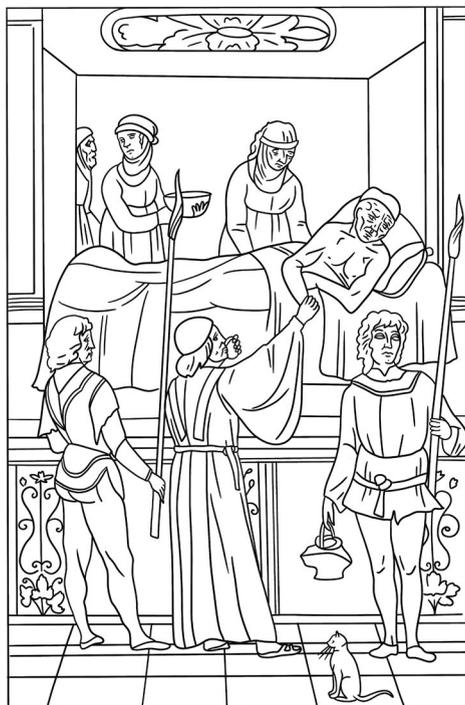


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 96

—
5.2024

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

**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:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публи-
кации 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: 28.05.2024
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 96

5.2024

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:
13k1 Alabiana st., 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:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

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: 28.05.2024
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 96

5.2024

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. PARENOV, 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

М.С. Елисеев, О.В. Желябина, Е.Л. Насонов
Мочевая кислота, когнитивные расстройства,
нейродегенерация

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Т.М. Решетняк, К.С. Нурбаева, И.В. Пташник,
А.А. Кудряева, А.А. Белогуров, А.М. Лила,
Е.Л. Насонов**
Нетоз при волчаночном нефрите

Л.В. Кондратьева, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов
Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистые
осложнения и риск развития сахарного диабета
2-го типа при ревматоидном артрите

**А.С. Потапова, А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук,
Е.С. Филатова, В.Н. Амирджанова, А.М. Лила**
Снижение потребности в глюкокортикоидах на
фоне терапии генно-инженерными биологическими
препаратами и ингибиторами янус-киназ при
ревматоидном артрите: данные реальной клинической
практики

**Е.А. Таскина, Л.И. Алексева, Н.Г. Кашеварова,
Е.А. Стребкова, К.М. Михайлов, Е.П. Шаропова,
Н.М. Савушкина, О.Г. Алексева, Т.А. Раскина,
Ю.В. Аверкиева, Е.В. Усова, И.Б. Виноградова,
О.В. Сальникова, А.С. Маркелова,
А.М. Лила** 
Взаимосвязь гиперхолестеринемии и остеоартрита
(предварительные результаты)

**Ю.Л. Корсакова, Т.В. Коротаева, Е.Ю. Логинова,
Е.Е. Губарь, А.В. Петров, И.М. Патрикеева,
И.Ф. Умнова, В.Н. Сороцкая, И.Н. Приставский,
М.В. Седунова, Е.Л. Насонов**
Клинико-инструментальная характеристика
псориатического артрита у мужчин и женщин.
Данные когортного наблюдательного
исследования

**Т.С. Паневин, Р.В. Роживанов, Е.Г. Зоткин,
А.С. Авдеева, С.И. Глухова** 
Синдром гипогонадизма у мужчин при воспалительных
заболеваниях суставов: частота и клинические
особенности

**О.В. Добровольская, Н.В. Демин, М.В. Козырева,
Е.Ю. Самаркина, М.Е. Диатроптов,
Н.В. Торопцова** 
Минеральная плотность костной ткани у женщин
с ревматоидным артритом: связь с иммунологическими
и биохимическими маркерами

EDITORIAL ARTICLE

**447 Maxim S. Eliseev, Olga V. Zheliabina,
Evgeny L. Nasonov**
Uric acid, cognitive disorders, neurodegeneration

ORIGINAL ARTICLES

**453 Tatiana M. Reshetnyak, Kamila S. Nurbaeva,
Ivan V. Ptashnik, Anna A. Kudriaeva, Alexey A. Belogurov,
Aleksander M. Lila, Evgeny L. Nasonov**
NETosis in lupus nephritis

**459 Liubov V. Kondratyeva, Tatiana V. Popkova,
Evgeny L. Nasonov**
The effect of hypothyroidism on cardiovascular events
and type 2 diabetes mellitus developing in rheumatoid
arthritis

**465 Alena S. Potapova, Andrey E. Karateev,
Elena Yu. Polishchuk, Ekaterina S. Filatova,
Vera N. Amirdzhanova, Aleksander M. Lila**
Reduction in the need for glucocorticoids on the background
of therapy with biologic disease-modifying antirheumatic
drugs and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis:
evidence from real clinical practice

**471 Elena A. Taskina, Liudmila I. Alekseeva,
Natalia G. Kashevarova, Ekaterina A. Strebkova,
Kirill M. Mikhaylov, Evgeniia P. Sharapova,
Natalya M. Savushkina, Olga G. Alekseeva,
Tatiana A. Raskina, Julia V. Averkieva,
Ekaterina V. Usova, Irina B. Vinogradova,
Oksana V. Salnikova, Aleksandra S. Markelova,
Aleksander M. Lila** 
Relationship between hypercholesterolemia and
osteoarthritis (preliminary results)

**479 Yulia L. Korsakova, Tatiana V. Korotaeva,
Elena Iu. Loginova, Elena E. Gubar, Andriy V. Petrov,
Irina M. Patrikeeva, Irina F. Umnova,
Valentina N. Sorotskaya, Igor N. Pristavskii,
Mariia V. Sedunova, Evgeny L. Nasonov**
Clinical and instrumental characteristics of psoriatic
arthritis in men and women. Data from a cohort
observational study

