >99-й процентиль) или положительные анти- β_2 ГПН антитела (IgA, IgG или IgM) или положительный волчаночный антикоагулянт • Снижение С3 или С4 компонента комплемента • Снижение С3 и С4 • Антитела к ds-ДНК или к Smp-антигену	
Конституциональные	-	-	-	1 пункт Лихорадка – повышение температуры тела более 38,3 $^{\circ}\text{C}$	1 пункт Лихорадка – повышение температуры тела более 38,3 $^{\circ}\text{C}$
Нейропсихиатрические проявления	2 пункта • Судороги • Психоз (в отсутствие приема ЛС или метаболических нарушений)	2 пункта • Судороги • Психоз (в отсутствие приема ЛС или метаболических нарушений)	2 пункта • Судороги • Психоз (в отсутствие приема ЛС или метаболических нарушений)	3 пункта • Судороги • Психоз • Моно/полиневрит (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит) • Миелит • Патология черного-мозговых нервов/периферическая нейропатия (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет)	3 пункта • Делирий – изменение сознания или уровня возбуждения, понижение способности к концентрации, развитие симптомов в течение часов до <2 дней, колебания симптомов в течение дня, или острые/подострые изменения в сознании (например, дефицит памяти или дезориентация), или изменение поведения, настроения или аффекта (например, беспокоейство, изменение цикла сна/бодрствования) • Психоз – бред и/или галлюцинации • Судороги – генерализованные судорожные припадки или фокальная эпилепсия

Таблица 1. Классификационные критерии СКВ [1] (Окончание)
Table 1. Classification criteria for systemic lupus erythematosus [1] (End)

Признаки	1971 г., ACR	1982 г., ACR	1997 г., ACR	2012 г., SLICC	2019 г., EULAR+ACR
Диагноз достоверен	При наличии 4 и более признаков	При наличии 4 и более признаков	При наличии 4 и более признаков	Наличие 4 и более признаков (один из которых должен быть клиническим, а другой – иммунологическим), например, волчаночный нефрит может быть одним при наличии хотя бы одного из иммунологических нарушений	Критерий включения: АНФ при титре $\geq 1:80$ на HEp-2 или другому эквивалентному положительному тесту (когда-либо). Аддитивные критерии: • критерий не засчитывается при наличии более вероятного объяснения, чем СКВ * появление критерия по крайней мере 1 раз за период заболевания является достаточным * для диагноза СКВ требуется как минимум один клинический критерий и не менее 10 баллов • критерии не должны возникать одновременно • в пределах каждого проявления только самый высокий взвешенный критерий засчитывается в общий балл. Общий балл по клинику 0–39 Общий балл по иммунологии 0–12 Минимальный балл – 0 Максимальный балл – 51

Примечание. ДКВ – дискондная красная волчанка, ОККВ – острая красная волчанка, ПККВ – подострая красная волчанка, УЗИ – ультразвуковое исследование, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЛС – лекарственные средства, ЛПРВ – ложнопозитивная реакция Вассермана, ХККВ – хроническая кожная красная волчанка, анти- β_2 -ГКП 1 – антитела к β_2 гликопротеину 1, ЭКГ – электрокардиография.

му, эхокардиографическое исследование, общеклинические методы исследования крови и мочи.

Иммунологические анализы включали определение антител к двуспиральной ДНК (анти-ds-ДНК), антител к Sm-антигену (Smith-антигену) (aSm), антител к кардиолипину (aКЛ) иммуноглобулинов G и M (IgG/IgM), антител к β_2 гликопротеину 1 иммуноглобулинов G и M (IgG/IgM анти- β_2 ГП1). Анализы проводились методом иммуноферментного анализа. Анти-ds-ДНК и aSm измерялись в МЕ/мл.

Исследование волчаночного антикоагулянта проводилось у пациентов, не получавших антикоагулянты.

Определение антинуклеарного фактора (АНФ) проводилось с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата клеток линии HEp-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека).

Уровни комплемента C3 и C4 определяли методом иммунонефелометрии в граммах на литр (г/л). За сниженный уровень C3 компонента комплемента принимались значения менее 0,900 г/л, C4 – значения менее 0,100 г/л.

Статистический анализ

Частота клинических проявлений оценивалась с помощью отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для анализа влияния независимых факторов на исследуемую переменную использовался метод построения диаграммы форест-плот. Качество классификационной функции оценивалось ROC-анализом (Receiver Operating Characteristics curve – ROC – кривая рабочих характеристик приемника) чувствительности и специфичности.

Результаты

Частота классификационных критериальных признаков ACR 1997 г. (ACR-1997), SLICC 2012 г. (SLICC-2012) и EULAR/ACR 2019 оценивалась как в группе пациентов с СКВ, так и в группе пациентов без СКВ (рис. 1–3). Поскольку пациенты без СКВ – с ССД и ПАФС имеют сходные с ней перекрывающиеся клинические симптомы, определялись признаки, которые значительно чаще представлены в группе СКВ. Все клинические проявления с достоверно более высокой частотой выявлялись у пациентов с СКВ.

По критериям 1997 г. достоверная СКВ диагностировалась у 131 (86%) из 152 больных, 34 (22%) пациента имели 4 критерия для достоверного диагноза, 97 (64%) – более 4 критериев и у 21 (14%) оказалось менее 4 критериальных признаков. Все клинические проявления и гематологические проявления согласно классификационным критериям 1997 г. выявлялись чаще в группе СКВ (см. рис. 1). Из иммунологических нарушений аФЛ преобладали в группе ПАФС. Частота АНФ-позитивности независимо от титра (1/160 или 1/320) во всех группах сопоставима.

Как видно из рис. 1, нижний предел 95% ДИ меньше 1 характерен только для АНФ-позитивности, что показывало отсутствие его статистической значимости.

Согласно критериям СКВ SLICC-2012 удовлетворяли достоверному диагнозу 145 (95%) из 152 пациентов.

Только позитивность по АНФ из всех критериев SLICC-2012 г. статистически не значима (см. рис. 2).

Сто сорок четыре (94,7%) из 152 пациентов с СКВ имели 10 и более баллов, необходимых для достоверного диагноза по критериям EULAR/ACR 2019 г. Общий балл по критериям 2019 г. варьировал от 10 до 52 (среднее значение: 37,4; все ≥ 10). Четверо пациентов в группе ССД набирали 10 баллов для достоверной СКВ и 7 пациентов в группе – ПАФС.

В классификационных критериях СКВ EULAR/ACR 2019 г. обязательным начальным классификационным

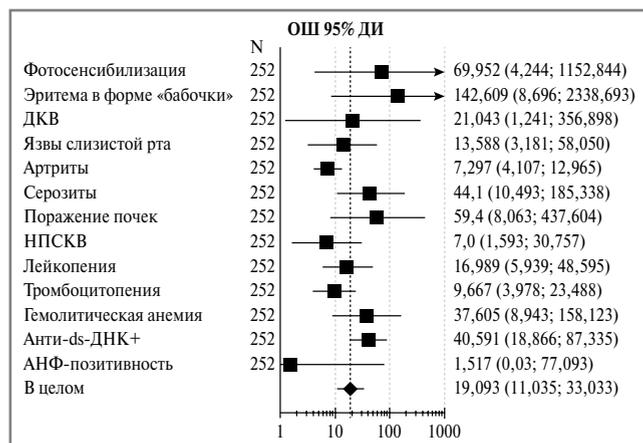


Рис. 1. ОШ и ДИ частоты классификационных критериев СКВ 1997 г. в группах пациентов с СКВ (n=152) и без СКВ (n=100).

Примечание. Здесь и далее на рис. 2: НПСКВ – нейropsychические проявления СКВ.

Fig. 1. Odds ratio (OR) and confidence interval (CI) of the frequency of the 1997 SLE classification criteria in groups of patients with SLE (n=152) and without SLE (n=100).

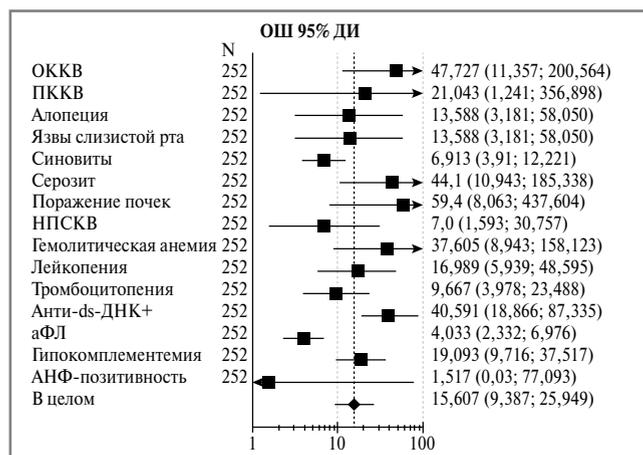


Рис. 2. ОШ и ДИ частоты классификационных критериев СКВ SLICC-2012 г. в группах пациентов с СКВ (n=152) и без СКВ (n=100).

Fig. 2. OR and CI of the frequency of the SLICC 2012 SLE classification criteria in groups of patients with SLE (n=152) and without SLE (n=100).

критерием, позволяющим проводить дальнейшую диагностику заболевания, является АНФ в титре 1/80 и выше (см. рис. 3). Согласно референсным значениям лаборатории ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» минимальным позитивным титром АНФ считался 1/160. АНФ-позитивность в титре 1/160 выявлялась у 8 (5%) из 152 пациентов с СКВ, у 29 (19%) – в титре 1/320, у 38 (25%) – 1/640, у 57 (37,5%) – 1/1280, а у остальных 20 (13%) – в более высоких титрах. В группе пациентов с ССД у 9 (22%) из 74 больных АНФ отмечен в титре 1/160, такое же число больных (n=9) имели АНФ 1/320, у 15 (20,3%) – 1/1280, а оставшиеся 30 (44,6%) оказались АНФ-негативными. АНФ-позитивность выявлялась у всех пациентов с ПАФС. Титры АНФ 1/640 регистрировались у 6 (23%) из 26 пациентов с ПАФС, 1/1280 – у 13 (50%) и 1/2560 – у 7 (27%).

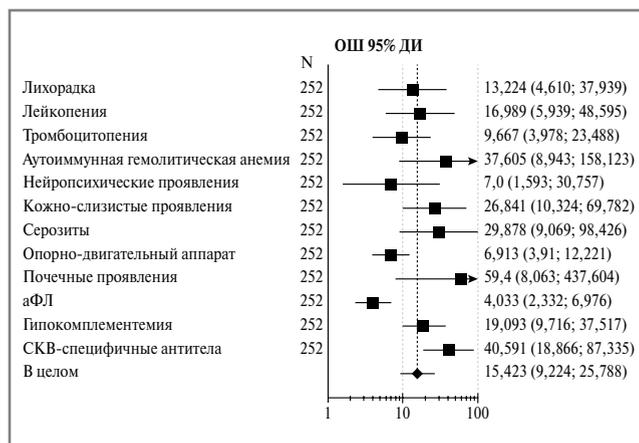


Рис. 3. ОШ и ДИ частоты классификационных критериев СКВ EULAR/ACR 2019 г. в группах пациентов с СКВ (n=152) и без СКВ (n=100).

Примечание. СКВ-специфичные антитела – анти-ds-ДНК.

Fig. 3. OR and CI of the frequency of the EULAR/ACR 2019 classification criteria for SLE (n=152) and non-SLE patient groups (n=100).

Таблица 2. Чувствительность и специфичность трех классификационных критериев СКВ при титрах АНФ $\geq 1/160$ у больных СКВ

Table 2. Sensitivity and specificity of the three SLE classification criteria for ANF titres $\geq 1/160$ in SLE patients

Классификационные критерии СКВ	AUC (95% ДИ)	Число критериев	Чувствительность	Специфичность
ACR-1997	0,654 (0,550–0,758)	≥ 4	89,7	36
SLICC-2012	0,616 (0,505–0,728)	≥ 4	93,1	43
EULAR/ACR 2019	0,609 (0,492–0,727)	10*	97,4	48

Примечание. Минимальное значение АНФ $\geq 1/160$, число критериев – в регрессионный анализ включались пациенты с 4 и более критериями; *число баллов ≥ 10 .

ROC-анализ чувствительности и специфичности трех классификационных критериев в зависимости от минимальных значений АНФ (≥ 160) и числа критериальных признаков у включенных в исследование больных СКВ (n=152) и без СКВ (n=100) представлен в табл. 2.

На следующем этапе ROC-анализа исключены пациенты с ССД.

При ROC-анализе пациентов с СКВ и ПАФС в зависимости от титра АНФ $\geq 1/160$ с указанием числа критериев диагноза чувствительность составила для ACR-1997 – 86%, для SLICC-2012 – 95%, для EULAR/ACR 2019 – 95%, специфичность – 100, 62 и 62% соответственно (рис. 4, а–с).

Обсуждение

Более 20 лет исследователи пытаются усовершенствовать критерии диагноза СКВ, дополняя клиническую со-

створяющую и предлагая новые иммунологические биомаркеры для увеличения чувствительности, не влияя на специфичность критериев.

Валидация критериев SLICC-2012 в 2012 г. на выборке из 690 пациентов показала, что эти критерии имеют большую чувствительность (соответственно 97% против 83%; $p < 0,0001$) и меньшую специфичность (соответственно 84% против 96%; $p < 0,0001$) по сравнению с предыдущими критериями ACR-1997 [7]. В работе 2022 г. В. Тап и соавт. [12] также отмечена большая чувствительность критериев SLICC-2012 (98,5%) и EULAR/ACR 2019 (94,9%) и их меньшая специфичность (90,2 и 87,8% соответственно) по сравнению с ACR-1997 (чувствительность – 90,6%, специфичность – 95,9%). В нашем исследовании чувствительность оказалась более высокой для критериев EULAR/ACR 2019 (97,4%) и SLICC-2012 (93,1%) в отличие от ACR-1997 (89,7%), а специфичность всех вариантов критериев являлась низкой: 36, 43 и 48% соответственно. Низкая специфичность согласуется с исследованиями других авторов [13–17].

Валидация трех классификационных критериев у японских пациентов выявила наивысшую чувствительность критериев SLICC-2012 [17]. Чувствительность критериев 1997, 2012 и 2019 г. составила 97, 99 и 92% соответственно. Все пациенты, которые классифицированы как не страдающие СКВ в соответствии с критериями 2019 г., имели титр АНА < 1:80.

Чувствительность всех трех критериев СКВ оценена на группе пациентов с СКВ, СКВ с синдромом Шегрена и с болезнью Шегрена [18]. Критерии EULAR/ACR 2019 отметили наилучшее соотношение специфичности и чувствительности по сравнению с другими критериями.

В клинической практике иногда бывает трудно дифференцировать СКВ и ПАФС. Кроме того, СКВ и ПАФС могут иметь общие симптомы или трансформироваться из одного в другое заболевание. Это послужило основанием для оценки чувствительности и специфичности трех вариантов критериев на выборке пациентов с СКВ и ПАФС. При исключении пациентов с ССД из ROC-анализа у пациентов с СКВ и ПАФС при позитивности АНФ $\geq 1/160$ чувствительность составила для критериев ACR-1997 86%, для SLICC-2012 – 95%, для EULAR/ACR-2019 – 95%, и увеличилась специфичность – 100, 62 и 62% соответственно.

Заключение

Наибольшая чувствительность трех классификационных критериев СКВ по уровню АНФ $\geq 1/160$ отмечалась для критериев EULAR/ACR 2019 и SLICC-2012, специфичность являлась низкой для всех трех критериев. При анализе пациентов с СКВ и ПАФС чувствительность наиболее высокой (95%) оказалась для EULAR/ACR 2019 и SLICC-2012, специфичность составила 100% для ACR-1997.

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

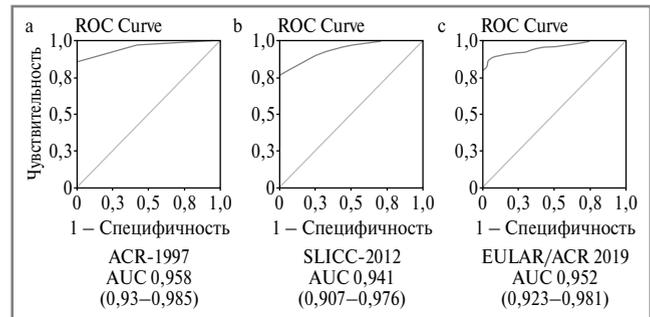


Рис. 4. ROC-анализ зависимости между количеством признаков/баллов и достоверным диагнозом СКВ в трех классификационных критериях: а – 1997 г.; б – 2012 г.; с – 2019 г.

Примечание. В ROC-анализ включены 152 пациента с СКВ и 26 пациентов с ПАФС (в качестве группы сравнения). Минимальное значение АНФ $\geq 1/160$, число критериев – в регрессионный анализ включались пациенты с 4 и более критериями для ACR-1997; в EULAR/ACR 2019 число баллов ≥ 10 .

Fig. 4. ROC-analysis of the relationship between the number of features/score and a significant diagnosis of SLE in the three classification criteria: a – 1997; b – 2012; c – 2019.

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. Исследование подготовлено в рамках фундаментальной научной темы №1021051402790.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work. This study was prepared as a part of the fundamental scientific theme №1021051402790.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

аКЛ – антитела к кардиолипину
 АНА – антиядерные (антиядерные) антитела
 Анти-ds-ДНК – антитела к дуплексной ДНК
 АНФ – антинуклеарный фактор
 аФЛ – антитела к фосфолипидам
 АФС – антифосфолипидный синдром
 ДИ – доверительный интервал
 ОШ – отношение шансов
 ПАФС – первичный антифосфолипидный синдром
 СКВ – системная красная волчанка
 ССД – системная склеродермия
 АCR (American College of Rheumatology) – Американская коллегия ревматологов

ACR-1997 – критерии Американской коллегии ревматологов 1997 г.
 AUC (areas under curve) – площадь под кривой
 EULAR (European League Against Rheumatism) – Европейская лига по борьбе с ревматизмом
 Ig – иммуноглобулин
 IgG/IgM анти-β2 ГП1 – антитела к β2 гликопротеину 1 иммуноглобулинов G и M
 ROC (Receiver Operating Characteristics curve) – кривая рабочих характеристик приемника
 SLICC – The Systemic Lupus International Collaborating Clinics
 SLICC-2012 – критерии The Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012 г.
 Sm – антитела к ядерному антигену

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48-49:10-3. DOI:10.1016/j.jaut.2014.01.004
2. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis.* 1971;21:643-8.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7. DOI:10.1002/art.1780251101
4. 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
5. Passas CM, Wong RL, Peterson M, et al. A comparison of the specificity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1985;28:620-3. DOI:10.1002/art.1780280604
6. Gilboe IM, Husby G. Application of the 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus on a cohort of 346 Norwegian patients with connective tissue disease. *Scand J Rheumatol.* 1999;28:81-7. DOI:10.1080/030097499442531
7. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86. DOI:10.1002/art.34473
8. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3S):S14-7. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.09.009
9. 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
10. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204424
11. Magallares B, Lobo-Prat D, Castellví I, et al. *J Clin Med.* 2021;10(11):2377. DOI:10.3390/jcm10112377
12. Tan BCH, Tang I, Bonin J, et al. The performance of different classification criteria for systemic lupus erythematosus in a real-world rheumatology department. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(11):4509-13. DOI:10.1093/rheumatology/keac120
13. Bakula M, Cikes N, Anic B. Validation of the new classification criteria for systemic lupus erythematosus on a patient cohort from a national referral center: a retrospective study. *Croat Med J.* 2019;60(4):333-44. DOI:10.3325/CroatMedJ_60_0325
14. Inês L, Silva C, Galindo M, et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(8):1180-5. DOI:10.1002/acr.22539
15. Fonseca AR, Gaspar-Elsas MI, Land MG, et al. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(2):241-7. DOI:10.1093/rheumatology/keu278
16. Lythgoe H, Morgan T, Heaf E, et al. Evaluation of the ACR and SLICC classification criteria in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. *Lupus.* 2017;26(12):1285-90. DOI:10.1177/0961203317700484
17. Suda M, Kishimoto M, Ohde S, et al. Validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria of systemic lupus erythematosus in 100 Japanese patients: a real-world setting analysis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(6):1823-7. DOI:10.1007/s10067-019-04848-z
18. Assan F, Seror R, Mariette X, et al. New 2019 SLE EULAR/ACR classification criteria are valuable for distinguishing patients with SLE from patients with pSS. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):e122. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-2162

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2023



OMNIDOCTOR.RU

Структура постковидного астенического синдрома. Перспективы коррекции

М.М. Танашян¹, П.И. Кузнецова^{✉1}, А.А. Раскуражев¹, К.Я. Заславская²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить особенности постковидного астенического синдрома и оценить эффективность лекарственного средства на основе янтарнокислого комплекса с триметилгидразином в его коррекции.

Материалы и методы. В проспективное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности последовательной терапии препаратами БРЕЙНМАКС® включены 160 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию давностью 12–16 нед (но не более 12 мес). Исследование проводилось на территории 6 медицинских центров в разных регионах Российской Федерации. Проводили тестирование по шкалам: ВАШ для оценки головной боли, шкалы астении MFI-20, теста PSQI, шкалы оценки усталости FAS-10, шкалы оценки головокружения ДНД, шкалы оценки когнитивных нарушений MoCA, шкалы уровня тревоги Бека, вычисление вегетативного индекса Кердо.