**486 Taras S. Panevin, Roman V. Rozhivanov,
Evgeniy G. Zotkin, Anastasia S. Avdeeva,
Svetlana I. Glukhova** 
Hypogonadism in men with inflammatory joint diseases:
Frequency and clinical characteristics

**494 Olga V. Dobrovolskaya, Nikolay V. Demin,
Maria V. Kozyreva, Elena Yu. Samarina,
Mikhail E. Diatroptov, Natalia V. Toroptsova** 
Bone mineral density in women with rheumatoid arthritis:
A link between immune and biochemical markers

Л.И. Алексеева, Н.Г. Кашеварова, Е.А. Таскина, Е.А. Стребкова, Т.А. Короткова, Е.П. Шарапова, Н.М. Савушкина, А.М. Лапа, Н.А. Шостак, В.И. Мазуров, И.И. Нестерович, В.А. Дедкова, В.Б. Василюк, Н.В. Егорова, М.А. Леонтьева, С.П. Якупова, И.Б. Виноградова, В.Н. Сороцкая, Л.Ю. Широкова

Эффективность и безопасность применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование

К.В. Гиносян, В.С. Варданын, Н.Г. Егиазарян, З.Т. Джидоян, И.С. Казинян, А.Ю. Баблумян
Особенности течения периодической болезни в сочетании с серонегативным спондилоартритом

А.У. Сабитов, Д.А. Лиознов, К.В. Жданов, Е.П. Тихонова, Е.В. Эсауленко, О.П. Ковтун, П.Л. Кузнецов, П.В. Сорokin
Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата риамиловира в терапии COVID-19

ОБЗОРЫ

Г.И. Гриднева, Б.С. Белов, Е.С. Аронова 
Хронический гепатит В при ревматических заболеваниях: вопросы скрининга и реактивации инфекции

С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова
Современные вызовы терапии коморбидных пациентов: новый взгляд на цецекоксиб

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина
Современное лечение спондилоартритов: фокус на нетакимаб

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

С.В. Гуляев, С.В. Моисеев
Сэр Уильям Ослер: грани личности

500 Liudmila I. Alekseeva, Natalia G. Kashevarova, Elena A. Taskina, Ekaterina A. Strebkova, Tatiana A. Korotkova, Evgeniia P. Sharapova, Natalya M. Savushkina, Aleksander M. Lila, Nadezhda A. Shostak, Vadim I. Mazurov, Irina I. Nesterovich, Viktoriia A. Dedkova, Vasilii B. Vasilyuk, Natalia V. Egorova, Marina A. Leontyeva, Svetlana P. Yakupova, Irina B. Vinogradova, Valentina N. Sorotskaya, Larisa Yu. Shirokova
Efficacy and safety of undenatured type II collagen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial

511 Knarik V. Ginosyan, Valentina S. Vardanyan, Nikolai G. Eghiazaryan, Zinaida T. Indoyan, Irina S. Ghazinyan, Aren Yu. Bablumyan
Coexistence of familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthritis: peculiarities of the course

517 Alebai U. Sabitov, Dmitry A. Lioznov, Konstantin V. Zhdanov, Elena P. Tikhonova, Elena V. Esaulenko, Olga P. Kovtun, Pavel L. Kuznetsov, Pavel V. Sorokin
Results of a randomized double-blind multicenter clinical trial of the efficacy and safety of riamilovir in the treatment of COVID-19

REVIEWS

523 Galina I. Gridneva, Boris S. Belov, Evgeniia S. Aronova 
Chronic hepatitis B in rheumatic diseases: issues of screening and reactivation of infection

531 Sergey K. Zyryanov, Elena A. Baybulatova
Current challenges for therapy of comorbid patients: a new look at celecoxib

543 Dmitry E. Karateev, Elena L. Luchikhina
Current treatment for spondyloarthritis: focus on netakimab

HISTORY OF MEDICINE

551 Sergei V. Guliaev, Sergey V. Moiseev
Sir William Osler: facets of personality

Мочевая кислота, когнитивные расстройства, нейродегенерация

М.С. Елисеев^{✉1}, О.В. Желябина¹, 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

В данной статье рассматривается роль мочевой кислоты (МК) в когнитивных изменениях и нейродегенерации, акцентируется внимание на ее функциях как антиоксиданта и прооксиданта. Исследования показывают, что изменения уровней МК в сыворотке крови могут быть связаны с развитием или замедлением когнитивных нарушений, особенно в контексте нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. Выявлено, что существует взаимосвязь между уровнем МК и динамикой когнитивных функций, указывая на потенциальные нейропротекторные свойства МК. Особое внимание уделяется балансу между антиоксидантными и прооксидантными свойствами МК, который может играть ключевую роль в защите нейронов от повреждения. Однако результаты работ не являются однозначными, подчеркивая необходимость дальнейших исследований для более полного понимания роли МК в когнитивных процессах. Определение оптимального уровня МК в сыворотке может стать важным шагом в разработке стратегий профилактики и лечения когнитивных нарушений, связанных с нейродегенерацией. В целом данные исследования расширяют понимание механизмов, лежащих в основе взаимодействия между метаболизмом МК и здоровьем мозга.

Ключевые слова: мочевая кислота, нейродегенерация, когнитивные функции, антиоксидант, прооксидант

Для цитирования: Елисеев М.С., Желябина О.В., Насонов Е.А. Мочевая кислота, когнитивные расстройства, нейродегенерация. Терапевтический архив. 2024;96(5):447–452. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202698

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

Uric acid, cognitive disorders, neurodegeneration

Maxim S. Eliseev^{✉1}, Olga V. Zheliabina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

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

Abstract

This article examines the role of uric acid (UA) in cognitive changes and neurodegeneration, focusing on its functions as an antioxidant and prooxidant. Research suggests that changes in serum UA levels may be associated with the development or delay of cognitive impairment, especially in the context of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. It was revealed that there is a relationship between the level of UA and the dynamics of cognitive functions, indicating the potential neuroprotective properties of UA. Particular attention is paid to the balance between the antioxidant and prooxidant properties of UA, which may play a key role in protecting neurons from damage. However, research results are not clear-cut, highlighting the need for further research to more fully understand the role of UA in cognitive processes. Determining the optimal serum UA level may be an important step in developing strategies for the prevention and treatment of cognitive impairment associated with neurodegeneration. Overall, these studies advance the understanding of the mechanisms underlying the interaction between uric acid metabolism and brain health.

Keywords: uric acid, neurodegeneration, cognitive function, antioxidant, prooxidant

For citation: Eliseev MS, Zheliabina OV, Nasonov EL. Uric acid, cognitive disorders, neurodegeneration. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(5):447–452. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202698

Мочевая кислота (МК) является катализатором интеллектуального развития человека, что связано с ее антиоксидантными свойствами и потенциальной нейропротекцией [1, 2]. МК, продукт катаболизма пуринов, выполняет ряд важных функций в человеческом организме. Она является основным антиоксидантом в плазме крови, обеспечивая около 50% ее антиоксидантной активности. Как эндогенный антиоксидант МК предотвращает поврежде-

ние клеток за счет нейтрализации свободных радикалов. В нормальных физиологических условиях она способствует стабилизации клеточных мембран, предотвращая их липидную перекисидацию. В то же время ураты, традиционно рассматриваемые как простой побочный продукт клеточного метаболизма, недавно стали предметом повышенного интереса в научном сообществе из-за их потенциальной роли в развитии различных заболеваний сердечно-сосуди-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Елисеев Максим Сергеевич – канд. мед. наук, зав. лаб. микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: elicmax@rambler.ru

Желябина Ольга Владимировна – мл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

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

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

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

стой системы, почек, эндокринных и опухолевых заболеваний [3]. При этом эпидемиологические исследования показывают, что гиперурикемия – ГУ (повышенный уровень МК в крови) встречается очень часто, достигая 21–42% взрослого населения в развитых странах [4].

Когнитивные функции

Когнитивные функции обусловлены функционированием сложных нейронных сетей, которые обрабатывают информацию, полученную из окружающей среды, и представляют собой широкий спектр умственных способностей человека, включая память, внимание, восприятие, мышление и решение проблем. Важная составляющая когнитивных функций – рабочая память, которая, как указывает А. Baddeley, является системой временного хранения и обработки информации, необходимой для выполнения когнитивных задач [5]. Исследования в области нейропсихологии показывают, что когнитивные функции человека не являются статичными и могут изменяться в течение жизни. Показано, что развитие когнитивных способностей тесно связано с возрастными изменениями в структуре и функциях мозга и они могут улучшаться в результате обучения и когнитивной тренировки [6]. Важными аспектами влияния на когнитивные функции являются стресс, социальные факторы. Ключевую роль в патогенезе нейродегенеративных нарушений играет окислительный стресс. Активные формы кислорода, накапливающиеся в клетках, повреждают ДНК, белки и липиды, что приводит к смерти нейронов. Этот процесс усугубляется с возрастом, что объясняет повышенную частоту нейродегенеративных заболеваний у пожилых людей [7]. Микроглиальные клетки, выполняющие функцию иммунной защиты в мозге, также играют важную роль в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. Их хроническая активация в ответ на патологические стимулы может способствовать воспалению, нейроинфламации, которая усугубляет нейродегенерацию. Также значительную роль в дегенерации играет митохондриальная дисфункция. Повреждение митохондрий ведет к снижению производства аденозинтрифосфата и увеличению продукции реактивных форм кислорода, что негативно сказывается на выживаемости нейронов [8].

Таким образом, когнитивные нарушения – это общий термин для описания нарушений одной или нескольких когнитивных функций, которые могут вызываться различными причинами и варьироваться от легкой когнитивной недостаточности до различных стадий деменции. Оценивается, что легкая когнитивная недостаточность затрагивает примерно 25% людей в возрасте 80–84 лет, с кумулятивной инцидентностью деменции 14,9% у лиц в возрасте ≥65 лет на протяжении 2 лет наблюдения. По оценкам, в 2019 г. деменцией страдали 55 млн человек, и предполагается, что к 2050 г. это число согласно обновленным данным Всемирной организации здравоохранения увеличится до 139 млн [9, 10]. С полной реализацией семи приоритетных направлений действий Глобального плана Всемирной организации здравоохранения по реагированию на деменцию уделяется больше внимания профилактике прогрессирования заболевания и задержке его развития за счет контроля модифицируемых факторов риска. Среди них особое внимание привлекает уровень МК в крови [1, 11].