Результаты. Показано значимое улучшение качества сна по опроснику PSQI в группе исследования: на 2,5 балла [-4; -1] ($p < 0,001$); отмечено более выраженное статистически значимое снижение баллов по шкале MFI-20 на 19,5 балла [-27; -11] ($p < 0,001$); значимое снижение баллов по шкале оценки усталости FAS-10 на 9 [-13,5; -4] баллов ($p < 0,001$); по шкале оценки головокружения ДНД снижение на 6 [-12; 0] баллов в группе препарата БРЕЙНМАКС® ($p = 0,001$); помимо этого, применение препарата сопровождалось уменьшением балла по шкале тревоги и депрессии Бека на 5 [-11; -2] баллов ($p < 0,001$). По данным множественной линейной регрессии продемонстрировано статистически значимое увеличение балла по шкале MoCA на 0,56 ($p = 0,02$).

Заключение. В проведенном исследовании убедительно показана эффективность терапии препаратом БРЕЙНМАКС® в отношении широкого спектра симптомов у пациентов с постковидным синдромом.

Ключевые слова: астенический синдром, коронавирусная инфекция, постковидный синдром, БРЕЙНМАКС®, когнитивные нарушения, тревожное расстройство

Для цитирования: Танашян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А., Заславская К.Я. Структура постковидного астенического синдрома. Перспективы коррекции. Терапевтический архив. 2023;95(5):418–424. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202224

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

The structure of post/long COVID fatigue syndrome. Prospects for correction

Marine M. Tanashyan¹, Polina I. Kuznetsova^{✉1}, Anton A. Raskurazhev¹, Kira Ia. Zaslavskaya²

¹Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia

Abstract

Aim. To study the features of post-COVID asthenic syndrome and evaluate the effectiveness of the drug containing the succinic acid complex with trimethylhydrazinium in its treatment.

Materials and methods. A prospective, multicenter, comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of sequential therapy with BRAINMAX® included 160 patients with a history of coronavirus infection within 12 to 16 weeks (not more than 12 months). The study was conducted at 6 healthcare centers in different regions of the Russian Federation. Testing was performed on the following scores: VAS for headache score, MFI-20 asthenia score, PSQI test, FAS-10 fatigue score, DHI dizziness score, MoCA cognitive impairment score, Beck anxiety score, vegetative index of Kerdo.

Results. PSQI questionnaire showed significant improvement in sleep quality in the study group: by -2.5 points [-4; -1] ($p < 0.001$); there was a more pronounced significant decrease in the MFI-20 score of -19.5 points [-27; -11] ($p < 0.001$); a significant decrease in the FAS-10 fatigue score by -9 [-13.5; -4] points ($p < 0.001$); DHI dizziness score showed a decrease by -6 [-12; 0] points in the BRAINMAX® group ($p = 0.001$); the score of Beck anxiety and depression scale decreased by -5 [-11; -2] points ($p < 0.001$). Multiple linear regression data showed a significant increase of 0.56 ($p = 0.02$) in the MoCA score.

Conclusion. Our study convincingly showed the effectiveness of therapy with BRAINMAX® in a wide range of symptoms in patients with the post-COVID syndrome.

Keywords: asthenic syndrome, coronavirus infection, post-COVID syndrome, BRAINMAX®, cognitive impairment, anxiety disorder

For citation: Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Raskurazhev AA, Zaslavskaya KIa. The structure of post/long COVID fatigue syndrome. Prospects for correction. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):418–424. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202224

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кузнецова Полина Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-невролог 1-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. Тел.: +7(926)142-46-48; e-mail: angioneurology0@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4626-6520

✉ Polina I. Kuznetsova. E-mail: angioneurology0@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4626-6520

Танашян Маринэ Мовсесовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. 1-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0002-5883-8119

Marine M. Tanashyan. ORCID: 0000-0002-5883-8119

Раскуражев Антон Алексеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-невролог 1-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0003-0522-767X

Anton A. Raskurazhev. ORCID: 0000-0003-0522-767X

Заславская Кира Яковлевна – ассистент каф. биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID: 0000-0002-7348-9412

Kira Ia. Zaslavskaya. ORCID: 0000-0002-7348-9412

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, на январь 2023 г. по всему миру насчитывается более 660 млн подтвержденных случаев коронавирусной инфекции и более 6,5 млн смертей [1]. Часть пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, полностью выздоравливают, однако большая часть продолжают ощущать различные симптомы, объединенные общим термином «постковидный синдром» (в англ. варианте *post/long COVID*). Наиболее распространенными симптомами являются астения, головная боль, суставная и мышечные боли, снижение когнитивных функций, в частности снижение интеллектуальной активности, ухудшение памяти, anosmia, появление немотивированной тревоги, а также головокружение [2–4].

Ядром клинической картины астенического синдрома являются слабость, отсутствие сил и мотивации. Клиническая сложность оценки этого синдрома – слабая объективность, которая, однако, до некоторой степени решается с помощью применения валидированных шкал/опросников. Помимо астенических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции развиваются различные диссомнические расстройства. По данным литературы, до 70 млн человек в США и около 45 млн человек в Европе страдают хроническим расстройством сна, которое влияет на различные аспекты соматического и психологического здоровья, что обуславливает актуальность поиска соответствующего эффективного решения данной проблемы [5].

Говоря о многокомпонентности постковидного синдрома, нельзя обойти вниманием также симптомы головокружения, которые часто являются причиной снижения качества жизни. Одним из валидированных инструментов для оценки головокружения является опросник *Dizziness Handicap Inventory* (DHI), который создан в 1990 г. и состоит из 25 пунктов в диапазоне от 0 до 100 баллов с вопросами, отражающими функциональную, эмоциональную составляющие, а также физические аспекты головокружения и неустойчивости [6]. В настоящем исследовании данный опросник использован в качестве инструмента оценки динамики симптомов головокружения у пациентов с астенией.

Коронавирусная инфекция помимо своего прямого вирусного действия и/или опосредованного иммунным ответом внесла свой вклад в ухудшение психического здоровья популяции. Однако не только собственно инфекционный процесс, но и социальные ограничения, локдаун, закрытия школ, офисов, развлекательных площадок перевод служащих на удаленный режим работы, ограничение социальных контактов и, наконец, в целом экономический спад внесли свою существенную лепту в развитие депрессивных и тревожных расстройств, ассоциированных с пандемией COVID-19.

В систематическом обзоре и метаанализе 81 исследования распространенности постковидных когнитивных нарушений и астении показано, что в 32% случаев пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, имели симптомы астении и в 22% случаев страдали когнитивными нарушениями, ассоциированными с перенесенной коронавирусной инфекцией [7]. В этом контексте представляется весьма актуальным поиск препаратов, влияющих на разные аспекты постковидного синдрома.

Цель исследования – изучить особенности постковидного астенического синдрома и оценить эффективность лекарственного средства на основе янтарнокислого комплекса с триметилгидразинием в его коррекции.

Материалы и методы

Проспективное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности последовательной терапии препаратами БРЕЙНМАКС® (раствор и капсулы) проведено в сроки с апреля по октябрь 2022 г. на базе 6 исследовательских центров на территории России. В исследование включены 160 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, с подтвержденной перенесенной коронавирусной инфекцией в период от 3 до 12 мес на момент включения. Критерии включения, невключения и исключения оценивались на Визите 0 [8]. Динамика изменения баллов по исследуемым шкалам оценивалась перед внутривенным введением препарата на Визите 0–1, затем на Визите 3 – после окончания внутривенного введения и перед началом терапии *per os*, затем на Визите 5 – после окончания приема пероральной формы препарата (41-й день терапии).

Публикация является продолжением работы по исследованию безопасности и эффективности препарата БРЕЙНМАКС®; данный субанализ посвящен, в первую очередь, более детальному исследованию постковидной астении и вторичных критериев эффективности. С целью оценки различных аспектов постковидного синдрома пациентам выполнялось тестирование по шкалам: оценка астении (MFI-20), визуальная аналоговая шкала оценки головной боли (ВАШ), Питтсбургский тест индекса качества сна (PSQI), оценки усталости (Fatigue Assessment Scale – FAS-10), DHI, Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA), шкалы уровня тревоги Бека (Beck Anxiety Inventory – BAI), вегетативный индекс Кердо (рассчитывается по формуле: $KI = (1 - d/p) \times 100$, где *d* – диастолическое давление, *p* – частота пульса).

Этическая экспертиза

По результатам экспертизы представленных документов получено одобрение Совета по этике Минздрава России (выписка из протокола заседания №298 от 18.01.2022) и разрешение на проведение данного исследования (№170 от 15.03.2022).

Все участники исследования подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием соответствующего программного обеспечения (TIBCO® Statistica™ v.13 и R v.4.0.3) и следующих подключаемых модулей для RStudio: «tidyverse», «reshape2», «paletteer», «gdata». Для сравнения количественных данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использованы стандартные непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни, T-критерий Вилкоксона, критерий Фридмана.

С целью оценки эффективности препарата по сравнению с плацебо по каждому из критериев эффективности применялся метод многофакторной линейной регрессии с включением в качестве независимых предикторов: группирующей переменной (группа исследуемого препарата = «1», плацебо = «0») и исходного значения по соответствующей шкале (в качестве ковариаты). Таким образом, уравнение регрессии имело вид: $Y_1 = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 Y_0$, где *Y* – вектор значений по шкале (исходный – Y_0 [предиктор], к визиту 5 – Y_1 [он же – зависимая переменная]), *X* – группирующая переменная [предиктор], а β_1 – коэффициент эффективности. Границы 95% доверительного интервала

рассчитывались по формуле: $\beta_1 \pm 1,96 \cdot SE$, где SE – стандартная ошибка.

Визуализация абсолютной динамики по шкалам проведена с помощью waterfall plot-графиков (рис. 1), где каждый столбец представляет собой одно наблюдение, а значение по оси абсцисс соответствует разнице значений по соответствующей шкале между визитами 5 и 1 (т.е. отрицательные значения соответствуют уменьшению балла по шкале и в большинстве свидетельствуют о клинической эффективности).

Статистически значимыми считались значения уровня $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании преобладали женщины: в группе исследуемого препарата пациентов женского пола – 59 (73,75%) человек, а группе плацебо – 61 (76,25%) человек. Возраст пациентов в обеих группах находился в диапазоне от 18 до 65 лет. Медианы данного показателя для групп БРЕЙНМАКС® и плацебо составили 44,50 [37,75; 52,00] и 44,50 [35,50; 54,00] года соответственно; различия между группами по возрасту пациентов статистически незначимы ($p = 0,677$). Таким образом, исследуемые группы (препарат и плацебо) сопоставимы по половозрастным характеристикам.

Критерии эффективности

В проведенном исследовании в режиме последовательной терапии отмечено более выраженное статистически значимое снижение динамики баллов по шкале MFI-20 на -19,5 [-27; -11] балла ($p < 0,001$), что являлось первичным критерием эффективности (более подробно – в [8]).

При оценке цефалгического синдрома с использованием ВАШ выявлена положительная динамика в основной группе (принимавшей БРЕЙНМАКС®): снижение баллов на 43% в отличие от динамики показателей в группе плацебо, в которой снижение отмечалось лишь на 24% (см. рис. 1, е). После курса последовательной терапии исследуемого препарата отмечался выраженный положительный эффект в виде снижения частоты головной боли.

Значимым компонентом астенического синдрома являются нарушения сна различного характера. Оценка динамики изменений по PSQI продемонстрировала снижение индекса в группе исследования: на -2,5 [-4; -1] балла (т.е. на 40% от исходного уровня) в сравнении с группой плацебо (0 [-3; 0]; $p < 0,001$); см. рис. 1, d.

Наряду со шкалой астенического синдрома MFI-20 в клинической практике широко используется шкала FAS-10, средний балл которой составил 28,8 и 30,4 (в группах исследуемого препарата и плацебо соответственно), свидетельствуя о значимой степени усталости. При оценке снижения баллов на фоне терапии показано достоверно более выраженное уменьшение усталости (снижение балла по FAS-10 на -9 [-13,5; -4] в группе, принимавшей препарат, по сравнению с -4 [-7; 0] в группе плацебо; $p < 0,001$); см. рис. 1, b.

Оценка степени выраженности головокружения при постковидном синдроме продемонстрировала значимое ее снижение на фоне последовательной терапии (см. рис. 1, a). Медианы абсолютной динамики баллов по опроснику DHI на Визите 5 в сравнении с Визитом 1 составили -6 [-12; 0] баллов в группе препарата БРЕЙНМАКС® и -2 [-6; 0] балла в группе плацебо ($p = 0,001$). Медианы абсолютной динамики баллов по опроснику DHI на Визите 3 в сравнении с Визитом 1 составили -4 [-8; 0] балла в группе препарата БРЕЙНМАКС® и 0 [-2; 0] баллов в группе пла-

цебо ($p = 0,002$). Внутригрупповые сравнения показали статистически значимое снижение данного показателя в ходе исследования в группе препарата БРЕЙНМАКС®, при этом апостериорные сравнения показали наличие статистически значимых различий между всеми визитами.

Эффективность последовательной терапии препаратом БРЕЙНМАКС® в снижении тревожного симптомокомплекса также явилась одним из критериев исследования. Медианы абсолютной динамики баллов по шкале ВАИ на Визите 5 в сравнении с Визитом 1 составили -5 [-11; -2] баллов в группе препарата БРЕЙНМАКС® и -1 [-6; 0] балл в группе плацебо ($p < 0,001$). Медианы абсолютной динамики баллов по шкале ВАИ на Визите 3 в сравнении с Визитом 1 составили -4 [-7; -1] балла в группе препарата БРЕЙНМАКС® и -1 [-4; 0] балл в группе плацебо ($p < 0,001$). Медианы абсолютной динамики баллов по шкале ВАИ на Визите 5 в сравнении с Визитом 3 составили -2 [-3,5; 0] балла в группе препарата БРЕЙНМАКС® и -1 [-3; 0] балл в группе плацебо ($p = 0,105$). Внутригрупповые сравнения показали статистически значимое снижение данного показателя в ходе исследования в группе препарата БРЕЙНМАКС®, при этом апостериорные сравнения показали наличие статистически значимых различий между всеми визитами. Таким образом, на фоне последовательной терапии в основной группе продемонстрировано уменьшение тревожности на 67% по сравнению с 20% в группе плацебо.

Последовательная динамика по основным исследованным шкалам представлена на рис. 2.

При оценке динамики изменения когнитивных функций (по шкале MoCA) статистически значимых различий по сравнению с группой плацебо не выявлено. Тем не менее более углубленный анализ с построением модели многофакторной линейной регрессии (табл. 1; подробное описание – см. раздел «Материалы и методы») продемонстрировал статистически значимое увеличение балла по шкале MoCA на 0,56 балла ($p = 0,02$), ассоциированный с применением исследуемого препарата.

Для каждого из вторичных критериев (см. табл. 1) определены средние значения эффективности препарата БРЕЙНМАКС® по сравнению с плацебо. Так, применение БРЕЙНМАКС® ассоциировано с уменьшением баллов по шкале PSQI на 1,79 к Визиту 5, по шкале FAS-10 – на 4,84, по шкале DHI – на 3,84, по шкале ВАИ – на 2,57. Маргинально значимой явилась динамика по ВАШ (-0,5 балла к Визиту 5; $p = 0,05$).

С целью наглядности результаты множественной линейной регрессии представлены в виде forest plot на рис. 3.

Обсуждение

Постковидный астенический синдром имеет весомые последствия не только для человека, но и для всей системы здравоохранения и экономики в целом, поскольку напрямую влияет на работоспособность, мотивацию и социальную активность пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Как показано ранее, пациенты с постковидным астеническим синдромом имели больший (т.е. более выраженные симптомы астении) балл по шкалам FAS-10 и MFI-20 (распространенные инструменты для оценки усталости и астенического синдрома соответственно) по сравнению с пациентами, не переносившими новую коронавирусную инфекцию [9].

Известно, что в рамках постковидного синдрома головная боль является одним из наиболее частых симптомов, сохраняющихся или впервые развивающихся после COVID-19. Продолжительная головная боль при COVID-19

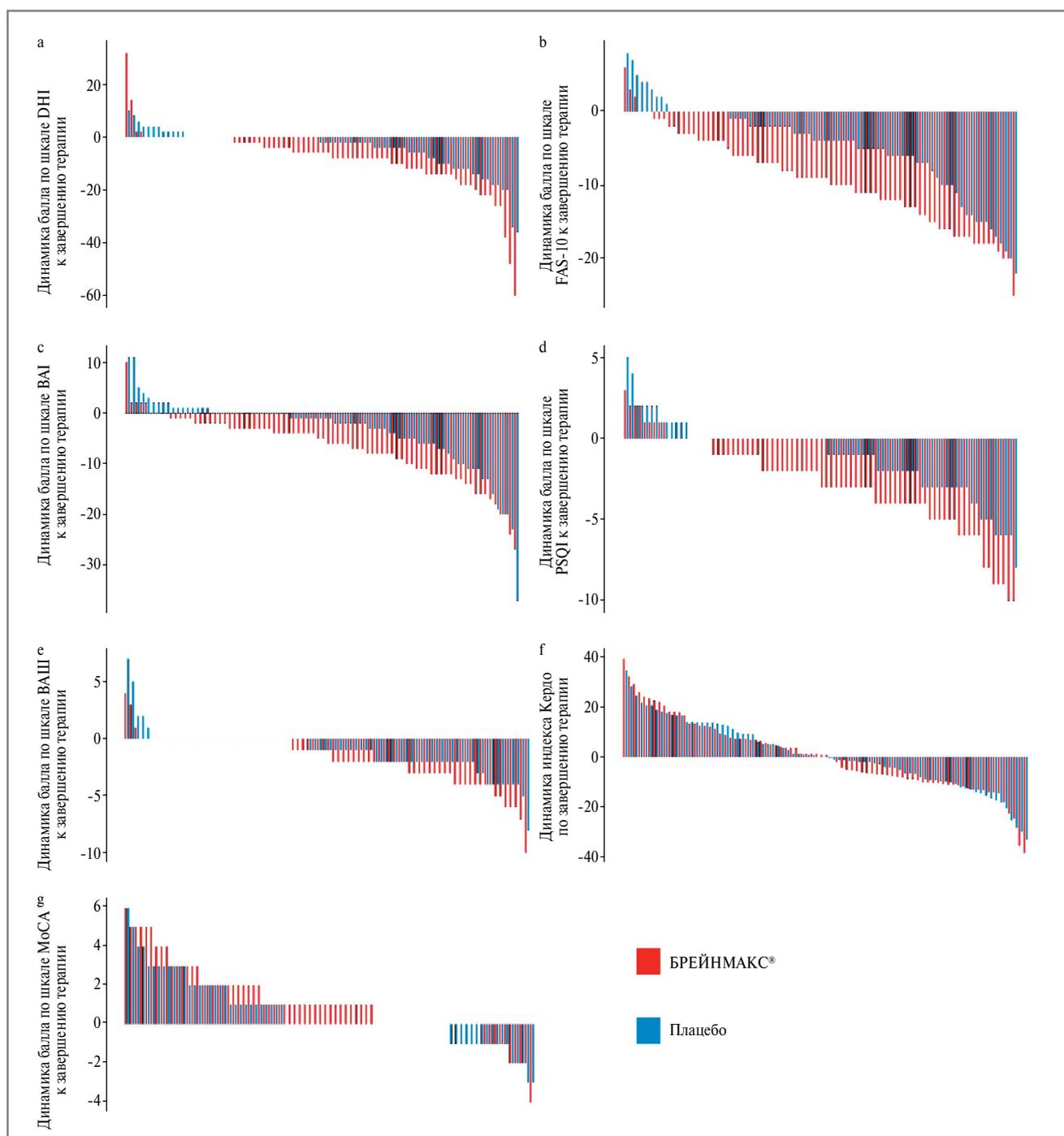


Рис. 1. Абсолютная динамика баллов вторичных критериев эффективности (по типу waterfall plot, подробно – см. раздел «Материалы и методы») по шкалам: *a* – DHI, *b* – FAS-10, *c* – BAI, *d* – PSQI, *e* – ВАШ, *f* – индекс Кердо, *g* – MoCA.

Fig. 1. Absolute change of the following secondary efficacy scores (waterfall plot): *a* – Dizziness Handicap Inventory; *b* – Fatigue Assessment Scale; *c* – Beck Anxiety Inventory; *d* – Pittsburgh Sleep Quality Index, *e* – Visual Analog Scale of Headache; *f* – Kerdo Index, *g* – Montreal Cognitive Assessment Scale.