МК и когнитивные функции

Нейронное развитие – сложный высокоорганизованный процесс, включающий генетические, эпигенетические и экологические события, которые имеют решающее зна-

чение для формирования архитектуры растущего мозга. В центральной нервной системе пурины выполняют более специализированные роли не только в нейронах, но и в глиальных клетках. Современные исследования раскрывают сложные биологические функции МК, которая действует как про- и антиоксидант, нейропротектор и нейростимулятор, а также активатор иммунного ответа и воспаления. Это вносит значительный вклад в развитие новых гипотез о механизмах, лежащих в основе когнитивных функций и нейропротекции [12, 13]. Особое внимание уделяется влиянию МК на мозг, который из-за своей интенсивной метаболической активности и высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот особенно уязвим для окислительного стресса. Многие исторические личности, такие как Леонардо да Винчи, Александр Великий, Генрих VIII, королева Виктория, Бенджамин Франклин, Чарльз Дарвин, Дик Чейни и Джаред Лето, которые страдали от подагры, невольно привлекли внимание к потенциальной связи между ГУ и когнитивными способностями. Наличие подагры у таких выдающихся личностей не служит прямым доказательством корреляции МК с гениальностью, но все же стимулирует научный интерес к более глубокому изучению этой темы.

Предполагается, что МК может обладать нейростимулирующими свойствами, сходными с кофеином, что способствует улучшению когнитивных функций, таких как время реакции, двигательная активность и умственная работоспособность. Эти предположения подкрепляются данными эпидемиологических и экспериментальных исследований, но требуют дальнейшей проверки и критического анализа в рамках строго контролируемых исследований. Таким образом, МК представляет собой уникальное вещество, роль которого в организме человека простирается далеко за пределы традиционно приписываемых ей свойств. Исследования ее взаимодействия с когнитивными функциями и нейробиологическими процессами открывают новые перспективы для понимания сложных механизмов, лежащих в основе подагры и других состояний и заболеваний [12, 14].

В исследовании, направленном на изучение влияния МК на когнитивную функцию и количественную оценку доз-реакции, проанализированы проспективные когортные исследования до сентября 2022 г., найденные в базах данных PubMed и Embase. Оно включало 9 отчетов с участием 488 915 участников и 5516 случаев когнитивных нарушений с медианным периодом наблюдения от 8,8 до 22 лет. В результате установлено, что по сравнению с наименьшей категорией концентрации МК в крови комбинированный относительный риск (ОР) событий когнитивных нарушений в самой высокой категории составил 0,81 (95% доверительный интервал – ДИ 0,70–0,92); $p < 0,05$. Но если в целом уровень МК оказался не связан со снижением когнитивных нарушений, то у мужчин такая связь, хоть и слабая, но прослеживалась (для повышения уровня МК в крови на 1 мг/дл ОР 0,97, 95% ДИ 0,95–0,99; $p < 0,05$). Для подтверждения этих результатов, по мнению авторов, необходимы больший размер выборки, более длительное время наблюдения и динамическое наблюдение за уровнем МК в крови [15]. Заслуживают внимания результаты исследования CADS (Chongqing Ageing & Dementia Study), в которое включены участники с различными степенями когнитивных нарушений, от их отсутствия до тяжелой деменции. В ходе исследования проанализированы 427 участников, из которых 382 человека прошли оценку мини-ментального статуса (MMSE). Результаты показали положительную кор-

реляцию между уровнем МК и баллами MMSE ($p < 0,001$), особенно выраженную при наличии болезни Альцгеймера (БА), и динамическое снижение уровня МК по мере прогрессирования когнитивных нарушений. Также обнаружена обратная корреляция между плазменными уровнями МК и пептида амилоид- $\beta 42$, одним из факторов развития БА ($p = 0,004$). Эти результаты также предполагают потенциальные нейропротекторные эффекты МК, в основном связанные с влиянием на пептид амилоид- $\beta 42$ и последующий патологический каскад. Однако они не столь однозначны, как кажется. Возможно, что повышение уровня МК является компенсаторным для реализации антиоксидантных эффектов при БА, но не является фактором риска ее развития. В этом свете высокие уровни МК на ранней стадии БА могут являться биомаркером высокого риска деменции, что может указывать на попытку защитной реакции. Кроме того, средний уровень МК в исследовании оказался намного ниже нормативных величин, составив всего 330 (275–399) мкмоль/л; обнаружена связь уровня МК с возрастом, полом, расчетной скоростью клубочковой фильтрации и полиморфизмом гена аполипопротеина Е, связанного с предрасположенностью как к БА, так и атеросклерозу, что могло повлиять на результаты [16].

Следует отметить, что изучение влияния МК на когнитивные функции усложняется ее двойственной ролью как антиоксиданта и потенциального прооксиданта. Баланс между этими ролями может зависеть от конкретного патологического контекста и общего состояния здоровья человека. И важно, какой именно сывороточный уровень МК оптимален для минимизации развития когнитивных нарушений вследствие как нейродегенеративных заболеваний, так и связанных с атеросклерозом.

В клинической практике нормальные уровни МК в сыворотке колеблются от 2 до 6 мг/дл. При ГУ концентрация МК превышает 6 мг/дл, а при гипоурикемии – ниже 2 мг/дл. Большинство когортных исследований до сих пор изучало связь между уровнями МК и динамикой развития когнитивных нарушений. Национальное ретроспективное когортное исследование среди пожилых людей в Корее показало, что риск деменции среди пациентов с подагрой ниже, чем в общей популяции, – наличие подагры связано со снижением вероятности развития деменции на 37%, причем независимо от ее типа [17]. Это открытие поддерживает гипотезу о нейропротекторных свойствах ГУ, однако не может полностью объяснить механизм реализации этого эффекта. Так, было бы разумным предположить, что так как подагра и деменция имеют схожие факторы риска, при подагре возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний, которые в свою очередь увеличивают риск деменции, вероятность развития сосудистой деменции при подагре будет увеличиваться, а не снижаться. Кроме того, в настоящее время ведущее место в патогенезе БА отдается воспалению, в том числе обусловленному активацией NLRP3 инфламмосомы, и связанному с ним синтезу провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 β и ИЛ-18 [18], а, как известно, данный путь развития воспаления характерен для подагры [19]. Еще более запутывает ситуацию снижение риска развития БА у пациентов при приеме фебуксостата [18]: если, как предполагается, ГУ и подагра связаны с редукцией риска развития деменции, то назначение мощного уратснижающего препарата должно приводить к увеличению риска, а не наоборот. Возможно, что не только исходные уровни МК могут влиять на когнитивные траектории, но и их динамические изменения в долгосрочной перспективе. Так, 7-летнее лон-