может проявляться в виде усугубления течения предшествующей хронической головной боли или манифестировать во время острого периода инфекции и продолжиться в течение длительного периода после таковой. Встречаются головные боли мигренозного характера, но чаще это головная боль напряженного типа. Согласно T. Claudio и соавт., определенную роль в патофизиологии постковидного цефалгического синдрома играет стойкая напряженность

иммунной системы в сочетании с тригеминоvascularной активацией [10]. Данные по специфическому лечению ограничены, и в настоящее время в значительной степени клиницисты руководствуются существующими рекомендациями по первичным головным болям с соответствующим фенотипом. В проведенном исследовании продемонстрировано статистически значимое снижение баллов по ВАШ, что убедительно показало эффективность последо-

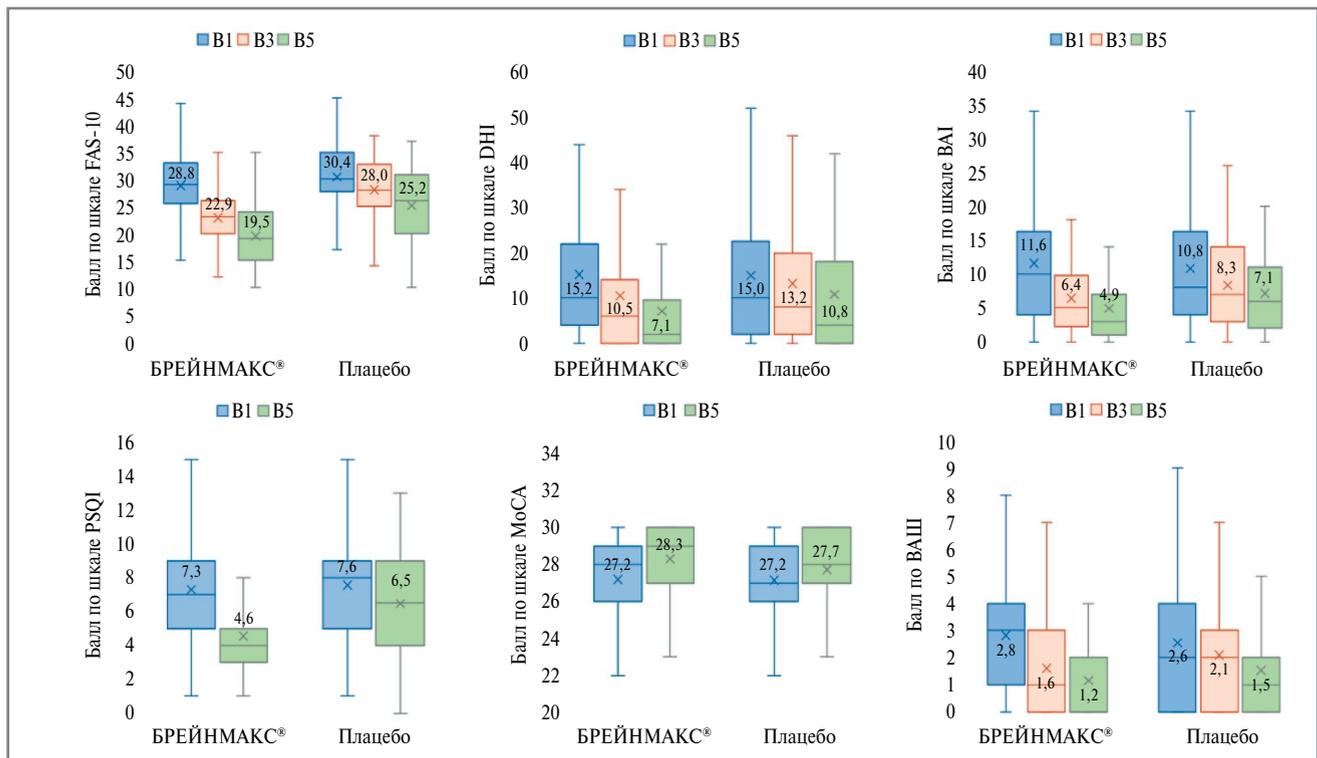


Рис. 2. Динамика по основным исследованным шкалам согласно визитам (box plot график, числами и «x» отмечены средние значения).

Fig. 2. The change of the main studied scores according by visits (box plot chart, means are marked with numbers and "x").

Таблица 1. Критерии эффективности по сравнению с плацебо

Table 1. Efficacy criteria versus placebo

	Эффективность БРЕЙНМАКС® (95% доверительный интервал)	<i>P</i>
ВАШ	-0,50 (-0,99; -0,01)	0,05
PSQI	-1,79 (-2,45; -1,13)	<0,001
FAS-10	-4,84 (-6,75; -2,93)	<0,001
DHI	-3,84 (-6,41; -1,27)	0,004
MoCA	0,56 (0,08; 1,05)	0,02
Шкала BAI	-2,57 (-3,98; -1,16)	<0,001

вательной терапии цефалгического синдрома препаратом БРЕЙНМАКС®.

Пандемия COVID-19 внесла существенный вклад в увеличение распространенности сомнологических нарушений. Известно, что недостаток сна ухудшает психологическое, эмоциональное, физическое здоровье, влияет на когнитивные функции, быстроту реакций и конструктивность в принятии решений [11]. По данным систематического обзора, опубликованного в 2021 г. с участием 54 231 пациента из 13 стран с симптомами нарушения сна, показано, что распространенность указанных нарушений среди населения достигает 36%, а на фоне перенесенного COVID-19 эти показатели достигают 75%. Данные собирались в том числе с использованием опросника PSQI, который охватывает широкий спектр нарушений, таких как ночные кошмары, храп, прием снотворных (в отличие от,

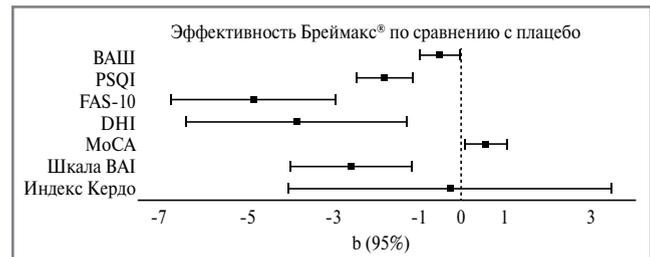


Рис. 3. Forest plot коэффициентов (b) и границ 95% доверительного интервала по результатам множественной линейной регрессии для каждого из исследованных критериев эффективности. Отрицательные значения соответствуют уменьшению балла по соответствующей шкале, ассоциированному с приемом препарата БРЕЙНМАКС®, к Визиту 5 (по сравнению с исходным).

Fig. 3. Forest plot of the coefficients (b) and boundaries of the 95% confidence interval according to the results of multiple linear regression for each of the studied efficacy criteria. Negative values correspond to a decrease in the score associated with BRAINMAX® use by Visit 5 (compared to the baseline).

например, афинской шкалы бессонницы) [12]. По данным L. Viselli и соавт., у пациентов, находившихся в условиях изоляции, средний балл по PSQI составил 6,61 балла против 5,96 балла до пандемии, что свидетельствовало о том, что развитие эпидемии COVID-19 вносит свой вклад в распространение диссомнических расстройств не только непосредственно нейро- или иммуноопосредованными механизмами, но и в результате социального дистанцирования

[13]. В проведенном нами исследовании средний балл по шкале PSQI составил 7,3 балла (до лечения) и 4,6 балла (после лечения) в группе препарата БРЕЙНМАКС®, что в сравнении с динамикой баллов в группе плацебо (7,6 и 6,5 балла соответственно) продемонстрировало эффективность лечения нарушений сна на фоне применения препарата.

Помимо указанных симптомов, ассоциированных с постковидным синдромом, Т. Hartung и соавт. в многоцентровом проспективном исследовании, посвященном оценке распространенности постковидной астении и когнитивной дисфункции с участием 969 пациентов, показали, что пациенты с COVID-19 испытывали симптомы астении в 19% случаев (8% в группе контроля); кроме того, у 26% пациентов с COVID-19 выявлены умеренные когнитивные расстройства (по шкале MoCA) по сравнению с контрольной группой [14].

В настоящем исследовании первичная оценка эффективности препарата в отношении когнитивной функции не продемонстрировала статистически значимых различий. Однако построенный с учетом достаточно высоких исходных показателей по MoCA более углубленный анализ множественной линейной регрессии выявил статистически значимое увеличение балла по этой шкале, ассоциированное с приемом препарата БРЕЙНМАКС®.

Известно, что постковидный синдром также ассоциирован с развитием головокружения – не только во время острой фазы инфекционного заболевания, но и в течение последующего периода: так, 38% пациентов испытывали симптомы головокружения различной степени тяжести (данные о частоте встречаемости головокружения среди участников исследования получены с помощью шкалы DHI) [15]. Более того, по данным S. Ludwig и соавт., наиболее подвержены развитию этого симптома женщины. Результаты нашего исследования подтвердили статистически значимое снижение баллов по шкале DHI в группе пациентов, принимавших БРЕЙНМАКС®, по сравнению с пациентами группы плацебо.

Как показали исследования психического здоровья населения по данным «COVID-19 Mental Disorders Collaborators», во время пандемии коронавируса произошло увеличение случаев депрессивного расстройства на 27,6% (и составило почти 3200 случаев на 100 тыс. населения), а случаи тревожных расстройств увеличились на 25,6%, что составило 4800 случаев на 100 тыс. населения [16]. В данном исследовании использовалась, помимо прочего, также шкала BAI, которая представляет собой инструмент для оценки степени выраженности тревожных расстройств. В рассматриваемом исследовании на фоне последовательной терапии в основной группе продемонстрировано уменьшение тревожности на 67% по сравнению с 20% в группе плацебо, что говорит о высокой степени эффективности терапии тревожных постковидных расстройств с применением препарата БРЕЙНМАКС®.

БРЕЙНМАКС®, обладая мультимодальным эффектом, действующим одновременно на ключевые таргеты терапии, представляется оправданным выбором в лечении различных аспектов постковидного синдрома. Исследуемый препарат показал свою эффективность при утомляемости, колебании настроения, снижении когнитивных функций, тревоги, нарушениях сна и других симптомов, входящих в состав постковидного синдрома.

Заключение

В проведенном исследовании убедительно показана эффективность лекарственного препарата БРЕЙНМАКС® на основе янтарнокислого комплекса с триметилгидразином на репрезентативной выборке пациентов с различными проявлениями постковидного астенического синдрома.

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. М.М. Танашян – концепция и дизайн исследования, интерпретация полученных данных, написание текста, административная поддержка; П.И. Кузнецова – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; А.А. Раскуражев – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; К.Я. Заславская – обработка данных, редактирование текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. MM Tanashyan – study concept and design, the interpretation of the data obtained, writing the article, administrative support; PI Kuznetsova – data collection and processing, the analysis of the data obtained, writing the article; AA Raskurazhev – data collection and processing, the analysis of the data obtained, writing the article; KJa Zaslavskaya – data processing, editing the article.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии», протокол №298 от 18.01.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia, №298 of 18.01.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед РУС», спонсор не оказывал влияния на выбор материалов для публикации и интерпретацию результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The study was supported by ООО Promomed RUS; the sponsor did not influence the choice of data for publication and interpretation of the results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Список сокращений

ВАШ – визуальная аналоговая шкала оценки головной боли
 BAI (Beck Anxiety Inventory) – шкала уровня тревоги Бека
 DHI (Dizziness Handicap Inventory) – шкала оценки головокружения
 FAS-10 (Fatigue Assessment Scale) – шкала оценки усталости

MFI-20 – шкала оценки астении
 MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки
 PSQI – Питтсбургский тест индекса качества сна

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сайт Всемирной организации здравоохранения. Режим доступа: <https://covid19.who.int/> Дата обращения: 20.01.2023 [World Health Organization website. Available at: <https://covid19.who.int/> Accessed: 20.01.2023 (in Russian)].
2. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* 2021;114(9):428-42. DOI:10.1177/01410768211032850
3. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID-19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020;14(2):62-9 [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Raskurazhev AA. Neurological aspects of COVID-19. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2020;14(2):62-9 (in Russian)]. DOI:10.25692/ACEN.2020.2.8
4. Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Коновалов Р.Н., Танашян М.М. Нарушения обоняния на фоне COVID-19: клинко-нейровизуализационный анализ. *Нервные болезни.* 2022;2:4-7 [Raskurazhev AA, Kuznetsova PI, Konovalov RN, Tanashyan MM. Olfactory Dysfunctions in COVID-19: Clinical and Neuroimaging Analysis. *Neurological Diseases.* 2022;2:4-7 (in Russian)]. DOI:10.24412/2226-0757-2022-12818
5. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol.* 2012;19(1):155-62. DOI:10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x
6. Jacobson GP, Newman CW. The development of the dizziness handicap inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116:424-7. DOI:10.1001/archotol.1990.01870040046011.
7. Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135. DOI:10.1016/j.bbi.2021.12.020
8. Танашян М.М., Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., и соавт. Перспективы и возможности терапии пациентов с астеническим синдромом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(11):1285-93 [Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Kuznetsova PI, et al. Prospects and possibilities for the treatment of patients with long COVID-19 syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(11):1285-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.11.201981
9. Fietsam AC, Bryant AD, Rudroff T. Fatigue and perceived fatigability, not objective fatigability, are prevalent in people with post-COVID-19. *Exp Brain Res.* 2022;1-9. DOI:10.1007/s00221-022-06518-0
10. Tana C, Bentivegna E, Cho SJ, et al. Long COVID headache. *J Headache Pain.* 2022;23(1):93. DOI:10.1186/s10194-022-01450-8
11. Medic G, Wille M, Hemels ME. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep.* 2017;9:151-61. DOI:10.2147/NSS.S134864
12. Jahrami H, BaHammam AS, Bragazzi NL, et al. Sleep problems during the COVID-19 pandemic by population: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(2):299-313. DOI:10.5664/jcsm.8930
13. Viselli L, Salfi F, D'Atri A, et al. Sleep Quality, Insomnia Symptoms, and Depressive Symptomatology among Italian University Students before and during the Covid-19 Lockdown. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(24):13346. DOI:10.3390/ijerph182413346
14. Hartung TJ, Neumann C, Bahmer T, et al. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. *EClinicalMedicine.* 2022;53:101651. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101651
15. Ludwig S, Schell A, Berkemann M, et al. Post-COVID-19 Impairment of the Senses of Smell, Taste, Hearing, and Balance. *Viruses.* 2022;14(5):849. DOI:10.3390/v14050849
16. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021;398(10312):1700-12. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02143-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

AL-амилоидоз, протекающий под маской IgG4-связанного заболевания: описание клинического случая

Б.Д. Чальцев[✉], А.В. Торгашина

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

Аннотация

В статье приводится описание уникального клинического случая AL-амилоидоза, протекающего под маской IgG4-связанного заболевания. Плазматические дискразии могут имитировать клинические и лабораторные проявления, характерные для иммуновоспалительных ревматических заболеваний, что может приводить к задержке постановки диагноза и неправильной тактике терапии.

Ключевые слова: IgG4-связанное заболевание, AL-амилоидоз, подчелюстной сиалоаденит, множественная миелома

Для цитирования: Чальцев Б.Д., Торгашина А.В. AL-амилоидоз, протекающий под маской IgG4-связанного заболевания: описание клинического случая. Терапевтический архив. 2023;95(5):425–428. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202198

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

AL amyloidosis mimicking IgG4-related disease: case report

Bogdan D. Chaltsev[✉], Anna V. Torgashina

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

The article describes a unique clinical case of AL amyloidosis mimicking IgG4-related disease. Plasma cell dyscrasias can mimic clinical and laboratory manifestations of rheumatic diseases, which can lead to a delay in diagnosis and inappropriate therapy.

Keywords: IgG4-related disease, AL amyloidosis, submandibular sialoadenitis, multiple myeloma

For citation: Chaltsev BD, Torgashina AV. AL amyloidosis mimicking IgG4-related disease: case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):425–428. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202198

Введение

Иммуноглобулин-G4-связанное заболевание (IgG4-C3) – системное иммуновоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием опухолеподобных инфильтратов практически любого органа, а также у большинства пациентов – гиперсекрецией IgG4 в сыворотке и инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками тканей пораженных органов [1]. При этом механизм формирования инфильтрата, а также роль и генез повышения сывороточного и тканевого уровня IgG4 при IgG4-C3 остаются невыясненными. В клинической практике существует потребность обнаружения новых биомаркеров IgG4-C3, поскольку до 50% случаев данного заболевания не сопровождаются повышением сывороточного уровня IgG4 [2], а специфичность данного показателя для IgG4-C3 не превышает 60% [3]. Повышение сывороточного уровня IgG4 предлагается в качестве критерия как в пересмотренных в 2020 г. универсальных диагностических критериях Umehara [4], так и в классификационных критериях ACR/EULAR 2019 г. [5], при этом гиперсекреция сывороточного уровня IgG4 описана при ряде инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также различных солидных и гематологических опухолях (лимфома, множественная миелома – ММ, плазмацитома, мультицентрическая болезнь Кастанелана, РОEMS-синдром, болезнь

Эрдгейма–Честера) [6–12]. Однако описаний гиперсекреции IgG4 при AL-амилоидозе, другой плазматической дискразии, которая может протекать самостоятельно, а также нередко сопутствует ММ и РОEMS-синдрому, в литературе нам обнаружить не удалось. В данной статье мы приводим описание клинического случая AL-амилоидоза, протекающего под маской IgG4-C3.

Описание клинического случая

Пациентка Щ. в 2016 г. впервые поступила в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» с жалобами на двустороннюю припухлость в подчелюстной области, периодическое онемение пальцев кистей. Из анамнеза: больной себя считает с 2011 г., когда стали беспокоить кашель и заложенность носа, наблюдалась у оториноларинголога, специфического лечения не получала. В 2013 г. пациентка отметила нарастание кашля, увеличение поднижнечелюстных слюнных желез (ПНЧСЖ), тогда по данным ультразвукового исследования мягких тканей констатировано увеличение размеров околоушных слюнных желез, ПНЧСЖ. Тогда же выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, по результатам которой выявлены фиброзно-интерстициальные изменения в обоих легких, лимфаденопатия средостения. Осуществлена биопсия пахового лимфоузла, по данным которой констатирована

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чальцев Богдан Дмитриевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. редких ревматических заболеваний и болезни Шегрена. E-mail: bodya92@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-4188-3578

Торгашина Анна Васильевна – канд. мед. наук, зав. лаб. редких ревматических заболеваний и болезни Шегрена. ORCID: 0000-0001-8099-2107

[✉]Bogdan D. Chaltsev. E-mail: bodya92@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-4188-3578

Anna V. Torgashina. ORCID: 0000-0001-8099-2107

реактивная гиперплазия, при трахеобронхоскопии патологии не обнаружено. В 2016 г. впервые консультирована в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», тогда в анализах выявлено повышение IgG4 до 32,9 г/л (норма – менее 2 г/л), IgG – до 34,1 г/л (норма – 8–16 г/л), при этом IgA, IgM, антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор и С-реактивный белок были в пределах нормальных значений. Учитывая заложенность носа, сиалоаденит, интерстициальное заболевание легких, а также повышение свороточного уровня IgG4, заподозрено IgG4-C3, и пациентка госпитализирована в стационар. При осмотре обращали на себя внимание двустороннее значительное увеличение ПНЧСЖ, а также макроглоссия и ксантелазмы на верхних веках (рис. 1), других патологических изменений при осмотре не обнаружено.

В общих анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови патологических изменений не выявлено, сохранялось повышение уровня IgG4 в крови до 30 г/л (норма – менее 2 г/л). В связи с подозрением на IgG4-C3 выполнена биопсия ПНЧСЖ, по результатам которой гистологических признаков данного заболевания не обнаружено. При электрофорезе белков крови и мочи обращали на себя внимание повышение уровня γ -глобулинов в крови до 30% (норма – 11–18%), М-градиент, образованный IgG- λ , концентрация которого составляла 18,3 г/л, и следовая секреция белка Бенс-Джонса- λ в моче. Обнаружение парапротеинемии послужило основанием для исключения ММ – CRAB-синдрома (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, очаги остеолитического поражения) у пациентки не наблюдалось, были осуществлены трепанобиопсия костного мозга (количество плазматических клеток 1,8%) и позитронно-эмиссионная КТ, по результатам которых признаков ММ не обнаружено. При позитронно-эмиссионной КТ обращено внимание на выраженную гепатомегалию без признаков патологического гиперметаболизма, асцит, ограниченный перикардит. Также в связи с жалобами больной на онемение пальцев кистей выполнена электронейромиография верхних конечностей, по результатам которой диагностирован двусторонний синдром карпального канала. Учитывая сиалоаденит ПНЧСЖ, макроглоссию, ксантелазмы, двусторонний синдром карпального канала, гепатомегалию, моноклональную секрецию, был заподозрен AL-амилоидоз и осуществлено повторное морфологическое исследование биоптата ПНЧСЖ с окраской на амилоид, по результатам которого диагноз подтвержден (рис. 2).

По данным электрокардиографии у пациентки выявлен низкий вольтаж комплекса QRS, в связи с чем выполнена эхокардиография, по результатам которой определена гипертрофия миокарда левого и правого желудочков, миокард диффузно неоднороден, повышенной эхогенности, утолщение межжелудочковой перегородки до 14,5 мм (норма – 6–10 мм), незначительное количество жидкости в полости перикарда с признаками адгезии. Таким образом, установлен диагноз: AL-амилоидоз с поражением слюнных желез, мягких тканей (макроглоссия, ксантелазмы век), периферической нервной системы (двусторонний синдром карпального канала), сердца, легких, с моноклональной секрецией IgG- λ в крови и белка Бенс-Джонса- λ в моче, повышением свороточного уровня IgG4. Клинических признаков типичного для AL-амилоидоза поражения почек, кишечника и автономной нервной системы у пациентки не выявлено. Больная выписана под наблюдение гематолога с рекомендацией инициации полихемотерапии по схеме VMD (Велкейд + Алкеран + дексаметазон), дальнейшая ее судьба неизвестна.



Рис. 1. Патологические изменения пациентки Ш. При осмотре: а – увеличение размеров ПНЧСЖ; б – ксантелазмы.

Fig. 1. Examination findings of patient S.: a – enlargement of the submandibular salivary glands; b – xanthelasma.

Обсуждение

Низкая доступность полноценной морфологической верификации в реальной клинической практике врача-ревматолога, концепция пробной терапии глюкокортикоидами при подозрении на IgG4-C3 и низкая специфичность гиперсекреции IgG4 в сыворотке могут приводить к диагностическим ошибкам. Так, по некоторым данным, чем выше свороточный уровень IgG4, тем выше специфичность и прогностическая ценность данного показателя в отношении IgG-C3 [13], при этом в описанном нами случае повышение IgG4 составило более 15 норм. Пациентка имела поражение ПНЧСЖ и околоушных слюнных желез, которые, наряду с поджелудочной железой, считаются наиболее часто вовлекаемыми органами при IgG4-C3 [2, 14], что в сочетании с крайне высоким свороточным уровнем IgG4 послужило основанием для подозрения на наличие данной патологии, однако подтверждение IgG4-C3 по данным гистологического исследования ПНЧСЖ не получено. При дальнейшем анализе клинической картины обнаружен комплекс проявлений, типичных для AL-амилоидоза, таких как макроглоссия, синдром карпального канала, снижение вольтажа комплекса QRS с утолщением межжелудочковой перегородки, гепатомегалия, что в сочетании с обнаружением моноклональной секреции в крови и моче, а также позитивных при окраске конго красным отложений в биоптате подчелюстной слюнной железы позволило поставить диагноз AL-амилоидоза. При этом смущает отсутствие плазматизации в биоптатах ПНЧСЖ и костного мозга при столь выраженной парапротеинемии, ввиду чего мы не исключаем, что у описанной нами пациентки также имеется неустановленная ММ. Насколько нам известно, это первое в мировой практике описание AL-амилоидоза с гиперсекрецией IgG4 в сыворотке, случаев сочетания IgG4-C3 и AL-амилоидоза также не описано, хотя единичные описания AA-амилоидоза у пациентов с IgG4-C3 в литературе представлены [15, 16].

В исследовании, посвященном изучению свободных легких цепей в качестве биомаркера IgG4-C3, их концентрация в сыворотке крови при IgG4-C3 [17], болезни Шегрена и саркоидозе не различалась и не ассоциировалась с каким-либо клиническим фенотипом IgG4-C3, но коррелировала, как и в более ранних исследованиях при ММ и AL-амилоидозе [18, 19], с активностью болезни, количеством пораженных органов и вовлечением почек.

Изоформа IgG4 составляет 3–6% от общего IgG, в таком же проценте от общей массы случаев ММ и моноклональной гаммапатии неопределенного значения встречается их

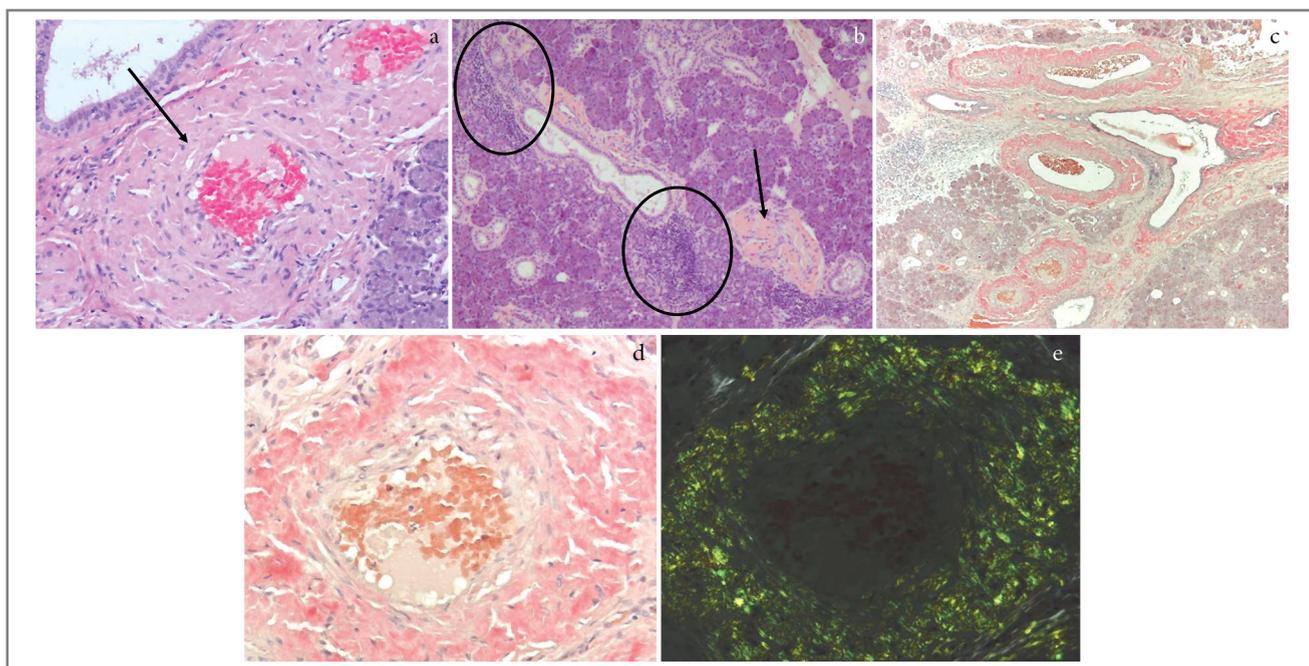


Рис. 2. Морфологическое исследование биоптата ПНЧСЖ пациентки Ш.: *a, b* – окраска гематоксилином и эозином (увеличение $\times 200$ и $\times 100$ соответственно), отмечается отложение эозинофильного гомогенного субстрата (стрелка), скудный лимфоидный инфильтрат с единичными плазматическими клетками (окружность), гистологических признаков IgG4-C3 (выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат, муароподобный фиброз, облитерирующий флебит) не определяется; *c, d, e* – при окраске конго красным (увеличение $\times 100$ – *c*, $\times 200$ – *d, e*) выявляется оранжевое окрашивание как в стенках сосудов и базальных мембранах протоков железы, так и в ее строме, после обработки перманганатом калия окрашивание сохраняется, при микроскопии в темном поле отложения имеют яблочно-зеленое свечение (*e*).

Fig. 2. Pathology of the submandibular salivary gland biopsy specimen of the patient S.: *a, b* – hematoxylin and eosin staining ($\times 200$ and $\times 100$, respectively); a deposition of an eosinophilic homogeneous substrate (arrow), sparse lymphoid infiltrate with single plasma cells (circle), no histological signs of IgG4-related disease (pronounced lymphoplasmacytic infiltrate, moire-like fibrosis, obliterating phlebitis); *c, d, e* – Congo red staining ($\times 100$ – *c*, $\times 200$ – *d, e*), orange staining is detected both in vessel walls, basal membranes of the gland ducts, and in its stroma; after treatment with potassium permanganate, staining persists; dark field microscopy showed apple-green (*e*).

IgG4-секретирующий подтип [20]. В исследовании J. Geys и соавт. 6 из 158 (4%) случаев ММ были IgG4-секретирующими, все пациенты имели высокий сывороточный уровень IgG4, при этом ни у одного из них не было клинических признаков IgG4-C3 [12]. Крайне интересным представляется тот факт, что в данном исследовании у больных с IgG4-подтипом ММ чаще отмечались плазмобластный морфологический вариант опухоли, а также ассоциация с некротизирующим фасциитом в сравнении с другими подтипами ММ, хотя величина выборки представляется недостаточной для формирования полноценных выводов о специфическом субтипе ММ, а в описанных D. Gauiran и соавт. двух случаях IgG4-секретирующей ММ значимых клинических отличий от типичной ММ не выявлено [11].

Заключение

Таким образом, многочисленные описания случаев IgG4-секретирующих плазматических дискразий указывают на то, что повышение количества IgG4-позитивных плазматических клеток в тканях и сывороточного уровня IgG4 может не являться центральным этиопатогенетическим звеном IgG4-C3, а быть продуктом иммунной дисрегуляции при данном заболевании, поэтому использовать его в качестве диагностического критерия следует с крайней осторожностью. Диагноз IgG4-C3 во всех случаях должен

быть основан на обнаружении типичной клинической картины, подтвержденной гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями, а плазматические дискразии должны включаться в круг дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся повышением сывороточного уровня IgG4.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

КТ – компьютерная томография
ММ – множественная миелома

ПНЧСЖ – поднижнечелюстные слюнные железы
IgG4-C3 – иммуноглобулин-G4-связанное заболевание

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сокол Е.В. IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):104-9 [Sokol EV. IgG4-related disease: what do we know after 20 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):104-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000632
2. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2466-75. DOI:10.1002/art.39205
3. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):14-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204907
4. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):529-33. DOI:10.1080/14397595.2020.1859710
5. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):7-19. DOI:10.1002/art.41120
6. Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica*. 2019;104(3):444-55. DOI:10.3324/haematol.2018.205526
7. Сокол Е.В., Черкасова М.В., Торгашина А.В. Диагностическая ценность IgG4 сыворотки крови при IgG4-связанном заболевании: так ли она велика? *Современная ревматология*. 2019;13(1):52-7 [Sokol EV, Cherkasova MV, Torgashina AV. The diagnostic value of serum IgG4 for the diagnosis of IgG4-related disease: and is that so great? *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):52-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-1-52-57
8. Васильев В.И., Пальшина С.Г., Павловская А.И., и др. Идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастлемана. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):78-84 [Vasilyev VI, Palshina SG, Pavlovskaya AI, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):78-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000440
9. Васильев В.И., Сокол Е.В., Кокосадзе Н.В., и др. Дифференциальная диагностика болезни Эрдрейма-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
10. Zheng M, Zhou P, Zheng K, et al. A special subtype of POEMS syndrome: IgG4 subtype. *Am J Transl Res*. 2016;8(2):588-96.
11. Gauran DTV, Marcon KM, DeMarco ML, et al. IgG4 plasma cell myeloma without clinical evidence of IgG4-related disease: a report of two cases. *Hematology*. 2020;25(1):335-40. DOI:10.1080/16078454.2020.1815130
12. Geyer JT, Niesvizky R, Jayabalan DS, et al. IgG4 plasma cell myeloma: new insights into the pathogenesis of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2014;27(3):375-81. DOI:10.1038/modpathol.2013.159
13. Yu KH, Chan TM, Tsai PH, et al. Diagnostic Performance of Serum IgG4 Levels in Patients With IgG4-Related Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(41):e1707. DOI:10.1097/MD.0000000000001707
14. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(15):e680. DOI:10.1097/MD.0000000000000680
15. Karim F, Clahsen-van Groningen M, van Laar JA. AA Amyloidosis and IgG4-Related Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(6):599-600. DOI:10.1056/NEJMc1614275
16. Wisniewski-Yáñez A, Zavala-García G, Hernández-Molina G, et al. Amyloid A amyloidosis secondary to immunoglobulin G4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):e97-8. DOI:10.1093/rheumatology/keaa467
17. Martín-Nares E, Saavedra-González V, Fagundo-Sierra R, et al. Serum immunoglobulin free light chains and their association with clinical phenotypes, serology and activity in patients with IgG4-related disease [published correction appears in *Sci Rep*. 2021 Jun 1;11(1):11959]. *Sci Rep*. 2021;11(1):1832. DOI:10.1038/s41598-021-81321-5
18. Kyrtsolis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;137(3):240-3. DOI:10.1111/j.1365-2141.2007.06561.x
19. Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA, et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2006;107(8):3378-83. DOI:10.1182/blood-2005-07-2922
20. Papadea C, Reimer CB, Check IJ. IgG subclass distribution in patients with multiple myeloma or with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Clin Lab Sci*. 1989;19(1):27-37.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2023

Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов

Т.С. Паневин^{✉1}, Р.В. Роживанов², Е.Л. Насонов¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Большинство ревматических заболеваний характеризуется половым диморфизмом как в распространенности, так и особенностях клинического течения. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов при воспалительных заболеваниях суставов может сопровождаться снижением уровня мужских половых гормонов, и наоборот, наличие гипогонадизма у мужчин увеличивает риск развития некоторых ревматических заболеваний. В обзоре представлены данные о взаимосвязи дефицита тестостерона и основных воспалительных заболеваний суставов, а также о влиянии тестостерон-заместительной терапии на их проявления.

Ключевые слова: тестостерон, андрогены, гипогонадизм, ревматоидный артрит, подагра, спондилоартрит

Для цитирования: Паневин Т.С., Роживанов Р.В., Насонов Е.Л. Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов. Терапевтический архив. 2023;95(5):429–433. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202199

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint diseases: A review

Taras S. Panevin^{✉1}, Roman V. Rozhivanov², Evgeny L. Nasonov¹

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Most rheumatic diseases are characterized by sexual dimorphism both in prevalence and in the characteristics of the clinical course. Increased production of pro-inflammatory cytokines that accompanies inflammatory joint diseases may be accompanied by a decrease in the level of male sex hormones, and vice versa, the presence of hypogonadism in men increases the risk of developing certain rheumatic diseases. The review presents data on the relationship between testosterone deficiency and major inflammatory joint diseases, as well as the effect of testosterone replacement therapy on their manifestations.

Keywords: testosterone, androgens, hypogonadism, rheumatoid arthritis, gout, spondyloarthritis

For citation: Panevin TS, Rozhivanov RV, Nasonov EL. Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint diseases: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):429–433. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202199

Введение

Большинство ревматических заболеваний (РЗ) характеризуется половым диморфизмом. Так, распространенность ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки и системной склеродермии более высока среди женщин, в то время как подагрой, анкилозирующим спондилитом (АС) и болезнью Бехчета чаще страдают мужчины. Указанные эпидемиологические данные актуализируют вопрос о роли половых гормонов (андрогенов) на развитие и течение РЗ.

Андрогены – это группа С19-стероидных гормонов, которые выполняют важную физиологическую функцию, реализуемую через андрогенные рецептор (AR) [1]. Эти рецепторы имеют две изоформы (AR-A и AR-B) и расположены внутриклеточно. Основным андрогеном в мужском организме является тестостерон, синтезирующийся преимущественно в клетках Лейдига [2]. Биологический

эффект его активного метаболита – дегидротестостерона, образуемого 5 α -редуктазой, значимо выше, чем у других андрогенов – дегидроэпиандростерона и андростендиона.

В патогенезе ряда РЗ важную роль играет повышение образования провоспалительных цитокинов. Отмечено влияние интерлейкина (ИЛ)-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) на гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную ось, что приводит к снижению образования тестостерона. Также отмечено непосредственное ингибирующее влияние ИЛ-1 β и ФНО- α на продукцию тестостерона в яичках [3]. Кроме того, в экспериментальной животной модели отмечено, что после орхидэктомии происходит увеличение экспрессии толл-подобного рецептора 4-го типа в макрофагах – активатора путей аутовоспаления, а также активация пути транскрипционного фактора [4, 5]. В то же время отмечено, что достаточный уровень тестостерона ассоциирован со

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Паневин Тарас Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита, врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(914)207-43-67; e-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Роживанов Роман Викторович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния андрологии и урологии, проф. каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5386-4289

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-1598-8360

[✉]Taras S. Panevin. E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Roman V. Rozhivanov. ORCID: 0000-0002-5386-4289

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

снижением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) в различных типах клеток. Экзогенное введение тестостерона при гипогонадизме также приводило к снижению уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [6, 7].

Синдром гипогонадизма у мужчин – это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз [8]. Распространенность гипогонадизма в мужской популяции варьирует от 5% у лиц без наличия серьезных хронических заболеваний до 30% при наличии сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и ожирения [8]. Гипогонадизм может быть диагностирован по результатам оценки клинических данных и лабораторного исследования. Уровень общего тестостерона ≤ 8 нмоль/л свидетельствует о гипогонадизме, в то время как при значении общего тестостерона крови от 8 до 12 нмоль/л требуется определение уровня свободного тестостерона [9]. Предполагается, что наличие хронического иммуновоспалительного РЗ может быть фактором, увеличивающим вероятность развития синдрома гипогонадизма, и наоборот, наличие некомпенсированного дефицита тестостерона может предрасполагать к развитию или более тяжелому течению РЗ [8].

Также показана взаимосвязь между дефицитом тестостерона и развитием абдоминального ожирения, СД 2 и артериальной гипертензии [10], инсулинорезистентностью и дислипидемией [11]. Напротив, назначение тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) может способствовать снижению массы тела и окружности талии у пациентов с СД 2 [12]. Указанные нарушения – составляющие метаболического синдрома, который является важным фактором патогенеза и трудности достижения ремиссии ряда РЗ.

Наконец, диагностика клинических симптомов гипогонадизма у пациентов с РЗ может быть затруднена в связи со схожестью клинических и психологических проявлений, а также функциональной недостаточности, ухудшающей сексуальную жизнь. В настоящем обзоре рассмотрена взаимосвязь дефицита тестостерона и РЗ, в которых доля или общее число болеющих мужчин имеют значение.

Подагра

Подагра является аутовоспалительным заболеванием, характеризующимся рецидивирующими приступами микрокристаллического воспаления в суставах и других синовиальных структурах опорно-двигательного аппарата у лиц с гиперурикемией (ГУ). Концентрация мочевой кислоты (МК) начинает увеличиваться в период полового созревания одновременно с увеличением продукции андрогенов, в то время как у девочек выраженного повышения уровня МК в пубертате не происходит, что может быть обусловлено повышением продукции эстрадиола [13]. В целом в общей популяции уровень МК, как и частота ГУ, выше у мужчин, чем у женщин [14, 15]. В исследованиях показано ингибирующее влияние тестостерона на ренальную экскрецию МК [16], а также отмечена способность тестостерона активировать продукцию пуринов в печени, стимулируя образование ксантиноксидазы [17].

Отмечена более высокая частота ГУ и у женщин с избыточной продукцией тестостерона при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) [18]. В исследовании L. Mu и соавт. среди 1183 пациентов с СПКЯ по сравнению с группой контроля [19] средние значения МК (5,16 мг/дл vs 4,52 мг/дл) и общая распространенность ГУ у женщин с

СПКЯ (25,48% vs 8,74%) были значимо выше. Кроме того, уровень тестостерона положительно коррелировал с уровнем МК. Ожирение также ассоциировано с ГУ: при наличии ожирения и СПКЯ ГУ выявлена у 58,8% женщин, в то время как у женщин с СПКЯ при нормальной массе тела ГУ встречалась примерно в 3 раза реже. Патогенетическая коррекция гиперандрогенного состояния с использованием комбинации этинилэстрадиола и ципротерона способствовала нормализации уровня МК.

Заместительная гормональная терапия у трансгендеров (F to M) сопровождалась повышением концентрации МК в крови, а также к приводила к дебюту подагры в некоторых случаях [20]. В одном из таких исследований увеличение концентрации МК наблюдалось уже после 3 мес терапии тестостерона энантатом и сохранялось по меньшей мере на протяжении года (4,2 мг/дл до лечения, 5,4, 5,6, 5,5 мг/дл через 3, 6 и 12 мес терапии соответственно), при этом более выраженное повышение МК в крови и наибольшая доля пациентов с ГУ наблюдались в группе с максимальной суммарной дозой введенного тестостерона за 3 мес [21]. Примечательно, что наибольшие уровни тестостерона и МК в крови определялись сразу после введения препарата [22].

В исследовании среди 205 мужчин с СД 2, 34% из которых имели уровень общего тестостерона менее 12 нмоль/л, увеличение МК достоверно связано со снижением уровня тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и увеличением дегидроэпандростерона, индекса массы тела, окружности талии, гликированного гемоглобина, креатинина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Многофакторный регрессионный анализ показал, что увеличение индекса массы тела и МК являлось фактором риска развития гипогонадизма [23].

В другом исследовании среди 179 пациентов с подагрой и 47 человек группы контроля показано, что при остром подагрическом приступе и хроническом течении подагры показатели тестостерона в крови значимо ниже по сравнению со здоровыми лицами (3,74 \pm 1,42 нг/мл vs 4,90 \pm 2,02 нг/мл vs 6,13 \pm 1,48 нг/мл; для всех сравнений $p < 0,001$) [24].

Основными причинами, объясняющими результаты данных исследований, может быть формирование кристаллов моноурата непосредственно в ткани яичек, что приводит к прооксидативному состоянию и повреждению тканей. Во-вторых, снижение андрогенов может способствовать уменьшению образования белка и увеличению катаболизма пуриновых азотистых оснований. Уменьшение ГСПГ также может приводить к снижению уровня общего тестостерона. Наконец, хроническая болезнь почек, нередко сопровождающая подагрическую нефропатию, может нарушать функцию гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси [25–27].

В исследовании больных подагрой ($n=107$) показано значимое снижение уровня тестостерона и эстрадиола, которое было более выраженным при наличии хронического артрита и поражения почек, а применение инъекционных препаратов тестостерона в форме эфиров приводило к снижению уровня МК. Терапия тестостероном в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами, помимо лабораторных изменений, также сопровождалась трехкратным снижением количества припухших суставов в сравнении с применением только нестероидных противовоспалительных препаратов [28].