гитюдное исследование J. Wang и соавт. [20] показало, что защитный эффект МК был значительным в группах без ГУ или в группах с низким уровнем МК и поддержание нормального уровня МК или умеренное его повышение благоприятны для улучшения когнитивных функций, но при этом снижение уровня МК при исходно высоких ее значениях также улучшало когнитивную функцию.

Исследование Q. Liu и соавт. [21] показало, что как высокие, так и низкие уровни МК в крови увеличивают риск когнитивных нарушений, формируя U-образную связь между этими ассоциациями. Очевидно, что в будущем исследования должны специально разрабатываться для увеличения разнообразия исследуемой популяции с максимальным диапазоном уровней МК.

МК и нейродегенеративные расстройства

Предполагается, что МК может защищать нейроны от окислительного стресса, одного из факторов развития нейродегенеративных заболеваний, таких как БА и болезнь Паркинсона [22], характеризующихся прогрессирующим ухудшением структуры и функции нейронов. Наиболее распространенная причина деменции, БА, связана с накоплением амилоидных β -бляшек и агрегацией тау-белка (нейрофибрилярными клубками) в мозге и проявляется церебральной атрофией с постепенной утратой памяти и когнитивных функций. Лечение, направленное на снижение β -амилоида и/или агрегации тау-белка, обещало успех, но оказалось менее эффективным, чем предполагалось, что согласуется с предыдущей гипотезой, согласно которой причиной заболевания могут являться более сложные механизмы. В этом отношении предклинические и ранние проявления БА включают сниженный метаболизм глюкозы в головном мозге, митохондриальную дисфункцию, нейровоспаление и внутриклеточное истощение энергии. Эти наблюдения привели к разработке диетических, поведенческих и терапевтических стратегий для улучшения метаболических параметров с перспективными первоначальными результатами [23, 24]. Тем не менее основной механизм, приводящий к БА, особенно к спорадическому варианту с поздним началом, до конца не понят.

Может ли БА, шестая по частоте причина смерти, являться дезадаптивной эволюционной пути выживания, опосредованного внутримозговым метаболизмом фруктозы и МК?

X. Chen и соавт. [25], проводившие метаанализ, включивший 11 исследований, показали, что вопреки ожиданиям средний сывороточный уровень МК в крови у пациентов с БА и в группе сравнения почти не отличается, хотя у пациентов с БА есть тенденция к снижению уровня МК. Эта тенденция становилась более явной при исключении из анализа исследования C. Cervellati и соавт. [26], где как возраст, так и уровень МК в крови у пациентов с БА оказались выше, чем в группе сравнения (65,7 против 77,9), а известно, что уровень МК с возрастом увеличивается. Важно и то, что независимо от различий в интерпретации влияния уровня МК в патогенезе большинства деменций, включая БА, ключевое значение придает окислительному стрессу, как показано в том же исследовании C. Cervellati и соавт. и других работах. Так, МК может ослаблять дегенеративные каскады при нейродегенеративных заболеваниях, защищать нейроны от эксайтотоксического повреждения и играть нейропротекторную роль при деменции [27].

В контексте болезни Паркинсона окислительный стресс, вызванный различными факторами, включая хроническое воздействие токсинов и митохондриальную

дисфункцию, также считается одной из основных причин нейродегенерации. МК демонстрирует антиоксидантные свойства, схожие с витамином С, захватывая кислород и гидропероксильные радикалы, а также образуя устойчивые комплексы с ионами железа. Таким образом, более низкие уровни МК могут снижать защиту от окислительного стресса и увеличивать риск когнитивных нарушений. Наблюдения показали корреляцию между уровнями МК в крови и спинномозговой жидкости, а также повышенным уровнем МК в спинномозговой жидкости при нарушении гематоэнцефалического барьера, что поддерживает гипотезу о значительном влиянии МК на мозг и когнитивную систему. Патологоанатомические исследования также подтверждают нейропротекторное действие МК. Тем не менее существуют предположения о прооксидантном воздействии МК, зависящем от ее химического микроокружения. В частности, МК может как снижать окисление нативных липопротеинов низкой плотности, так и увеличивать окисление уже окисленных липопротеинов низкой плотности, что зависит от наличия переходных металлов. Эти данные подчеркивают сложность влияния МК на нейродегенеративные заболевания и необходимость дальнейших исследований для полного понимания ее роли [28, 29].

В сфере неврологических исследований обсуждается влияние МК на развитие деменции, основанное на данных четырех крупных когортных работ с противоречивыми результатами. В проспективном исследовании S. Euser и соавт. [30], в котором участвовали 4618 пациентов старше 55 лет (61% женщин, средний возраст – 69,4±8,6 года), выявлено снижение риска деменции у пациентов с более высокими уровнями МК (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; $p=0,030$). Среди 1724 участников, у которых не развилась деменция в течение среднего периода наблюдения 11,1 года, наблюдались лучшие когнитивные функции у пациентов с более высоким уровнем МК: Z-показатели для глобальной когнитивной, исполнительной функции и функции памяти 0,04 (0,00–0,07), 0,02 (от -0,02 до 0,06) и 0,06 (0,02–0,11) соответственно. В исследовании в рамках Rotterdam Scan Study с участием 814 пациентов (средний возраст – 62,0 года) выявлена связь между ГУ и атрофией белого вещества мозга (Z-показатель разницы -0,07; 95% ДИ -0,12–0,01), а также ухудшением когнитивных способностей: Z-показатель -0,28 (-0,48–0,08) [31]. Исследование J. Hong и соавт. включало 28 769 пациентов с подагрой и 114 742 – без подагры (контроль). Средний возраст пациентов составил 63,5±9,7 года. За 6 лет наблюдения у 1214 пациентов с подагрой и у 5905 без подагры развилась деменция (102 и 542 человека развили БА соответственно). В результате обнаружено снижение риска несосудистой деменции (включая БА) у пациентов с ГУ (ОР 0,77; 95% ДИ 0,72–0,83; $p<0,001$) [32].

Наконец, недавний метаанализ Q. Li и соавт. не показал различий в уровне МК в популяции при сосудистой деменции (средневзвешенная разница уровней МК составила всего -10,99 мкмоль/л, 95% ДИ -48,05–26,07; $p=0,561$), но эти различия являлись существенными для деменции при болезни Паркинсона (средневзвешенная разница – -25,22 мкмоль/л, 95% ДИ -43,47–-6,97; $p=0,007$) [33].

Если рассматривать МК как мощный антиоксидант, даже незначительные колебания уровня МК соотносятся в существенными сдвигами в реализации общей антиоксидантной защиты при окислительном стрессе, что может быть принципиально важным именно для нейродегенеративных заболеваний, но не для сосудистой деменции. По мнению T. Kawada и соавт. [34], уровень прогрессирования деменции при болезни Паркинсона может различаться в

зависимости от генотипов болезни и для уточнения связи между МК и деменцией при данной патологии необходимо проведение стратификации по результатам генотипирования. Они же, анализируя данные двух крупных исследований, направленных на изучение связи между уровнем МК и развитием деменции, резонно предположил, что определяющей может быть длительность наблюдения: если в исследовании A. Latourte и соавт. [35] с медианой продолжительности наблюдения 10,1 года после множества коррективов уровень МК в верхнем квартиле в сравнении с нижним увеличивал риск деменции (ОР 1,79, 95% ДИ 1,17–2,73; $p=0,007$), то в исследовании L. Scheepers и соавт. [36] со средним периодом наблюдения 33 года скорректированный ОР (95% ДИ) для более высокого уровня МК сыворотки в отношении развития БА и сосудистой деменции стал обратным, составив 0,78 (0,66–0,91) и 0,66 (0,47–0,94) соответственно.

Возможно, провоспалительные свойства МК «перевешивают» ее потенциальный противовоспалительный эффект, приводя к индукции механизмов ее нейродегенеративного действия благодаря урат-индуцированному иммунному программированию в рамках теории «тренированного иммунитета». Согласно теории клетки, связанные с реализацией иммунного ответа при врожденном иммунитете, в том числе моноциты и макрофаги, способны к перепрограммированию и формированию долговременной функциональной памяти в ответ на кратковременное стимулирующее действие провоцирующего фактора, определяющей усиленную выработку провоспалительных молекул в ответ на последующие воздействия. Предполагается, что «тренированный иммунитет» вовлечен в развитие и прогрессирование поражения сосудов головного мозга и нейродегенеративных заболеваний, так как клетки врожденного иммунитета в ответ на различные внешние стимулы могут как способствовать нейровоспалению, так и ингибировать его [37–39].

G. Sabău и соавт. [40] предложена модель, в соответствии с которой клетки вследствие эпигенетических изменений под воздействием высоких уровней уратов более склонны к развитию сильной провоспалительной реакции в ответ на другие специфические триггеры, а реализация этого механизма может быть связана как с резким изменением уровня МК, так и со «стойкостью» воздействия ее высоких уровней.

В этой связи интересны результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования с участием 40 здоровых добровольцев, проведенного T. Tanaka и соавт. [41]. Исследуемые разделены на две группы: составившим 1-ю группу вводили МК или плацебо, 2-ю – плацебо или расбуриказу, фермент, расщепляющий МК. За сутки до этого (в первый день) и после введения сравниваемых веществ (во второй день) всем проводился пероральный тест на толерантность к липидам, включавший потребление приготовленного диетологом фастфуда (900 калорий и 50 г жира). В первый день у всех исследуемых в постпрандиальный период (после теста на толерантность к липидам) увеличивалась концентрация провоспалительных маркеров. Во второй день, после введения, в 1-й группе наблюдалось выраженное увеличение сывороточного уровня ИЛ-6 у получивших инъекцию МК как в сравнении с плацебо ($p<0,001$), так и с постпрандиальным повышением уровня ИЛ-6 у них накануне введения ($p<0,05$). Во 2-й группе (расбуриказа) этого не отмечалось, уровень ИЛ-6 резко снижался, а потом постепенно нарастал. Таким образом, резкое повышение уровня уратов может способ-

ствовать быстрой продукции провоспалительных цитокинов, а столь же резкое снижение, напротив, – подавлять.