В еще одном небольшом исследовании среди 72 пациентов, 60 из которых были мужчинами, на фоне терапии кломифена цитратом в стандартной дозе на протяжении

5 дней в подгруппе с подагрой отмечена менее выраженная положительная динамика уровня тестостерона [29].

Согласно результатам представленных исследований тестостерон может оказывать влияние на уратный обмен, приводя к увеличению концентрации МК, в то время как дефицит тестостерона может способствовать развитию ожирения, метаболических нарушений и, вероятно, иметь взаимосвязь с развитием приступа подагрического артрита. Учитывая высокую встречаемость метаболических нарушений среди больных подагрой, у пациентов с данным заболеванием должен проводиться соответствующий сбор жалоб, а при их наличии – лабораторный скрининг гипогонадизма. Актуальным остается изучение влияния различных лекарственных форм тестостерона (ежедневного трансдермального и парентерального) на течение подагры.

Ревматоидный артрит

Снижение уровня тестостерона может увеличить риск развития РА. Так, наличие гипогонадизма у мужчин, не получающих ТЗТ, ассоциировалось с повышенным риском развития как РА (отношение рисков – ОР 1,31, 95% доверительный интервал – ДИ 1,22–1,44), так и системной красной волчанки (ОР 1,58, 95% ДИ 1,28–1,94) [30]. В исследовании M. Píkweg и соавт. отмечено, что мужчины с низким уровнем тестостерона чаще развивали серонегативный РА [31]. Среди пациентов, получавших андроген-депривационную терапию, отмечалась более высокая 5-летняя встречаемость РА в сравнении с теми, кто ей не подвергался (5,4% vs 4,4%; $p < 0,001$). Прием андроген-депривационной терапии ассоциирован с 23% увеличением риска РА, который возрастал от 19% в течение 1–6 мес до 33% при терапии более 13 мес [32]. Предполагается, что мужской пол является предиктором лучшего достижения ремиссии при РА [33].

Исследования андрогенного статуса у мужчин с РА представлены преимущественно ретроспективными данными с небольшим объемом выборок. В большинстве исследований пациентов с РА отмечено значимое уменьшение уровней общего и свободного тестостерона в сыворотке на фоне увеличения содержания ГСПГ. В исследовании пациентов с РА мужского пола отмечалось уменьшение уровней общего и свободного тестостерона, повышение эстрадиола, ЛГ и ФСГ после дебюта РА [34]. Отмечено, что данные лабораторные изменения не коррелировали с активностью РА и наличием экстраартикулярных проявлений.

В ретроспективном исследовании мужчин с ранним РА отмечены более низкие значения тестостерона в группе с более тяжелым течением РА (16,2±3,5 нмоль/л vs 23,3±7,5 нмоль/л; $p < 0,001$), при том что пациенты старше 50 лет имели более низкий уровень ЛГ (4,3±3,3 Ед/л vs 6,2±2,1 Ед/л; $p = 0,001$), что может говорить о центральном генезе андрогендефицита [35]. Отмечено, что уровень тестостерона обратно коррелирует с активностью РА, а уровень дегидроэпиандростерон сульфата – с длительностью заболевания и клинической тяжестью [36].

Небольшое рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало значимое улучшение симптомов РА у мужчин после назначения ТЗТ [37]. Успешное снижение индекса DAS28 в течение 2 лет значимо коррелировало с восстановлением нормального уровня свободного тестостерона ($r_s = -0,46$; $p = 0,006$) [38]. Мужчины с активным РА имели в среднем более низкие показатели тестостерона и более высокие показатели эстрадиола в синовиальной жидкости по сравнению со здоровой контрольной группой [39].

В исследованиях А.А. Кондрашова и соавт. 87,5% пациентов с РА имели признаки андрогенного дефицита по дан-

ном опросника AMS, средний уровень общего тестостерона у больных РА (14,94 [13,04; 20,49] нмоль/л) и у контрольной группы (18,6 [14,81; 20,4] нмоль/л) значимо не различались, у 13,6% больных РА снижение уровня общего тестостерона было менее 12 нмоль/л, а статистически значимое повышение уровня ГСПГ ($p < 0,001$ в сравнении со здоровой группой контроля) положительно коррелировало с повышением С-реактивного белка ($r = 0,312$, $p = 0,016$) и наличием эрозий по данным рентгенографии ($p = 0,023$) [40].

Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , имеющие важное значение в патогенезе РА и спондилоартритов, являются индукторами ароматазы. В то же время показано, что под действием ингибиторов ФНО- α отмечается уменьшение периферической конверсии андрогенов в эстрогены в синовиальной ткани [41]. При использовании терапии тестостероном в физиологических дозах отмечено снижение уровней ИЛ-1 и ИЛ-6 [42].

Спондилоартриты

Спондилоартриты – это группа воспалительных заболеваний, схожих по механизмам развития и клиническим проявлениям, характеризующихся воспалительным поражением осевого скелета и/или суставов. К группе спондилоартритов относится АС, псориатический артрит (ПсА), реактивные артриты, а также спондилоартриты, развивающиеся при воспалительных заболеваниях кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона.

За последнее десятилетие все большее число пациентов достигают удовлетворительного результата лечения, в первую очередь благодаря появлению новых препаратов для лечения спондилоартритов – моноклональных антител к ФНО- α , ИЛ-17, а также ингибиторов янус-киназ [43]. В связи с улучшением качества жизни мужчин со спондилоартритами, а также в связи с возможным влиянием РЗ на гонады актуальным является вопрос изучения взаимовлияния спондилоартритов и мужской репродуктивной системы, однако ожидается, что большинство данных исследований посвящено оценке сперматогенеза и фертильности [44].

Исследования, посвященные изучению уровня половых гормонов у мужчин с ПсА, существуют в небольшом количестве. Так, ассоциация ПсА с гипогонадизмом у мужчин представлена лишь несколькими описаниями клинических случаев сочетания ПсА и синдрома Клайнфельтера [45].

В итальянском исследовании 10 молодых пациентов (средний возраст 28,7±8,6 года) с диагнозом АС или ПсА ($n = 5/5$) обнаружена значимая разница в уровне половых гормонов в крови по сравнению со здоровой контрольной группой ($n = 20$). Значения ЛГ и ФСГ были выше (ОР 7,2, 95% ДИ [4,5–7,9] и ОР 5,7, 95% ДИ [3,5–12,1] МЕ/л vs ОР 3,6, 95% ДИ [3,1–4,2] и ОР 3,4, 95% ДИ [2,6–4,1] МЕ/л соответственно; $p = 0,01$), а уровень тестостерона был ниже (ОР 14,2, 95% ДИ [9,9–18,1] нмоль/л vs ОР 20,4, 95% ДИ [18,1–22,5] нмоль/л; $p = 0,01$). Терапия ингибиторами ФНО- α в течение 1 года сопровождалась нормализацией уровней гормонов [46]. Влияние ФНО- α на функцию и развитие гонад может быть особенно важным ввиду того факта, что симптомы ПсА часто начинаются в позднем подростковом и молодом возрасте – в период активного становления гормональной и репродуктивной функции мужчины. Отмечено, что ФНО- α способен подавлять функцию гонад, особенно активность клеток Лейдига, в то время как ингибиторы ФНО- α могут улучшать лабораторные показатели, характеризующие уровень тестостерона [3].

В бразильском поперечном исследовании оценивали тестикулярную функцию клеток Сертоли при АС путем из-

учения концентраций ингибина В. Медиана уровня ингибина В (68 [23; 265] пг/мл vs 112,9 [47,8; 231,9] пг/мл; $p=0,111$) была сопоставима у пациентов с АС ($n=20$) и в контрольной группе ($n=24$). Другие гормоны, такие как ФСГ и ЛГ, также не имели статистически значимой разницы в обеих группах [47]. Ингибин В продуцируется клетками Сертоли в яичках и считается маркером фертильности [48]. Следует отметить, что большинство пациентов в данном исследовании имели легкую и умеренную активность спондилоартрита, что говорит о невозможности распространения результатов на пациентов с более высокой активностью.

Заключение

Большинство исследований взаимосвязи гипогонадизма и воспалительных заболеваний суставов посвящено преимущественно пациентам с подагрой, что обусловлено более высокой распространенностью данного заболевания и частыми сопутствующими метаболическими нарушениями. Наиболее важным результатом, полученным по результатам исследований, представленных в данном обзоре, является взаимовлияние дефицита тестостерона и хронического воспаления, которые усугубляются при наличии сопутствующего ожирения. Перспективными направлениями для дальнейших исследований могут быть изучение встречаемости и предрасполагающих факторов гипогонадизма у мужчин со спондилоартритами и РА в более крупных выборках, персонализация подбора ТЗТ у

мужчин с подагрой с учетом фармакокинетических данных, а также влияние в целом компенсации гипогонадизма на течение РЗ.

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

АС – анкилозирующий спондилит
 ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
 ГУ – гиперурикемия
 ДИ – доверительный интервал
 ИЛ – интерлейкин
 ЛГ – лютеинизирующий гормон
 МК – мочевая кислота
 ОР – отношение рисков
 ПсА – псориатический артрит

РА – ревматоидный артрит
 РЗ – ревматическое заболевание
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СПКЯ – синдром поликистозных яичников
 ТЗТ – тестостерон-заместительная терапия
 ФНО- α – фактор некроза опухоли α
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 АР – андрогенный рецептор

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Liegibel UM, Sommer U, Boercsoek I, et al. Androgen receptor isoforms AR-A and AR-B display functional differences in cultured human bone cells and genital skin fibroblasts. *Steroids*. 2003;68(14):1179-87. DOI:10.1016/j.steroids.2003.08.016
- Walker WH. Non-classical actions of testosterone and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010;365(1546):1557-69. DOI:10.1098/rstb.2009.0258
- Паневин Т.С. Влияние тестостерона на пуриновый обмен и подагру. *Андрология и генитальная хирургия*. 2021;22(3):11-7 [Panevin TS. Influence of testosterone on purine metabolism and gout. *Andrology and Genital Surgery*. 2021;22(3):11-7 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9784-2021-22-3-11-17
- Rettew JA, Huet-Hudson YM, Marriott I. Testosterone reduces macrophage expression in the mouse of toll-like receptor 4, a trigger for inflammation and innate immunity. *Biol Reprod*. 2008;78(3):432-7. DOI:10.1095/biolreprod.107.063545
- Corcoran MP, Meydani M, Lichtenstein AH, et al. Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women. *J Endocrinol*. 2010;206(2):217-24. DOI:10.1677/JOE-10-0057
- Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3313-8. DOI:10.1210/jc.2003-031069
- Torres-Chávez KE, Sanfins JM, Clemente-Napimoga JT, et al. Effect of gonadal steroid hormones on formalin-induced temporomandibular joint inflammation. *Eur J Pain*. 2012;16(2):204-16. DOI:10.1016/j.ejpain.2011.06.007
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):496-507 [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Draft of Russian clinical practice guidelines "Male hypogonadism". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(4):496-507 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12817
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *J Androl*. 2008;30(1):1-9. DOI:10.2164/jandrol.108.006486
- Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl*. 2009;32(6):587-98. DOI:10.1111/j.1365-2605.2008.00951.x
- Al Hayek A, Ajlouni K, Khader Y, et al. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Family Community Med*. 2013;20(3):179-86. DOI:10.4103/2230-8229.122006
- Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(9):967-81. DOI:10.1007/s40618-016-0480-2
- Garbagnati E, Boschetti M. Uric acid homeostasis in lean and obese girls during pubertal development. *Metabolism*. 1994;43(7):819-21. DOI:10.1016/0026-0495(94)90260-7

14. Doghrami PP, Wortmann RL. Hyperuricemia and gout: new concepts in diagnosis and management. *Postgrad Med.* 2012;124:98-109. DOI:10.3810/pgm.2012.11.2616
15. Stamp LK, Wells JE, Pitama S, et al. Hyperuricaemia and gout in New Zealand rural and urban Māori and non-Māori communities. *Int Med J.* 2013;43(6):678-84. DOI:10.1111/imj.12062
16. Pizzichini M, Di Stefano A, Resconi G, et al. Influence of testosterone on purine nucleotide turnover in rat kidney. *Horm Metab Res.* 1990;22:334-8. DOI:10.1055/s-2007-1004914
17. Marinello E, Leoncini R, Terzuoli L, et al. Effect of testosterone on purine nucleotide metabolism in rat liver. *Horm Metab Res.* 2004;36:614-9. DOI:10.1055/s-2007-1004914
18. Condorelli RA, Calogero AE, Di Mauro M, et al. Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index. *J Endocrinol Investig.* 2018;41:383-8. DOI:10.1007/s40618-017-0762-3
19. Mu L, Pan J, Yang L, et al. Association between the prevalence of hyperuricemia and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):104. DOI:10.1186/s12958-018-0419-x
20. Pui K, Waddell C, Dalbeth N. Early onset of hyperuricaemia and gout following treatment for female to male gender reassignment. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(12):1840-1. DOI:10.1093/rheumatology/ken391
21. Kurahashi H, Watanabe M, Sugimoto M, et al. Testosterone replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder. *Endocr J.* 2013;60(12):1321-7. DOI:10.1507/endocrj.ej13-0203
22. Ebert T, Jockenhövel F, Morales A, Shabsigh R. The Current Status of Therapy for Symptomatic Late-Onset Hypogonadism with Transdermal Testosterone Gel. *Eur Urol.* 2005;47(2):137-46. DOI:10.1016/j.eururo.2004.09.015
23. Cao W, Zheng R-D, Xu S-H, et al. Association between Sex Hormone and Blood Uric Acid in Male Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:4375253. DOI:10.1155/2017/4375253
24. He Y, Yang Q, Qing Y. Altered expression of androgen and its receptor might be involved in the pathogenesis of primary gouty arthritis. *Gout and Hyperuricemia.* 2015;2(2):56-61. DOI:10.3966/GH1506020203
25. Lim JH, Kim Y-K, Kim Y-S, et al. Relationship Between Serum Uric Acid Levels, Metabolic Syndrome, and Arterial Stiffness in Korean. *Korean Circ J.* 2010;40(7):314-20. DOI:10.4070/kcj.2010.40.7.314
26. Tong G, Hua X, Zhong Y, et al. Intensive insulin therapy increases sex hormone-binding globulin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(2):237-45. DOI:10.1530/eje-13-0557
27. Kuczera P, Adamczak M, Wiecek A. Endocrine Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2015;36(2):109-18. DOI:10.1515/prilozi-2015-0059
28. Mukhin IV, Ignatenko GA, Nikolenko VY. Dys hormonal disorders in gout: experimental and clinical studies. *Bull Exp Biol Med.* 2002;133:491-3. DOI:10.1023/a:1019826107916
29. Marinello E, Riario-Sforza G, Marcolongo R. Plasma follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and sex hormones in patients with gout. *Arthritis Rheum.* 1985;28(2):127-31. DOI:10.1002/art.1780280203
30. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol.* 2016;35(12):2983-7. DOI:10.1007/s10067-016-3330-x
31. Pikwer M, Giwercman A, Bergstrom U, et al. Association between testosterone levels and risk of future rheumatoid arthritis in men: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:573-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202781
32. Yang DD, Krasnova A, Nead KT, et al. Androgen deprivation therapy and risk of rheumatoid arthritis in patients with localized prostate cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(2):386-91. DOI:10.1093/annonc/mdx744
33. Forslind K, Hafström I, Ahlmén M, Svensson B; BARFOT Study Group. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):46-52. DOI:10.1136/ard.2006.056937
34. Прокаева Т.Б. Ревматоидный артрит у мужчин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1991 [Prokaeva T.B. Revmatoidnyi artrit u muzhchin: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1991 (in Russian)].
35. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(3):285-9. DOI:10.1093/rheumatology/41.3.285
36. Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, Sturrock RD. Prolonged hypogonadism in male patients with rheumatoid arthritis during flares in disease activity. *Br J Rheumatol.* 1988;27(6):440-4. DOI:10.1093/rheumatology/27.6.440
37. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, et al. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991;34(1):1-5. DOI:10.1002/art.1780340102
38. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Gonadal hormones in men with rheumatoid arthritis – from onset through 2 years. *J Rheumatol.* 2009;36(5):887-92. DOI:10.3899/jrheum.080558
39. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, et al. Anti-TNF and sex hormones. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:391-400. DOI:10.1196/annals.1351.037
40. Кондрашов А.А., Шостак Н.А. Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):700-7 [Kondrashov AA, Shostak NA. Composition of the body in male patients with rheumatoid arthritis with account of androgenic status. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):700-7 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-700-707
41. Straub RH, Härle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M. Tumor necrosis factor-neutralizing therapies improve altered hormone axes: an alternative mode of antiinflammatory action. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2039-46. DOI:10.1002/art.21946
42. Cutolo M, Serio B, Villaggio B, et al. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:131-42. DOI:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04210
43. Ивахненко О.И., Дубинина Т.В., Коротаева Т.В., Лиля А.М. Клинико-экономическая оценка применения генно-инженерных биологических препаратов и таргетных синтетических препаратов при анкилозирующем спондилите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. *Современная ревматология.* 2022;16(4):46-56 [Ivakhnenko OI, Dubinina TV, Korotaeva TV, Lila A.M. Clinical and economic evaluation of the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs and targeted synthetic antirheumatic drugs for ankylosing spondylitis in context of the Russian healthcare system. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(4):46-56 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-4-46-56
44. Perez-Garcia LF, Te Winkel B, Carrizales JP, et al. Sexual function and reproduction can be impaired in men with rheumatic diseases: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3):557-73. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.02.002
45. Melillo N, Corrado A, Quarta L, et al. Psoriatic arthritis and Klinefelter syndrome: case report. *Clin Rheumatol.* 2007;26(3):443-4. DOI:10.1007/s10067-005-0153-6
46. Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, et al. Influence of tumor necrosis factor- α inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients. *Fertil Steril.* 2014;101(2):359-65. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.10.048
47. Almeida BP, Saad CG, Souza FH, et al. Testicular Sertoli cell function in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):1075-9. DOI:10.1007/s10067-013-2215-5
48. McNeilly AS. Diagnostic applications for inhibin and activins. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;359(1-2):121-5. DOI:10.1016/j.mce.2011.06.017

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

Структурно-функциональные характеристики головного мозга и их роль в формировании пищевого поведения при ожирении

Ю.Г. Самойлова¹, Д.В. Подчиненова², М.В. Матвеева¹, Д.А. Кудлай^{2,3}, О.А. Олейник¹, И.В. Толмачев¹, И.С. Каверина¹, Т.Д. Вачадзе¹, М.А. Коваренко¹, О.А. Логинова¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

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

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Ожирение является одной из важнейших проблем общественного здравоохранения, решение которой требует новых подходов. Несмотря на все предпринимаемые меры, разработанные поведенческие и терапевтические вмешательства продемонстрировали ограниченную эффективность в сдерживании эпидемии ожирения. Результаты визуализационных исследований головного мозга свидетельствуют о существовании факторов нейронной уязвимости и структурных изменений, которые связаны с развитием ожирения и расстройств пищевого поведения. Данный обзор подчеркивает клиническую актуальность исследований в области нейровизуализации головного мозга у лиц с ожирением, что необходимо для предотвращения рискованного поведения, ранней диагностики, а также разработки новых более безопасных и эффективных методов лечения.

Ключевые слова: функциональная магнитно-резонансная томография, пищевое поведение, нейровизуализация, ожирение

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Подчиненова Д.В., Матвеева М.В., Кудлай Д.А., Олейник О.А., Толмачев И.В., Каверина И.С., Вачадзе Т.Д., Коваренко М.А., Логинова О.А. Структурно-функциональные характеристики головного мозга и их роль в формировании пищевого поведения при ожирении. Терапевтический архив. 2023;95(5):434–437. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202228

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Structural and functional characteristics of the brain and their role in the development of eating behaviour in obesity: A review

Iuliia G. Samoiloval¹, Daria V. Podchinenova², Mariia V. Matveeva¹, Dmitry A. Kudlay^{2,3}, Oxana A. Oleynik¹, Ivan V. Tolmachev¹, Irina S. Kaverina¹, Tamara D. Vachadze¹, Margarita A. Kovarenko¹, Olga A. Loginova¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

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

³National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia

Abstract

Obesity is a major public health problem that requires new approaches. Despite all interventions, the behavioural and therapeutic interventions developed have demonstrated limited effectiveness in curbing the obesity epidemic. Findings from imaging studies of the brain suggest the existence of neural vulnerabilities and structural changes that are associated with the development of obesity and eating disorders. This review highlights the clinical relevance of brain neuroimaging research in obese individuals to prevent risky behaviour, early diagnosis, and the development of new safer and more effective treatments.

Keywords: functional magnetic resonance imaging, eating behavior, neuroimaging, obesity

For citation: SamoilovaluG, Podchinenova DV, Matveeva MV, Kudlay DA, Oleynik OA, Tolmachev IV, Kaverina IS, Vachadze TD, Kovarenko MA, Loginova OA. Structural and functional characteristics of the brain and their role in the development of eating behaviour in obesity: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):434–437. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202228

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Подчиненова Дарья Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. Тел.: +7(923)403-49-31; e-mail: darvas_42@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6212-4568

[✉]Daria V. Podchinenova. E-mail: darvas_42@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6212-4568

Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-2667-4842

Iuliia G. Samoiloval. ORCID: 0000-0002-2667-4842

Матвеева Мария Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Mariia V. Matveeva. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Кудлай Дмитрий Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»». ORCID: 0000-0003-1878-4467

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Олейник Оксана Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-2915-384X

Oxana A. Oleynik. ORCID: 0000-0002-2915-384X

В последние годы заболеваемость ожирением резко возросла и представляет собой проблему общественного здравоохранения, для решения которой приходится искать эффективные и масштабируемые стратегии вмешательства.