Эти исследования подчеркивают многоаспектность связи между уровнями МК и когнитивными нарушениями, указывая на необходимость более глубокого понимания этой связи в контексте различных форм деменции и других нейродегенеративных заболеваний.

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. Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования, государственный регистрационный №123041800013-3.

Funding source. The study was conducted as a part of an applied research project with state registration No. 123041800013-3.

Список сокращений

БА – болезнь Альцгеймера
ГУ – гиперурикемия
ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин
МК – мочевая кислота
ОР – относительный риск

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mijailovic NR, Vesic K, Borovcanin MM. The Influence of Serum Uric Acid on the Brain and Cognitive Dysfunction. *Front Psychiatr.* 2022;13. DOI:10.3389/fpsy.2022.828476
- Wang T, Wu Y, Sun Y, et al. A Prospective Study on the Association between Uric Acid and Cognitive Function among Middle-Aged and Older Chinese. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(1):79-86. DOI:10.3233/JAD-161243
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991-9. DOI:10.1002/art.40807
- Kuwabara M, Fukuchi T, Aoki Y, et al. Exploring the Multifaceted Nexus of Uric Acid and Health: A Review of Recent Studies on Diverse Diseases. *Biomolecules.* 2023;13(10):1519. DOI:10.3390/biom13101519
- Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol.* 2012;63:1-29. DOI:10.1146/annurev-psych-120710-100422
- Zhu Z, Zwerling JL, Qi X, et al. Mechanisms of Change in Cognitive Function Domains Among Older Adults in Cognitive Deterioration and Improvement Groups: Evidence From Phenotypic Network Structure. *J Am Med Dir Assoc.* 2023;24(12):2009-16.e9. DOI:10.1016/j.jamda.2023.08.022
- Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, et al. Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(19):6829-33. DOI:10.1073/pnas.0801268105
- Guerreiro S, Privat AL, Bressac L, Toulorge D. CD38 in Neurodegeneration and Neuroinflammation. *Cells.* 2020;9(2):471. DOI:10.3390/cells9020471
- Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA.* 2019;322(16):1589-99. DOI:10.1001/jama.2019.4782
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-46. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30367-6
- Tang X, Song Z-H, Cardoso MA, et al. The relationship between uric acid and brain health from observational studies. *Metab Brain Dis.* 2022;37(6):1989-2003. DOI:10.1007/s11011-022-01016-2
- Fumagalli M, Lecca D, Abbracchio MP, Ceruti S. Pathophysiological Role of Purines and Pyrimidines in Neurodevelopment: Unveiling New Pharmacological Approaches to Congenital Brain Diseases. *Front Pharmacol.* 2017;8:941. DOI:10.3389/fphar.2017.00941
- Orowan E. The origin of man. *Nature.* 1955;175(4459):683-4. DOI:10.1038/175683a0
- Stetten D Jr, Heaton JZ. Intellectual level measured by army classification battery and serum uric acid concentration. *Science.* 1959;129(3365):1737. DOI:10.1126/science.129.3365.1737
- Liu Q, Peng M, Yang T, Si G. Uric acid levels and risk of cognitive impairment: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2023;18(11):e0293832. DOI:10.1371/journal.pone.0293832
- Huang S, Wang J, Fan DY, et al. The association of serum uric acid with cognitive impairment and ATN biomarkers. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:943380. DOI:10.3389/fnagi.2022.943380
- Min KH, Kang SO, Oh SJ, et al. Association Between Gout and Dementia in the Elderly: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Am J Geriatr Psychiatr.* 2021;29(12):1177-85. DOI:10.1016/j.jagp.2021.01.016
- Merighi S, Nigro M, Travagli A, et al. A2A Adenosine Receptor: A Possible Therapeutic Target for Alzheimer's Disease by Regulating NLRP3 Inflammasome Activity? *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):5056. DOI:10.3390/ijms23095056
- Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60-77 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-60-77
- Wang J, Jin R, Wu Z, et al. Moderate increase of serum uric acid within a normal range is associated with improved cognitive function in a non-normotensive population: A nationally representative cohort study. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:944341. DOI:10.3389/fnagi.2022.944341
- Liu Q, Liao X, Pan Y, et al. Association Between Serum Uric Acid Levels and Cognitive Function in Patients with Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack (TIA): A 3-Month Follow-Up Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:991-9. DOI:10.2147/NDT.S300893
- Kawada T. Serum uric acid and dementia subtype. *Neurol Sci.* 2023;44(8):2951. DOI:10.1007/s10072-023-06798-6
- Johnson RJ, Tolan DR, Bredesen D, et al. Could Alzheimer's disease be a maladaptation of an evolutionary survival pathway mediated by intracerebral fructose and uric acid metabolism? *Am J Clin Nutr.* 2023;117(3):455-66. DOI:10.1016/j.ajcnut.2023.01.002
- Du N, Xu D, Hou X, et al. Inverse Association Between Serum Uric Acid Levels and Alzheimer's Disease Risk. *Mol Neurobiol.* 2016;53(4):2594-9. DOI:10.1007/s12035-015-9271-6
- Chen X, Guo X, Huang R, et al. Serum uric acid levels in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(4):e94084. DOI:10.1371/journal.pone.0094084