По данным Всемирной организации здравоохранения, бремя хронических неинфекционных заболеваний непрерывно росло в последние годы во всем мире и в 2021 г. они стали причиной 90% смертей и 85% лет жизни с инвалидностью в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения. Вызывает тревогу тот факт, что наблюдается постоянный рост распространенности избыточной массы тела, и ни одно государство не находится на пути к достижению цели остановить рост распространенности ожирения к 2025 г. [1].

Поскольку ожирение является многофакторным заболеванием со сложной этиологией, а успех вмешательств зависит от индивидуальных особенностей, не существует универсального способа лечения [2]. Невозможно полностью составить тактический план борьбы с ожирением без учета того, как организм взаимодействует с окружающей его пищевой средой.

Использование современных методов нейровизуализации головного мозга (ГМ) позволило расширить представления о диагностике пищевого поведения (ПП) при ожирении в детском возрасте [3].

С данной точки зрения особый интерес представляет понимание патофизиологических и нейроповеденческих процессов, ассоциированных с развитием ожирения.

Целью данного обзора является определение новых перспективных областей для дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе данного заболевания, что особенно перспективно в связи с ограниченным спектром терапевтических подходов в педиатрической практике [4]. Проанализированы результаты исследований по данной тематике за 2011–2023 гг. в базе PubMed.

Роль внешних стимулов в формировании пищевых привычек и развитии ожирения

Принцип выбора продуктов в большей степени обусловлен органолептическими свойствами, нежели каким-либо другим фактором, таким как цена, удобство или полезность для здоровья [5]. Вкус и запах оказывают большее влияние на выбор пищи и удовольствие от еды, а визуальные, вкусовые и обонятельные сигналы могут влиять на мотивацию и решение принять пищу [6].

Следовательно, при постоянном увеличении массы тела ПП и аппетит могут регулироваться не чувством голода и насыщения, а внешними факторами. Возникающие в результате изменения метаболических и аффективных

реакций на пищу впоследствии предрасполагают людей с ожирением к дальнейшему увеличению массы тела [6].

С нейробиологической точки зрения формирование потребности в еде связано с повышенной активностью в разветвленной сети мезокортиколимбических структур, которые модулируют несколько систем нейротрансмиттеров (например, допамин, эндоканнабиноид, глутамат), чтобы включить гедонические, обучающие, эмоциональные и гомеостатические сигналы, вызывая тягу к вкусной пище [7].

Чаще всего в литературе по нейровизуализации ГМ утверждается, что неадекватные модели питания возникают в результате изменений в системах вознаграждения, которые регулируют гедонистическое питание. Согласно этой точке зрения органолептические свойства вкусных продуктов могут блокировать сигналы физиологических систем отрицательной обратной связи, которые предназначены для сдерживания переизбытка [8].

Ожирение и функциональная активность ГМ

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) признана «золотым стандартом» в оценке функций нейронов, связанных с питанием [9]. Нейровизуализационные исследования с применением фМРТ позволили получить представление о связанных с ожирением изменениях в реакции ГМ на пищевые сигналы и улучшить наше понимание биологических и поведенческих механизмов, которые предрасполагают к переизбытку и ожирению [6].

Метод основан на регистрации BOLD-сигнала (blood oxygen level-dependent) от участков коры ГМ при выполнении определенных заданий (стимулов, парадигм), так как в ответ на активацию нейронов происходит изменение параметров кровотока, что отражается на магнитно-резонансном сигнале [10].

В формировании ПП задействованы многие области ГМ, для визуализации которых могут быть использованы различные методики визуализации и функциональной оценки.

Получить доступ к подкорковым областям и стволовым частям ГМ труднее, чем к коре, с помощью МРТ из-за их меньшего размера и большего расстояния от радиочастотных катушек. При исследовании таких мозговых структур, как гипоталамус и ядро солитарного тракта, чаще возникают артефакты, связанные с глотанием и сердцебиением [11, 12]. Более высокая напряженность магнитного поля МРТ 7 Тесла (7 Тл) позволяет более точно оценить изменения BOLD-сигнала [13].

Кроме того, улучшенные контрасты BOLD, наблюдаемые с помощью 7Тл-сканеров, могут давать повышенную статистическую мощность, позволяя делать более надежные

Информация об авторах / Information about the authors

Толмачев Иван Владиславович – канд. мед. наук, доц. каф. медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-2888-5539

Каверина Ирина Сергеевна – науч. сотр. научно-образовательной лаб. «Бионические цифровые платформы» ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-9748-482X

Вачадзе Тамара Джамбуловна – ординатор каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-6384-1972

Коваренко Маргарита Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-5012-0364

Логина Ольга Александровна – ординатор каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-8836-0814

Ivan V. Tolmachev. ORCID: 0000-0002-2888-5539

Irina S. Kaverina. ORCID: 0000-0001-9748-482X

Tamara D. Vachadze. ORCID: 0000-0001-6384-1972

Margarita A. Kovarenko. ORCID: 0000-0002-5012-0364

Olga A. Loginova. ORCID: 0000-0002-8836-0814

ные выводы как на индивидуальном, так и на групповом уровне [14, 15].

Существуют методики проведения процедуры фМРТ в покое, однако результаты такого исследования сложнее интерпретировать, так как во время пребывания в состоянии покоя пациенты могут испытывать различные когнитивные и перцептивные состояния, которые невозможно отследить [16]. С данной точки зрения использование различных стандартизированных стимулов более эффективно для таргетирования определенных нейронных процессов.

Парадигмы фМРТ и ожирение

Результаты исследований фМРТ неизменно связывают ожирение с повышенным мотивационным стремлением к еде, усилением реакции вознаграждения на пищевые сигналы и нарушением процессов их самоконтроля [6].

Для оценки активности структур ГМ, ассоциированных с потреблением пищи, при проведении фМРТ могут использоваться следующие способы активации [17]:

1. Визуальная стимуляция. Наиболее часто используемый метод оценки реакции ГМ на пищу – размещение изображений на экране. Преимуществами данного метода являются простота создания, быстрота проведения исследования, но более высокой точности можно достичь только в том случае, если исследуемый осведомлен, что увиденное на изображении блюдо он сможет употребить после проведенного сканирования.

Однако предпочтения у каждого человека строго индивидуальны, поэтому разные изображения могут вызывать разные реакции в ГМ. Продукты, которые ранее употреблялись участниками, становятся прогностическими стимулами, способными вызывать условные изменения, в то время как образы незнакомой пищи – нет [17, 18].

2. Обонятельная стимуляция. Ароматы пищи – это мощные сигналы, активирующие различные участки ГМ. Система восприятия запахов более тесно интегрирована с физиологией, регулирующей метаболизм, чем зрительная система, и является важной целью исследования в связи с поиском и потреблением пищи. Кроме того, в отличие от изображений, которые дают только представление о еде, ароматы пищи указывают на ее наличие.

При всех этих преимуществах основная причина, по которой обонятельная стимуляция используется реже, заключается в том, что доставка запаха в сканер является дорогостоящей и требует значительного уровня знаний для запуска и обслуживания ольфактометров.

3. Оральная стимуляция. Происходит во время потребления пищи и представляет собой своеобразный аспект ПП. Относительно неизученное преимущество оценки оральной стимуляции заключается в том, что питательные вещества могут потребляться и метаболизироваться. Этот процесс связан с каскадом событий, включая желудочную секрецию, высвобождение гормонов и передачу нервных сигналов от кишечника к ГМ. Это дает возможность изучить динамическую ось кишечник–ГМ, которая становится основным фактором в понимании метаболизма и ПП в здоровом состоянии и при заболеваниях. Данный вид стимуляции имеет ряд недостатков, таких как возможность использования только жидких субстанций, искажение сигнала при глотании, что снижает качество снимков [16, 17].

Таким образом, измерение реакции ГМ как на внеоральную стимуляцию, так и на стимуляцию ротовой полости обеспечивает более всестороннюю оценку так называемых «цепей пищевого вознаграждения» и может быть ценным для интерпретации полученных результатов [19].

Активация областей ГМ и вероятный набор массы тела

Прием вкусной пищи увеличивает активацию в областях, связанных с вознаграждением, как у людей, так и у других животных, включая вентральный и дорсальный стриатум, средний мозг, миндалевидное тело и орбито-фронтальную кору [7], и вызывает высвобождение дофамина в дорсальном стриатуме, причем высвобождаемое количество коррелирует с удовольствием от еды и калорийностью пищи у людей [2].

Известно, что у людей с ожирением меньше рецепторов дофамина D2 в полосатом теле, чем у худых, и они демонстрируют сниженную реакцию в областях, важных для обработки вознаграждения при употреблении вкусной пищи [20].

Однако D. Val-Laillet и соавт. (2015 г.) в своем обзоре пришли к выводу, что большинство проспективных и экспериментальных исследований не подтвердило теорию дефицита вознаграждения при ожирении, хотя имеющиеся данные свидетельствуют о том, что сниженная дофаминовая сигнальная способность может в значительной степени быть результатом переадаптации, но не стимулирует компенсаторное переадаптацию [2].

Последние данные также свидетельствуют о негативном влиянии избыточной массы тела на структуру тканей ГМ. Растущее количество работ говорит о том, что ожирение приводит к изменениям как макроструктуры, так и связей между нейронами в ГМ [9, 21]. Обращается внимание на ассоциации между распространенностью ожирения, наличием когнитивных расстройств и деменции и повышенным риском развития болезни Альцгеймера [9].

Несмотря на научный интерес к проблеме ожирения и расстройствам ПП требуются дальнейшие исследования для расширения представлений о патофизиологических и нейроповеденческих механизмах, лежащих в основе этих заболеваний, чтобы эффективно предотвращать установки, связанные с переадаптацией, а также разрабатывать новые методы лечения, более безопасные и адаптированные для каждого пациента.

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

ГМ – головной мозг

ПП – пищевое поведение

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
BOLD-сигнал (blood oxygen level-dependent)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO European Regional Obesity Report 2022. World Health Organization. Regional Office for Europe. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747>. Accessed: 07.03.2023.
2. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *NeuroImage: Clinical*. 2015;8:1-31. DOI:10.1016/j.nicl.2015.03.016
3. Олейник О.А., Кудлай Д.А., Самойлова Ю.Г., и др. Применение технологий нейровизуализации головного мозга при ожирении в детском возрасте. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(6):91-6 [Olejnik O, Kudlaj D, Samojlova Ju, et al. Application of brain neuroimaging technologies for childhood obesity. *Pediatrics n.a. GN Speransky*. 2021;100(6):91-6 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2021-100-6-91-96
4. Frisoni GB, Altomare D, Thal DR, et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. *Nat Rev Neurosci*. 2022;23(1):53-66. DOI:10.1038/s41583-021-00533-w
5. Harnischfeger F, Dando R. Obesity-induced taste dysfunction, and its implications for dietary intake. *Int J Obes*. 2021;45(8):1644-55. DOI:10.1038/s41366-021-00855-w
6. Makaronidis JM, Batterham RL. Obesity, body weight regulation and the brain: insights from fMRI. *B J Radiol*. 2018;20170910. DOI:10.1259/bjr.20170910
7. Morales I, Berridge KC. 'Liking' and 'wanting' in eating and food reward: Brain mechanisms and clinical implications. *Physiol Behav*. 2020;227:113152. DOI:10.1016/j.physbeh.2020.113152
8. Kung PH, Soriano-Mas C, Steward T. The influence of the subcortex and brain stem on overeating: How advances in functional neuroimaging can be applied to expand neurobiological models to beyond the cortex. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(4):719-31. DOI:10.1007/s11154-022-09720-1
9. Drelich-Zbroja A, Matuszek M, Kaczor M, Kuczyńska M. Functional Magnetic Resonance Imaging and Obesity – Novel Ways to Seen the Unseen. *J Clin Med*. 2022;11(12):3561. DOI:10.3390/jcm11123561
10. Sager G, Akgun E, Abuqbeith M, et al. Comparison of brain F-18 FDG PET/MRI with PET/CT imaging in pediatric patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;206:106669. DOI:10.1016/j.clineuro.2021.106669
11. Neseliler S, Han JE, Dagher A. The Use of Functional Magnetic Resonance Imaging in the Study of Appetite and Obesity. In: *Appetite and Food Intake*. Second edition. Boca Raton: CRC Press, 2017. Previous edition: CRC Press; 2017; p. 117-34. DOI:10.1201/9781315120171-6
12. Yoshikawa A, Masaoka Y, Yoshida M, et al. Heart Rate and Respiration Affect the Functional Connectivity of Default Mode Network in Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging. *Front Neurosci*. 2020;14. DOI:10.3389/fnins.2020.00631
13. Trattinig S, Springer E, Bogner W, et al. Key clinical benefits of neuroimaging at 7 T. *NeuroImage*. 2018;168:477-89. DOI:10.1016/j.neuroimage.2016.11.031
14. Torrisi S, Chen G, Glen D, et al. Statistical power comparisons at 3T and 7T with a GO/NOGO task. *NeuroImage*. 2018;175:100-10. DOI:10.1016/j.neuroimage.2018.03.071
15. Viessmann O, Polimeni JR. High-resolution fMRI at 7 Tesla: challenges, promises and recent developments for individual-focused fMRI studies. *Curr Opin Behav Sci*. 2021;40:96-104. DOI:10.1016/j.cobeha.2021.01.011
16. Veldhuizen MG, Cecchetto C, Fjaldstad AW, et al. Future Directions for Chemosensory Connectomes: Best Practices and Specific Challenges. *Front Syst Neurosci*. 2022;16. DOI:10.3389/fnsys.2022.885304
17. Smeets PA, Dagher A, Hare TA, et al. Good practice in food-related neuroimaging. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(3):491-503. DOI:10.1093/ajcn/nqy344
18. Veldhuizen MG, Babbs RK, Patel B, et al. Integration of Sweet Taste and Metabolism Determines Carbohydrate Reward. *Curr Biol*. 2017;27(16):2476-85.e6. DOI:10.1016/j.cub.2017.07.018
19. Althubeati S, Avery A, Tench CR, et al. Mapping brain activity of gut-brain signaling to appetite and satiety in healthy adults: A systematic review and functional neuroimaging meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;136:104603. DOI:10.1016/j.neubiorev.2022.104603
20. Devoto F, Coricelli C, Paulesu E, Zapparoli L. Neural circuits mediating food cue-reactivity: Toward a new model shaping the interplay of internal and external factors. *Front Nutr*. 2022;9. DOI:10.3389/fnut.2022.954523
21. Steward T, Wierenga CE. Foreword to the special issue on the neuroscience of obesity and related disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(4):679-81. DOI:10.1007/s11154-022-09739-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

Использование натрия гиалуроната для терапии заболеваний верхних конечностей

Ю.С. Филатова[✉], М.В. Ильин

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Аннотация

Самыми распространенными заболеваниями верхней конечности являются остеоартрит (ОА) суставов кистей, латеральный эпикондилит, тендинит мышц плеча, адгезивный капсулит. Реже встречаются ОА плечевого и акромиально-ключичного суставов. Развитие острой и подострой боли в локтевом и плечевом суставах в подавляющем большинстве случаев определяется патологией мягких тканей: мышц, связочного аппарата и связанных с ним синовиальных сумок, что затрудняет диагностику, а клиническая и рентгенологическая неоднородность ОА суставов кистей является очень сложной патологией для изучения, а также для создания единых алгоритмов терапии. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами эффективна в краткосрочной перспективе, но имеет ряд побочных эффектов. Несмотря на разнообразие попыток терапии с успешным и неуспешным исходом, внимание исследователей уже несколько десятилетий обращено на инъекционную терапию гиалуроновой кислотой. В статье приведены данные исследований, доказывающие противовоспалительное действие гиалуроновой кислоты в терапии ОА, а также результаты клинических исследований и данных системных метаанализов, демонстрирующие эффективность внутрисуставной и околосуставной терапии тендинопатий верхней конечности. Большинство цитируемых исследований продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость 1% гиалуроната натрия. На отечественном рынке он представлен препаратом Флексотрон Форте 3 мл. Авторами приводятся результаты исследований, демонстрирующие эффективность и безопасность использования Флексотрон Форте 1%, 3 мл в клинической практике.

Ключевые слова: остеоартрит, гиалуроновая кислота, внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты, остеоартрит суставов кистей, тендиниты, эпикондилит, тендинит вращательной манжеты, акромиально-ключичный остеоартрит, Флексотрон Форте 1%, 3 мл.

Для цитирования: Филатова Ю.С., Ильин М.В. Использование натрия гиалуроната для терапии заболеваний верхних конечностей. Терапевтический архив. 2023;95(5):438–443. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202273

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

The use of sodium hyaluronate to treat upper limb disease: A review

Yulia S. Filatova[✉], Mikhail V. Ilyin

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract

The most common diseases of the upper limb are osteoarthritis (OA) of the joints of the hands, lateral epicondylitis, tendinitis of the shoulder muscles, adhesive capsulitis. OA of the shoulder and acromioclavicular joints is less common. The development of acute and subacute pain in the elbow and shoulder joints in the vast majority of cases is determined by the pathology of soft tissues: muscles, ligamentous apparatus and related synovial bags, making it difficult to diagnose. A clinical and radiological heterogeneity of OA of the joints of the hands is a very complex pathology for the study, and also to create a unified algorithms for therapy. Therapy nonsteroidal anti-inflammatory drugs are effective in the short term, but it has several side effects. Despite a variety of attempts at therapy with successful and unsuccessful outcome, the attention of researchers for several decades converted to the injection therapy with hyaluronic acid. The article presents the data of studies demonstrating the anti-inflammatory effect of hyaluronic acid in the treatment of OA, as well as the results of clinical trials and data system of meta-analysis demonstrating the effectiveness of intra-articular and extra-articular therapy tendinopathy of the upper limb. Most of the cited studies demonstrated the efficacy and good tolerance of 1% sodium hyaluronate. In the domestic market it is presented in the drug Flexotron Forte. The authors provide the results of the study results, demonstrating the efficacy and safety of using Flexotron Forte to clinical practice.

Keywords: osteoarthritis, hyaluronic acid, intra-articular administration of hyaluronic acid in osteoarthritis of the joints of the hands, tendency, epicondylitis, tendinitis of the rotator cuff, acromioclavicular osteoarthritis, Flexotron Forte

For citation: Filatova YuS, Ilyin MV. The use of sodium hyaluronate to treat upper limb disease: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):438–443. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202273

Введение

К патологии верхней конечности в терапевтической практике можно отнести остеоартрит (ОА) суставов кистей (СК) как самое частое заболевание суставов и патологию связочного аппарата, которой чаще всего подвержены локтевые и плечевые суставы.

В современной популяции ежегодно фиксируется 15 новых случаев острой и хронической боли в плече на

1 тыс. жителей. В США боль в плече становится причиной 4,5 млн ежегодных визитов к врачу, а суммарные затраты на ее лечение составляют около 7 млрд дол. [1].

Основными причинами боли в плече являются травмы или тендинит мышц, осуществляющих основные движения в плечевом суставе (вращающая манжета плеча), адгезивный капсулит, ОА плечевого и акромиально-ключичного суставов. Причем развитие острой и подострой боли

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Филатова Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии им. Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного последиplomного образования. Тел.: +7(920)101-98-87; e-mail: y.s.filatova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3024-9483

Ильин Михаил Витальевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии им. Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного последиplomного образования. ORCID: 0000-0001-6278-374X

[✉]Yulia S. Filatova. E-mail: y.s.filatova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3024-9483

Mikhail V. Ilyin. ORCID: 0000-0001-6278-374X

в подавляющем большинстве (более 90%) случаев определяется патологией мягких тканей: мышц, связочного аппарата и связанных с ним синовиальных сумок [1, 2].

Среди патологии локтевого сустава латеральный эпикондилит встречается чаще, чем медиальный. Это подтверждают данные R. Shiri и соавт. [3], которые в 2000–2001 гг. обследовали 4783 жителя Финляндии и пришли к выводу, что латеральный эпикондилит выявлен в 1,3% случаев, а медиальный – лишь в 0,4%. При этом отмечена четкая ассоциация этой патологии с такими факторами, как курение, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, низкий уровень образования, повторяющаяся или чрезмерная нагрузка на кисть.

Остеoarтрит суставов кистей

ОА является весьма частым заболеванием во всем мире с предполагаемой распространенностью в 2019 г. 527,81 млн человек, что резко увеличилось на 113,25% по сравнению с 1990 г. [4]. ОА СК оказался второй по численности локализацией ОА после ОА коленных суставов, составляя примерно 23,7% общего числа случаев ОА в 2019 г., и его распространенность увеличилась на 91,84% с 1990 по 2019 г. [4].

Традиционно считается, что ОА является заболеванием суставов с повреждением и потерей хряща, хотя в последние годы стало очевидно, что ОА – более сложное заболевание, поражающее все ткани внутри сустава [5]. Кроме того, особенно при эрозивном ОА СК признана важность локального воспаления, и важная роль в патогенезе ОА приписывается дисбалансу цитокинов в пользу провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1 и 6, которые запускают порочный круг, приводящий к активации катаболических ферментов и дезинтеграноподобной металлопротеиназы с тромбоспондиновым мотивом (ADAMTS) и, как конечный результат, к повреждению хряща [5, 6]. По этим причинам в последние десятилетия предприняты усилия по поиску новых потенциальных терапевтических мишеней при ОА, и в настоящее время разрабатываются новые лекарственные препараты. Кроме того, ряд существующих традиционных и биологических модифицирующих заболевание противоревматических препаратов, включая гидроксихлорохин, метотрексат, ингибиторы фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 и 6, обычно используемых для лечения воспалительных артропатий, апробированы для лечения ОА и исследованы также в терапии эрозивного ОА СК [7]. Однако использование этих групп препаратов в лечении ОА СК не увенчалось успехом [8, 9].

Поскольку в настоящее время отсутствует патогенетическая терапия ОА, методы лечения направлены на уменьшение боли и улучшение функциональных результатов. Распространенное нехирургическое лечение ОА включает нестероидные противовоспалительные препараты и внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов (ГКС) [10]. Тем не менее внимание исследователей обращено на внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГК) как приемлемый альтернативный метод лечения ОА в целом и ОА СК в частности.

ГК является частью синовиальной жидкости и здорового хряща. Доказано, что реологические свойства и молекулярный состав ГК имеют важное значение для синовиальной жидкости, которая играет ключевую роль в амортизации суставов. Кроме этого, ГК – важный регулятор иммунных и анаболических процессов (взаимодействует с рецепторами хондроцитов, фибробластов и макрофагальных клеток) [11], подавляет выработку макрофагами простагландина E2 посредством подавления нуклеарного фактора каппа-би [12].

Также продемонстрировано снижение экспрессии и выработки матриксных металлопротеиназ, протеаз, участвующих в деградации матриксных белков, которые способствуют целостности сустава, в присутствии ГК [13].

Еще в 2006 г. S. Fuchs и соавт. при сравнении внутрисуставного введения ГКС и внутрисуставного введения ГК при ОА запястно-пястного сустава (ЗППС) продемонстрировали, что действие ГК по сравнению с триамцинолоном достигается медленнее, но результаты указывают на превосходящий длительный эффект ГК через 6 мес после окончания периода лечения [14]. Эти обнадеживающие данные подтверждены 6-месячным ретроспективным сравнительным исследованием у пациентов с эрозивной и неэрозивной формами ОА СК, в котором оценивалась эффективность препарата ГК против ацетонида триамцинолона у 100 пациентов [15]. Также авторы исследования продемонстрировали, что ГК подтвердила высокую эффективность в снижении боли и улучшение функции у пациентов с более тяжелыми симптомами в долгосрочной перспективе.

В исследовании В. Neuwirth и соавт. оценивалась эффективность внутрисуставной терапии ОА ЗППС, где в 3 группах, получающий ГК, плацебо и ГКС внутрисуставно, продемонстрировано, что в группах стероидов и плацебо на 4-й неделе боли были значительно меньше по сравнению с исходным уровнем, но этот эффект исчез к 12-й неделе. Только инъекции ГК продолжали обеспечивать облегчение боли через 12 и 26 нед по сравнению с исходным уровнем [16].

В рандомизированном исследовании проведено сравнение внутрисуставного введения ГК с плацебо. Авторы продемонстрировали, что, несмотря на краткосрочный анальгетический эффект плацебо, на 24-й неделе в группе, принимавшей ГК, обнаружены статистически значимые улучшения функции ($p=0,001$) и боли по Визуальной аналоговой шкале – ВАШ ($p=0,002$) [17].

Н. Abdelsabor Sabaah и соавт. провели исследование, чтобы сравнить эффективность обогащенной тромбоцитами плазмы с инъекциями ГК и кортикостероидами при ОА ЗППС на основе клинических и функциональных показателей результата. Результаты исследования продемонстрировали, что все 3 типа инъекций (обогащенная тромбоцитами плазма, ГК, стероиды) дали хорошие результаты при ОА основания большого пальца в отношении улучшения боли и функции кисти, но только ГК имела длительный эффект и наилучшие результаты при боли и функции [18].

Для разрешения разногласий по поводу внутрисуставного введения ГК создана Европейская консенсусная группа по внутрисуставному введению ГК (EUROVISCOS), которая опубликовала подробные рекомендации по внутрисуставной терапии, о ее показаниях и противопоказаниях при ОА [19]. Также назначена многонациональная междисциплинарная техническая экспертная группа (ТЭГ) для выявления предикторов эффективности внутрисуставного введения ГК и для определения критериев ее успешности [20]. Международная ТЭГ согласовала показания для внутрисуставного введения препаратов ГК, касающиеся конкретных локализаций [21]. Относительно ОА СК ТЭГ пришла к выводу, что показанием для терапии является ОА СК I–II–III степеней по Келлгрэну–Лоуренсу, а одним из противопоказаний терапии ГК является IV степень и, в отдельных случаях, пациенты в возрасте от 50 до 75 лет с выраженными клиническими проявлениями, продолжительностью боли более 3 мес, определяемыми как общая оценка боли в руке более 30 мм по шкале 0–100 ВАШ и функциональный индекс ОА кисти (FHOA) >6 баллов [19, 21].

Патология связочного аппарата

Боль в плече является самой распространенной жалобой и занимает 2-е место среди причин обращения за первичной медицинской помощью среди всех пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями. Возраст пациента подчас является фактором, определяющим спектр патологии: травма вращательной манжеты плеча чаще наблюдается у молодых людей, тогда как адгезивный капсулит, ОА аркомиально-ключичного сустава распространены в среднем и пожилом возрасте [22].

Тендинопатии становятся все более распространенной патологией, негативно влияющей на качество жизни пациентов. На сегодняшний день в патофизиологическом процессе тендинопатий идентифицировано множество механизмов. Ряд внутренних и внешних факторов риска может способствовать их патогенезу, включая механическую перегрузку, возраст, пол, а также генетические, эндокринные и метаболические нарушения [23, 24]. Воспаленные сухожилия демонстрируют разнообразие структурных изменений: повышенный апоптоз теноцитов, разрушение коллагеновых волокон со снижением выработки коллагена I типа, увеличение выработки коллагена III типа и неэффективный неоангиогенез [25]. Пациенты предъявляют жалобы на боль в области сустава, которая усиливается при активных физических нагрузках и в повседневной жизни. Другими клиническими признаками являются локальная болезненность при пальпации, ограничение объема движений и умеренный отек.

Высокая нагрузка и микротравматизация связочного аппарата суставов способны вызывать ремоделирование матрицы сухожилия посредством механизма, который включает дегградацию коллагена, фагоцитоз фрагментов, полученных теноцитами, и последующий компенсаторный фибриллогенез, который восстанавливает целостность структуры сухожилия. В исследованиях доказано, что повторные микротравмы способны ослабить структуру сухожилия в долгосрочной перспективе [26], а отсутствие нагрузки на сухожилия приводит к патологическим изменениям структуры коллагена, сходным с таковыми при чрезмерном использовании [27]. E. Chisari и соавт. подчеркнуто, что длительное состояние низкоуровневого воспаления, обычно встречающегося при хронической тендинопатии, может рассматриваться как фактор риска «неудачной реакции заживления» после острого повреждения сухожилия [28]. В обоих случаях сухожилие теряет свою функциональную и структурную целостность с разрушением волокон и снижением устойчивости к механическому воздействию.

В лечении патологии плечевого сустава, ассоциированной с повреждением связочного аппарата, используются консервативные и хирургические методы. За последнее десятилетие опубликовано несколько систематических обзоров, где сравнивалась эффективность лечения по ряду критериев, включая боль, объем движений, функциональные ограничения и трудоспособность. Пероральные нестероидные противовоспалительные препараты могут быть эффективны в краткосрочной перспективе у людей с острым тендинитом/субакромиальным бурситом [29]. Однако большинство авторов не рекомендуют изолированный прием подобных препаратов при указанных состояниях. Инъекции ГКС в субакромиальное пространство и физиотерапевтические методы, часто в комплексе, составляют основу консервативного лечения патологии ротаторной манжеты. Но в исследовании, где оценивалось сочетание внутрисуставного введения ГКС с курсом физиотерапии,

продемонстрировано, что 30% пациентов после окончания курса терапии продолжали испытывать боль в плече [30].

В последние годы все активнее обсуждается возможность применения ГК в терапии связочного аппарата, но до сих пор нет единого мнения о «золотом стандарте» лечения. Однако применение ГК может вызывать несколько модифицирующих заболевание эффектов, приводя к усилению регенерации теноцитов, восстановлению соотношения коллагена I и III типов, снижению апоптоза и ангиогенетическим изменениям [31, 32].

Первое экспериментальное наблюдение за воздействием ГК на биомеханику и восстановление сухожилий относится к 1980 г. и проведено на обезьянах. R. St Onge с соавт. продемонстрировали улучшение объема движений обработанного ГК сухожилия, что указывает на возможную ее роль в первичном восстановлении сухожилия [33]. С тех пор эффект применения ГК оценивался на многочисленных моделях животных, от грызунов до приматов, как *in vitro*, так и *in vivo*. ГК оказывала благоприятное воздействие как на место репарации, так и на синовиальную оболочку, уменьшая периферическую воспалительную реакцию и способствуя заживлению повреждения за счет вовлечения эпителиоцитов и эндотелиоцитов в процесс репарации.

Еще в 1985 г. продемонстрировано преимущество введения ГК 1% и 0,5% над триамцинолоном, а также ее эффективность в предотвращении спаечного процесса и быстром заживлении сухожилий [34]. Некоторые клинические исследования выявили благоприятное влияние ГК на вязкоупругость сухожилий [35]. Сообщалось о превосходстве инъекций ГК над другими консервативными методами лечения [36]. В нескольких исследованиях изучалась связь между ингибированием фибробластической пролиферации, индуцированной ГК, стабилизацией коллагена II типа и снижением концентрации коллагена III типа в сухожилии [37, 38]. В настоящее время способность ГК стимулировать новый непрямой синтез коллагена I типа все еще обсуждается, в то время как ее способность повышать жизнеспособность и пролиферацию клеток доказана [39]. Кроме того, ГК, по-видимому, дозозависимым образом ингибирует экспрессию промжуточных факторов, которые играют ключевую роль в воспалительных путях (нуклеарный фактор каппа-би). Это противовоспалительное действие дополняется способностью экзогенной ГК уменьшать фрагментацию эндогенной ГК, стимулируя синтез новой [40]. Что касается терапевтического протокола, кратность введения препарата в настоящий момент обсуждается [41].

Тендинопатия вращательной манжеты является наиболее распространенной причиной боли в плече, с постоянно растущей частотой, которая варьирует от 5 до 40%, особенно поражая сухожилие надостной кости [42]. F. Meloni и соавт. сравнили инъекции ГК с плацебо и физиотерапией, оценивая эффективность терапии под контролем ультразвукового исследования при тендинопатии в течение 9 мес наблюдения [43]. Оба метода лечения приводят к облегчению боли и клиническому улучшению в краткосрочной перспективе, но в группе ГК значительное улучшение сохранялось через 12 нед наблюдения.

A. Frizziero и соавт. в проспективном исследовании изучали эффекты инъекций ГК в субакромиальное пространство по сравнению с экстракорпоральной ударно-волновой терапией у пациентов с некальфицирующей тендинопатией надостной кости. Это исследование подтвердило выводы F. Meloni, показывающие, что одна инъекция ГК в

неделю в течение 3 нед приводила к клиническому облегчению в конце лечения и на срок до 3 мес [43].

Сравнивая физиотерапию отдельно или в сочетании с инъекциями ГК при лечении тендинопатии надостной мышцы, С. Flores и соавт. обнаружили, что пациенты, получавшие физиотерапию и ГК, значительно раньше возвращались к работе и нуждались в меньшем количестве сеансов реабилитации [44].

Эпикондилит является частой причиной хронической боли в локте и поражает от 1 до 3% населения. R. Petrella и соавт. сравнили результаты у 331 пациента, получавшего инъекции 1% гиалуроната натрия, и у контрольной группы, получавшей инъекцию 1,2 мл физиологического раствора, обнаружив значительно большее улучшение боли по ВАШ в покое в основной группе после терапии и в течение года наблюдения [45].

I. Khan и соавт. оценили эффективность однократной инъекции 1 мл 1% гиалуроната натрия на расстоянии 1 см от латерального надмыщелка в мягкие ткани при лечении эпикондилита средней степени тяжести (ВАШ показатель боли <7) и доказали, что однократная инъекция гиалуроната натрия эффективна при лечении умеренной, но не сильной боли при латеральном эпикондилите [46].

В проспективном рандомизированном исследовании H. Tosun и соавт. сравнили комбинированную инъекцию ГК – хондроитина сульфата с инъекцией кортикостероидов, показав одинаковое уменьшение боли и улучшение функции в краткосрочной перспективе, в то время как ГК приводила к лучшим результатам при долгосрочном наблюдении [47].

Акромиально-ключичный ОА является распространенной рентгенологической находкой, особенно у пожилых пациентов. С другой стороны, он также может вызывать сдавление в субакромиальной сумке и, следовательно, может быть связан с поражением сухожилия вращательной манжеты и воспалением в ней [48].

В исследовании B. Zhang и соавт. [49] изучалась эффективность внутрисуставного введения ГК для уменьшения боли и улучшения функции при ОА плеча по сравнению с исходным уровнем, плацебо и внутрисуставным введением ГКС. Результаты исследования продемонстрировали, что внутрисуставное введение ГК значительно улучшало боль через 3 и 6 мес по сравнению с исходным уровнем. Однако улучшение боли также наблюдалось в контрольных группах, включавших внутрисуставное введение ГКС или плацебо (физиологический раствор). Что касается нежелательных явлений, то в группе с внутрисуставным введением ГКС их оказалось больше, чем в группе с внутрисуставным введением ГК (48,88 и 33,92% соответственно).

В настоящее время препараты ГК широко используются в практике. В отечественной аптечной сети представлена новая форма ГК, производимая из японской субстанции и основанная на бактериальной фрагментации, – Флексотрон Форте. Флексотрон Форте является линейной 1% ГК с молекулярным весом 0,8–1,5 мДа и увеличенным объемом до 3 мл, что позволяет снизить кратность внутрисуставных инъекций с 5 до 3–4 [50]. В литературе представлены данные клинических исследований об эффективном применении Флексотрон Форте 1%, 3 мл у больных ОА [51] и при патологии околосуставных мягких тканей [52]. Использование 1% гиалуроната натрия не только эффективно влияет на боль и функцию в суставе, но и обладает репаративным и противовоспалительным действиями на пораженные мягкие ткани. Околосуставное введение

Флексотрона Форте 1% не вызывает осложнений, легко выполнимо. В сравнительном исследовании показано, что препараты с разными реологическими свойствами продемонстрировали высокий анальгетический потенциал, но наилучший клинический эффект отмечен при применении изделия в группе 1% гиалуроната натрия. Хорошая и отличная переносимость препаратов ГК и отсутствие конкурентных взаимодействий с системной лекарственной терапией у больных с коморбидностью позволяют рекомендовать локальную терапию в качестве одного из важных компонентов комплексных схем лечения гонартроза и другой скелетно-мышечной патологии [53].

Заключение

Патология верхней конечности чаще всего представлена ОА СК и патологией связочного аппарата локтевых и плечевых суставов. В патогенезе этих заболеваний лежит хроническое вялотекущее воспаление. Несмотря на разногласия ученых относительно рекомендаций использования препаратов ГК для лечения этой патологии, существует ряд исследований, продемонстрировавших клиническую эффективность и безопасность ГК для лечения патологии верхней конечности. Многочисленные клинические исследования подтвердили эффективность применения ГК при скелетно-мышечных заболеваниях. Особую роль в получении значимого эффекта на боль, улучшение функции суставов при ОА и патологии околосуставных тканей играет ГК с содержанием 1% гиалуроната натрия. Опираясь на алгоритмы, разработанные в клинических рекомендациях, и заключения экспертов ТЭГ, препараты ГК необходимо использовать в лечении пациентов с ОА. Но при выборе препарата необходим индивидуальный подход с акцентом на максимальную эффективность и безопасность. К препаратам выбора в большинстве клинических ситуаций при основных локализациях ОА можно отнести препарат Флексотрон Форте, который содержит 1% гиалуронат натрия 30 мг в 3 мл для внутрисуставной инъекции. Такая доза способствует снижению количества внутрисуставных инъекций на курс.

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

ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ГК – гиалуроновая кислота
ГКС – глюкокортикостероиды
ЗППС – запястно-пястный сустав

ОА – остеоартрит
СК – сустав кисти
ТЭГ – техническая экспертная группа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Burbank K, Stevenson J, Czarneck G, Dorfman J. Chronic Shoulder Pain: Part I. Evaluation and Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2008;77(4):453-600.
- Meislin RJ, Sperling JW, Stitik TP. Persistent shoulder pain: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2005;34(12 Suppl.):5-9.
- Shiri R, Viikari-Juntura E, Varonen H, Heliövaara M. Prevalence and determinant softlateral and medialepicondylitis: apopulation study. *Am J Epidemiol*. 2006;164(11):1065-74. DOI:10.1093/aje/kwj325
- Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1172-83. DOI:10.1002/art.42089
- Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9208. DOI:10.3390/ijms22179208
- Fioravanti A, Tenti S, McAllister M, et al. Exploring the Involvement of NLRP3 and IL-1 β in Osteoarthritis of the Hand: Results from a Pilot Study. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:2363460. DOI:10.1155/2019/2363460
- Oo WM, Little C, Duong V, Hunter DJ. The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (DMOADs): The Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:2921-45. DOI:10.2147/DDDT.S295224
- Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2018;168(6):385-95. DOI:10.7326/M17-1430
- Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1697-705. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205348
- Cooper MS. Glucocorticoids in bone and joint disease: the good, the bad and the uncertain. *Clin Med (Lond)*. 2012;12(3):261-5. DOI:10.7861/clinmedicine.12-3-261
- Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:321. DOI:10.1186/s12891-015-0775-z
- Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220(3):229-35. DOI:10.1620/tjem.220.229
- Sasaki A, Sasaki K, Konttinen YT, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(2):99-107. DOI:10.1620/tjem.204.99
- Fuchs S, Mönikes R, Wohlmeiner A, Heyse T. Intra-articular hyaluronic acid compared with corticoid injections for the treatment of rhizarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(1):82-8. DOI:10.1016/j.joca.2005.07.016
- Monfort J, Rotés-Sala D, Segalés N, et al. Comparative efficacy of intra-articular hyaluronic acid and corticoid injections in osteoarthritis of the first carpometacarpal joint: results of a 6-month single-masked randomized study. *Joint Bone Spine*. 2015;82(2):116-21. DOI:10.1016/j.jbspin.2014.08.008
- Heyworth BE, Lee JH, Kim PD, et al. Hylan versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *J Hand Surg Am*. 2008;33(1):40-8. DOI:10.1016/j.jhssa.2007
- Figen Ayhan F, Ustün N. The evaluation of efficacy and tolerability of Hylan G-F 20 in bilateral thumb base osteoarthritis: 6 months follow-up. *Clin Rheumatol*. 2009;28(5):535-41. DOI:10.1007/s10067-008-1080-0
- Abdelsabor Sabaah HM, El Fattah RA, Al Zifzaf D, Saad H. A Comparative Study for Different Types of Thumb Base Osteoarthritis Injections: A Randomized Controlled Interventional Study. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2020;22(6):447-54. DOI:10.5604/01.3001.0014.6055
- Conrozier T, Monfort J, Chevalier X, et al. EUROVISCO Recommendations for Optimizing the Clinical Results of Viscosupplementation in Osteoarthritis. *Cartilage*. 2020;11(1):47-59. DOI:10.1177/1947603518783455
- Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Systematic Literature Review and Expert Opinion for the Use of Viscosupplementation with Hyaluronic Acid in Different Localizations of Osteoarthritis. *Orthop Res Rev*. 2021;13:255-73. DOI:10.2147/ORR.S336185
- Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита различных локализаций. Обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):1014-9 [Filatova YS, Soloviev IN. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of various localization: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):1014-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201790
- Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Тимофеев В.Т., и др. Патология плечевого сустава и мягких тканей – клинические варианты, современные возможности патогенетической терапии. *Клиницист*. 2021;15(1-4)-K652 [Shostak NA, Pravdyuk NG, Timofeev VT, et al. Pathology of the shoulder joint and soft tissues: Clinical variants, current capabilities of pathogenesis-directed therapy. *The Clinician*. 2021;15(1-4)-K652 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K652
- Frizziero A, Salamanna F, Della Bella E, et al. The Role of Detraining in Tendon Mechanobiology. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:43. DOI:10.3389/fnagi.2016.00043
- Oliva F, Piccirilli E, Berardi AC, et al. Hormones and tendinopathies: The current evidence. *Br Med Bull*. 2016;117:39-58. DOI:10.1093/bmb/ldv054
- Del Buono A, Battery L, Denaro V, et al. Tendinopathy and inflammation: Some truths. *Int J Immunopathol Pharm*. 2011;24:45-50. DOI:10.1177/03946320110241S209
- Tallon C, Maffulli N, Ewen SW. Ruptured Achilles tendons are significantly more degenerated than tendinopathic tendons. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:1983-90. DOI:10.1097/00005768-200112000-00002
- Maganaris CN, Narici MV, Almekinders IC, Maffulli N. Biomechanics and pathophysiology of overuse tendon injuries: Ideas on insertional tendinopathy. *Sports Med*. 2004;34:1005-17. DOI:10.2165/00007256-200434140-00005
- Chisari E, Rehak L, Khan WS, Maffulli N. Tendon healing in presence of chronic low-level inflammation: A systematic review. *Br Med Bull*. 2019;132:97-116. DOI:10.1093/bmb/ldz035
- Kulkarni R, Gibson J, Brownson P, et al. Subacromial shoulder pain. *Shoulder Elbow*. 2015;7(2):135-43. DOI:10.1177/1758573215576456
- Cummins CA, Sasso LM, Nicholson D. Impingement syndrome: temporal outcomes of nonoperative treatment. *J Shoulder Elbow Surg*. 2009;18(2):172-7. DOI:10.1016/j.jse.2008.09.00
- Ciardulli MC, Marino L, Lovecchio J, et al. Tendon and Cytokine Marker Expression by Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in a Hyaluronate/Poly-Lactic-Co-Glycolic Acid (PLGA)/Fibrin Three-Dimensional (3D) Scaffold. *Cells*. 2020;9:1268. DOI:10.3390/cells9051268
- Esenyel CZ, Tekin C, Cakar M, et al. Surgical treatment of the neglected achilles tendon rupture with Hyalocort. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2014;104:434-43. DOI:10.7547/0003-0538-104.5.434
- St Onge R, Weiss C, Denlinger JL, Balazs EA. A preliminary assessment of Na-hyaluronate injection into "no man's land" for primary flexor tendon repair. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;146:269-75.

34. Yuzawa K. Experimental studies on the healing and restoration of gliding function of the injured digital flexor tendon. Part 9: The use of drugs to prevent adhesion formation of the injured tendon. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1985;59(12):1107-18 (in Japanese).
35. Nakamura H, Gotoh M, Kanazawa T, et al. Effects of corticosteroids and hyaluronic acid on torn rotator cuff tendons in vitro and in rats. *J Orthop Res*. 2015;33:1523-30. DOI:10.1002/jor.22921
36. Frizziero A, Vittadini F, Barazzuol M, et al. Extracorporeal shockwaves therapy versus hyaluronic acid injection for the treatment of painful non-calcific rotator cuff tendinopathies: Preliminary results. *J Sports Med Phys Fit*. 2017;57:1162-8. DOI:10.23736/S0022-4707.16.06408-2
37. Wiig M, Abrahamsson SO, Lundborg G. Effects of hyaluronan on cell proliferation and collagen synthesis: A study of rabbit flexor tendons in vitro. *J Hand Surg Am*. 1996;21:599-604. DOI:10.1016/S0363-5023(96)80010-4
38. Dean BJ, Franklin SL, Carr AJ. A systematic review of the histological and molecular changes in rotator cuff disease. *Bone Joint Res*. 2012;1:158-66. DOI:10.1302/2046-3758.17.2000115
39. Osti L, Berardocco M, di Giacomo V, et al. Hyaluronic acid increases tendon derived cell viability and collagen type I expression in vitro: Comparative study of four different Hyaluronic acid preparations by molecular weight. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2015;16:284. DOI:10.1186/s12891-015-0735-7
40. Ozgenel GY, Etoz A. Effects of repetitive injections of hyaluronic acid on peritendinous adhesions after flexor tendon repair: A preliminary randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2012;18:11-7. DOI:10.5505/tjtes.2012.95530
41. Kaux JF, Samson A, Crielaard JM. Hyaluronic acid and tendon lesions. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2015;5:264-9. DOI:10.32098/mltj.04.2015.02
42. Yamamoto A, Takagishi K, Osawa T, et al. Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population. *J Shoulder Elb Surg*. 2010;19:116-20. DOI:10.1016/j.jse.2009.04.006
43. Meloni F, Milia F, Cavazzuti M, et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supraspinatus tendinosis under echographic guide: Experimental study of periarticular injections. *Eur J Radiol*. 2008;68:170-3. DOI:10.1016/j.ejrad.2007.11.001
44. Flores C, Balias R, Alvarez G, et al. Efficacy and Tolerability of Peritendinous Hyaluronic Acid in Patients with Supraspinatus Tendinopathy: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Sports Med Open*. 2017;3:22. DOI:10.1186/s40798-017-0089-9
45. Petrella RJ, Cogliano A, Decaria J, et al. Management of Tennis Elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol*. 2010;2:4. DOI:10.1186/1758-2555-2-4
46. Khan IU, Awan AS, Khan AS, et al. Efficacy Of A Single-Injection Sodium Hyaluronate Treatment In Lateral Epicondylitis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2018;30:85-9.
47. Tosun HB, Gumustas S, Agir I, et al. Comparison of the effects of sodium hyaluronate-chondroitin sulphate and corticosteroid in the treatment of lateral epicondylitis: A prospective randomized trial. *J Orthop Sci*. 2015;20:837-43. DOI:10.1007/s00776-015-0747-z
48. Precerutti M, Formica M, Bonardi M, et al. Acromioclavicular osteoarthritis and shoulder pain: a review of the role of ultrasonography. *J Ultrasound*. 2020;23(3):317-25. DOI:10.1007/s40477-020-00498-z
49. Zhang B, Thayaparan A, Horner N, et al. Outcomes of hyaluronic acid injections for glenohumeral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019;28(3):596-606. DOI:10.1016/j.jse.2018.09.011
50. Беляева И.Б. Современная концепция локальной инъекционной терапии остеоартрита и заболеваний околоуставных мягких тканей: фокус на препараты гиалуроновой кислоты (Флексотрон Форте). *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(29):6-12 [Belyaeva IB. Modern Concept of Local Injection Therapy of Osteoarthritis and Diseases of the Periarticular Soft Tissues: Focus on Hyaluronic Acid Preparations (Flexotron Forte). *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2022;18(29):6-12 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-10
51. Беляева Е.А., Фатенко А.С., Авдеева О.С., Беляева С.В. Сравнительная эффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты с различными физико-химическими свойствами при остеоартрите коленного сустава. *Современная ревматология*. 2021;15(6):48-54 [Belyaeva EA, Fatenko AS, Avdeeva OS, Belyaeva SV. Comparative effectiveness of intra-articular administration of different drugs of hyaluronic acid with various physico-chemical properties in knee osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):48-54 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-6-48-54
52. Попов В.П., Корощенко С.А., Ларин М.А. Оптимальное использование препаратов гиалуроновой кислоты при суставной патологии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;1(1):12-4. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Optimalnoe_ ispolzovanie_preparatov_gialuronovoy_kisloty_pri_sustavnoy_patologii/#ixzz83vbmpryq. Ссылка активна на 22.06.2023 [Popov VP, Koroshchenko SA, Larin MA. Optimal use of hyaluronic acid for joint pathology treatment. *RMJ. Medical Review*. 2017(1):12-4. Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Optimalnoe_ ispolzovanie_preparatov_gialuronovoy_kisloty_pri_sustavnoy_patologii/#ixzz83vbmpryq. Accessed: 22.06.2023 (in Russian)].
53. Призов А.П., Загородний Н.В., Лазко Ф.Л., и др. Сравнение реологических и вязкоупругих свойств медицинских изделий гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения. *Современная ревматология*. 2023;17(2):50-6 [Prizov AP, Zagorodniy NV, Lazko FL, et al. Comparison of rheological and viscoelastic properties of hyaluronic acid for intraarticular injections. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):50-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2023-2-50-56

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.06.2023



OMNIDOCTOR.RU

Ревматоидный фактор: история изучения и эволюция представлений

С.В. Гуляев[✉], Л.А. Стрижаков, С.В. Моисеев

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

Аннотация

Ревматоидный фактор (РФ) стал первым лабораторным признаком ревматоидного артрита и одним из первых серологических маркеров, традиционно используемых в ревматологии для диагностики аутоиммунных заболеваний. В историческом очерке представлены подробности открытия РФ, сделанного Э. Волером и Г. Роузом в разное время и независимо друг от друга. Отражены различные методы определения РФ, а также современные представления о частоте его выявления и диагностической значимости при различных заболеваниях.

Ключевые слова: ревматоидный фактор, ревматоидный артрит, исторический обзор, Ваалер, Роузе

Для цитирования: Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В. Ревматоидный фактор: история изучения и эволюция представлений. Терапевтический архив. 2023;95(5):444–446. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202200

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Rheumatoid factor: study history and concept evolution

Sergei V. Guliaev[✉], Leonid A. Strizhakov, Sergey V. Moiseev

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

Abstract

Rheumatoid factor became the first laboratory marker of rheumatoid arthritis and one of the first serological markers used to recognize the major autoimmune diseases. Details of the discovery with special regard to contribution of E. Waaler and H. Rose are presented in this historical review. Same assays used to exam the rheumatoid factor, its frequency and modern view on diagnostic significance in different diseases are described in this article.

Keywords: rheumatoid factor, rheumatoid arthritis, historical review, Waaler, Rose

For citation: Guliaev SV, Strizhakov LA, Moiseev SV. Rheumatoid factor: study history and concept evolution. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):444–446. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202200

Многие фундаментальные открытия, сделанные в медицине, нередко становились результатом удачного стечения обстоятельств или простой наблюдательности исследователя. Одним из ярких тому примеров по праву следует считать открытие ревматоидного фактора (РФ), ставшего первым лабораторным признаком ревматоидного артрита (РА) и первым серологическим маркером в ревматологии в целом [1].

Первое описание РФ связано с именем норвежского врача Э. Волера (E. Waaler) (рис. 1), который в 1937 г. в период своей рутинной лабораторной практики с реакцией Вассермана обратил внимание на неожиданный результат теста у больного РА, сыворотка которого при взаимодействии с бараньими эритроцитами, сенсibilизированными кроличьей антисывороткой, вызывала их агглютинацию [2]. Реакция Вассермана представляет собой разновидность реакции связывания комплемента, где в качестве реагентов выступают кардиолипиновый антиген

(экстракт бычьего сердца), сыворотка испытуемого, комплемент и индикаторная система, состоящая из эритроцитов барана и гемолитической сыворотки. К тому времени реакция Вассермана использовалась для скрининга сифилиса уже около 30 лет и подобные артефакты у больных РА наверняка могли наблюдать многие врачи, лаборанты, учитывая относительно высокую распространенность данного заболевания. Тем не менее Волер оказался первым, кто придал этому значение и доказал, что агглютинация бараньих эритроцитов не зависела от присутствия кардиолипинового антигена и комплемента, но была связана с присутствием в сыворотке больного особого агглютинирующего фактора (АФ), предположительно принадлежащего фракции глобулинов.

Дальнейшее изучение этого феномена при РА показало, что фактор, активирующий агглютинацию бараньих эритроцитов, выявляется у 35% больных [3], о чем было доложено на 3 Международном конгрессе по микро-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Гуляев Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(925)504-52-90; e-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

Стрижаков Леонид Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-2291-6453

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, дир. клиники им. Е.М. Тареева. ORCID: 0000-0002-7232-4640

✉ Sergei V. Guliaev. E-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

Leonid A. Strizhakov. ORCID: 0000-0002-2291-6453

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

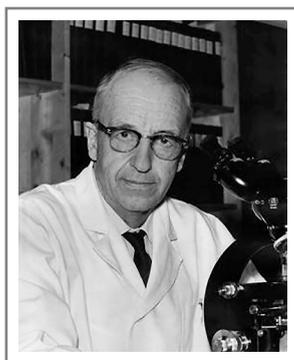


Рис. 1. Э. Волер, норвежский бактериолог и иммунолог.

Fig. 1. E. Waaler, Norwegian bacteriologist and immunologist.



Рис. 2. Г. Роуз, американский бактериолог.

Fig. 2. H.M. Rose, American bacteriologist.

биологии, прошедшем в Нью-Йорке в 1939 г. К сожалению, ориентируясь на невысокую частоту ассоциации АФ с РА (35%), Волер сделал поспешный вывод об отсутствии у метода какой-либо диагностической ценности [3], в результате чего на его сообщение не было обращено должного внимания.

Возможно, относительно низкая частота выявления АФ, по данным Волера, была связана с большой гетерогенностью группы обследованных им больных, куда в силу некорректной дифференциальной диагностики могли войти пациенты, страдающие серонегативными спондилоартритами [2]. К сожалению, Вторая мировая война и фашистская оккупация Норвегии в 1940 г. не позволили Волеру продолжить изучение АФ при РА. В конечном итоге результаты его прогрессивных работ остались незамеченными для мирового медицинского сообщества и были преданы временному забвению.

«Второе дыхание» тема изучения РФ обрела в 1948 г., спустя 12 лет после его первого описания, благодаря работам американского ученого Г. Роуза (H. Rose) (рис. 2), который в то время активно занимался диагностикой риккетсиозов с использованием реакции связывания комплемента. В январе 1948 г. события в лаборатории Г. Роуза разворачивались по сходному сценарию: его величество случай распорядился так, что сотрудница лаборатории, занимавшаяся постановкой реакции, страдала РА. Работая с инфицированным материалом, она заразилась риккетсиозом и при исследовании своей сыворотки на антитела к риккетсиям неожиданно обнаружила ее способность вызывать агглютинацию sensibilizированных бараньих эритроцитов [3]. О необычной находке было доложено Г. Роузу, и после серии экспериментов с сыворотками больных РА установлено, что неизвестный АФ присутствовал у большинства пациентов с активной формой болезни [3]. В мае 1948 г. Г. Роуз и соавт. сообщили о значимой ассоциации РА с АФ [4], что вскоре было подтверждено другими авторами [5–7].

Уже в 1957 г. реакция агглютинации бараньих эритроцитов в модификации Г. Роуза вошла в перечень первых диагностических критериев РА [8], разработанных Американской ассоциацией ревматизма (старое название – Американская коллегия ревматологов), а при пересмотре этих критериев в 1958 г. впервые использован термин «ревматоидный фактор» [9]. С этого времени термин прочно закрепился в литературе, а метод его выявления с использо-

ванием sensibilizированных бараньих эритроцитов стал широко использоваться в клинической практике, получив эпоним реакции Волера–Роуза. Примечательно, что Волер и Роуз никогда не встречались друг с другом для обсуждения результатов своих исследований, хотя Волер дважды пытался навестить Роуза, будучи в Нью-Йорке в 1953 и 1964 г. [2].

В дальнейшем для выявления РФ стали использовать более чувствительную модификацию реакции Волера–Роуза – латекс-тест, в котором вместо бараньих эритроцитов применялись sensibilizированные иммуноглобулином (Ig)G человека частицы латекса [10]. Обе реакции оценивали наиболее высокое разведение сыворотки (титр), вызывающее видимую агглютинацию, и относились к полуквантитативным методам оценки уровня РФ.

В конце 1950-х годов появились первые работы, пролившие свет на природу РФ и молекулярные механизмы реакций, лежащих в основе лабораторных методов его выявления. Так, установлено, что РФ представляет собой аутоантитело к γ -глобулину [11], которое реагирует с Fc-фрагментом IgG человека [12]. Кроме этого, показано, что в большинстве случаев РФ представлен Ig класса IgM, реже – антителами других классов [13].

В последующие десятилетия совершенствовались лабораторные методы выявления РФ, появились более точные, количественные методы оценки его уровня: нефелометрия, турбидиметрия, а также твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), результаты которых выражаются в международных единицах (МЕ/мл) [14]. Иммуноферментный анализ, в отличие от других, позволяет идентифицировать изотипы РФ (IgM/IgG/IgA) [15], что представляется важным, поскольку именно РФ класса IgM считают классическим и рекомендуют использовать в настоящее время в качестве лабораторного маркера РА [16].

За прошедшие 80 с лишним лет частота выявления и клиническое значение РФ при РА хорошо изучены. По данным разных авторов, РФ выявляется у 60–80% больных РА [17] и имеет не только диагностическую, но и большую прогностическую значимость. Высокие титры РФ ассоциируются с более агрессивным течением болезни, более высоким риском структурных повреждений суставов и внесуставных системных проявлений [17]. Представляют интерес данные о том, что субклиническая продукция РФ может наблюдаться за много лет до клинической манифестации болезни [18].

Вместе с тем специфичность РФ в настоящее время считается недостаточно высокой в силу его частого обнаружения при многих других заболеваниях, имеющих разную этиологию. Так, высокий уровень РФ закономерно наблюдается при болезни Шегрена и смешанной криоглобулинемии, в то время как относительно низкие титры РФ могут присутствовать при целом ряде ревматических болезней, а также заболеваниях инфекционного генеза [19]. Кроме этого, РФ в низких титрах выявляется у 5% здоровых людей молодого возраста и у 10–25% лиц старше 70 лет, не имеющих явных признаков аутоиммунной патологии [19]. Показано, что у здоровых лиц РФ, как правило, представлен низкоаффинными полиреактивными антителами класса IgM [19], которые вырабатываются поликлональными В-лимфоцитами в ответ на их транзитную стимуляцию различными антигенами, в частности бактериальным липополисахаридом и вирусами [19]. Предполагается, что в подобных ситуациях продукция РФ может выполнять защитную функцию, способствуя более эффективной элиминации иммунных комплексов [19].

Заключение

Спустя 80 лет после своего открытия РФ остается важным серологическим маркером РА, который по-прежнему широко используется в диагностике этого заболевания и является одним из его важных прогностических инструментов. Тем не менее важно помнить, что гиперпродукция РФ ассоциируется не только с РА, но и с широким кругом других заболеваний различной этиологии, что может создавать известные трудности при проведении дифференциальной диагностики, особенно в случае наличия в клинической картине болезни суставного синдрома. Накопленный к настоящему времени опыт может свидетельствовать о том, что наличие РФ в сыворотке крови может отражать не только патологические, но и саногенетические процессы, что, по-видимому, определяется спецификой и интенсивностью этиологических факторов, проводящих к его продукции, и требует вдумчивого подхода к интерпретации данного лабораторного феномена.

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

АФ – агглютинирующий фактор
РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Darrah E, Rosen A, Andrade F. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, eds. *Firestein & Kelley's textbook of rheumatology*. Eleven ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2021.
- Fraser KJ. The Waaler-Rose Test: anatomy of the eponym. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;18(1):61-71. DOI:10.1016/0049-0172(88)90035-2
- Waalder E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. 1939. *APMIS*. 2007;115(5):422-38. DOI:10.1111/j.1600-0463.2007.apm_682a.x
- Rose HM, Ragan C, Pearce E, Lipman MO. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1948;68(1):1-6. DOI:10.3181/00379727-68-16375
- Sulkin SE, Pike RM, Coggeshall HC. Specificity of differential sheep cell agglutination test in rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1949;70(3):475-9. DOI:10.3181/00379727-70-16964
- Jawetz E, Hook EV. Differential sheep cell agglutination test in rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1949;70(4):650-3. DOI:10.3181/00379727-70-17023
- Dordick JR, Wasserman MM. The differential sheep cell agglutination test in arthritis. *Am J Clin Pathol*. 1950;20(6):526-9. DOI:10.1093/ajcp/20.6.526
- Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, et al. Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(1):118-25. DOI:10.1136/ard.16.1.118
- A Committee of the American Rheumatism Association. Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis: 1958 revision by a committee of the American Rheumatism Association. *Ann Rheum Dis*. 1959;18(1):49-51. PMID: 13650459; PMCID: PMC1007378
- Plotz CM, Singer JM. The latex fixation test. I. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1956;21(6):888-92. PMID: 13372565
- Edelman GM, Kundel HG, Franklin EC. Interaction of the rheumatoid factor with antigen-antibody complexes and aggregated gamma globulin. *J Exp Med*. 1958;108(1):105-20. DOI:10.1084/jem.108.1.105
- Osterland CK, Harboe M, Kunkel HG. Anti-gamma-globulin factors in human sera revealed by enzymatic splitting of anti-Rh antibodies. *Vox Sang*. 1963;8:133-52. DOI:10.1111/j.1423-0410.1963.tb03290.x
- Gioud-Paquet M, Auvinet M, Raffin T, et al. IgM rheumatoid factor (RF), IgA RF, IgE RF, and IgG RF detected by ELISA in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1987;46(1):65-71. DOI:10.1136/ard.46.1.65
- Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний «Ассоциация ревматологов России» 2015. *Современная ревматология*. 2015;9(4):25-36 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The 2015 guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases by the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatology of Russia». *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):25-36 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-4-25-36
- Dorner RW, Alexander RL Jr, Moore TL. Rheumatoid factors. *Clin Chim Acta*. 1987;167(1):1-21. DOI:10.1016/0009-8981(87)90080-5
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81. DOI:10.1002/art.27584
- Hoffmann MH, Trouw LA, Steiner G. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Gravalles EM, Silman AJ, eds. *Rheumatology*. Seventh ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019.
- Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):380-6. DOI:10.1002/art.20018
- Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers*. 2013;35(6):727-34. DOI:10.1155/2013/726598



Статья поступила в редакцию /
The article received: 23.01.2023

OMNIDOCOR.RU