26. Cervellati C, Cremonini E, Bosi C, et al. Systemic oxidative stress in older patients with mild cognitive impairment or late onset Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10(4):365-72. DOI:10.2174/1567205011310040003
27. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, et al. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2014;14:643. DOI:10.1186/1471-2458-14-643
28. Seifar F, Dinasarapu AR, Jinnah HA. Uric Acid in Parkinson's Disease: What Is the Connection? *Mov Disord.* 2022;37(11):2173-83. DOI:10.1002/mds.29209
29. Tahavvori A, Gargari MK, Yazdani Y, et al. Involvement of antioxidant enzymes in Parkinson's disease. *Pathol Res Pract.* 2023;249:154757. DOI:10.1016/j.prp.2023.154757
30. Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain.* 2009(Pt. 2): 132:377-82. DOI:10.1093/brain/awn316
31. Verhaaren BF, Vernooij MW, Dehghan A, et al. The relation of uric acid to brain atrophy and cognition: The Rotterdam Scan Study. *Neuroepidemiology.* 2013;41:29-34. DOI:10.1159/000346606
32. Hong JY, Lan TY, Tang GJ, et al. Gout and the risk of dementia: A nationwide population-based cohort study. *J Arthritis Res Ther.* 2015;17:139. DOI:10.1186/s13075-015-0642-1
33. Li Q, Cen K, Cui Y, et al. Uric acid levels and their association with vascular dementia and Parkinson's disease dementia: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023;44(6):2017-24. DOI:10.1007/s10072-023-06620-3
34. Kawada T, Anang JB, Postuma R. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology.* 2015;84(12):1285. DOI:10.1212/WNL.0000000000001408
35. Latourte A, Soumaré A, Bardin T, et al. Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):328-35. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210767
36. Scheepers LEJM, Jacobsson LTH, Kern S, et al. Urate and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: A population-based study. *Alzheimers Dement.* 2019;15(6):754-63. DOI:10.1016/j.jalz.2019.01.014
37. Salam AP, Borsini A, Zunsain PA. Trained innate immunity: a salient factor in the pathogenesis of neuroimmune psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2018;23(2):170-6. DOI:10.1038/mp.2017.186
38. Noz MP, Ter Telgte A, Wiegertjes K, et al. Trained Immunity Characteristics Are Associated With Progressive Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke.* 2018;49(12):2910-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.023192
39. Sfera A, Gradini R, Cummings M, et al. Rusty Microglia: Trainers of Innate Immunity in Alzheimer's Disease. *Front Neurol.* 2018;9:1062. DOI:10.3389/fneur.2018.01062
40. Cabău G, Crișan TO, Klück V, et al. Urate-induced immune programming: Consequences for gouty arthritis and hyperuricemia. *Immunol Rev.* 2020;294(1):92-105. DOI:10.1111/imr.12833
41. Tanaka T, Milaneschi Y, Zhang Y, et al. A double blind placebo controlled randomized trial of the effect of acute uric acid changes on inflammatory markers in humans: a pilot study. *PLoS ONE.* 2017;12(8):1-19. DOI:10.1371/journal.pone.0181100

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Нетоз при волчаночном нефрите

Т.М. Решетняк^{1,2}, К.С. Нурбаева^{1,2}, И.В. Пташник³, А.А. Кудряева³, А.А. Белогуров^{3,4}, А.М. Лила^{1,2},
Е.А. Насонов^{1,5}

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

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

³ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить уровень комплекса миелопероксидаза (МПО)-ДНК в крови у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и его связь с волчаночным нефритом (ВН).

Материалы и методы. В исследование включены 77 пациентов с СКВ – 30 с СКВ без антифосфолипидного синдрома, 47 с СКВ + антифосфолипидный синдром и 20 практически здоровых человек в качестве контрольной группы. Комплекс МПО-ДНК исследован в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Уровень комплекса МПО-ДНК в сыворотке крови оказался достоверно выше у больных СКВ по сравнению со здоровым контролем ($p=0,001$). Среди пациентов с СКВ 30 (39%) имели повышенный уровень комплекса МПО-ДНК. Повышение уровня комплекса МПО-ДНК оказалось достоверно связано с ВН в анамнезе ($p=0,009$). Среди пациентов, включенных в исследование, 20 имели активный ВН, и вероятность наличия активного ВН у пациентов с повышенным уровнем комплекса МПО-ДНК оказалась выше, чем у пациентов без повышения концентрации комплекса МПО-ДНК: 12 (40%) из 30 против 8 (17%) из 47 ($\chi^2=5,029$; $p=0,034$). Обнаружена ассоциация между повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК и наличием протеинурии, гематурии, цилиндратурии, асептической лейкоцитурии. Выявлена прямая корреляция комплекса МПО-ДНК с индексом SLEDAI-R у пациентов с активным ВН ($r_s=0,497$; $p=0,026$).

Заключение. У 39% больных СКВ выявлены повышенные уровни комплекса МПО-ДНК. Эти пациенты чаще имели ВН в анамнезе и на момент включения в исследование. Корреляция между уровнем комплекса МПО-ДНК и активностью ВН согласно SLEDAI-R указывает на потенциальную роль комплекса МПО-ДНК в качестве биомаркера для оценки активности поражения почек при СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, NETs, нетоз, комплекс МПО-ДНК

Для цитирования: Решетняк Т.М., Нурбаева К.С., Пташник И.В., Кудряева А.А., Белогуров А.А., Лила А.М., Насонов Е.А. Нетоз при волчаночном нефрите. Терапевтический архив. 2024;96(5):453–458. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202699

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

NETosis in lupus nephritis

Tatiana M. Reshetnyak^{1,2}, Kamila S. Nurbaeva^{1,2}, Ivan V. Ptashnik³, Anna A. Kudriaeva³, Alexey A. Belogurov^{3,4},
Aleksander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov^{1,5}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

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

³Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia;

⁴Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the levels of MPO-DNA complex in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and its association with the presence of lupus nephritis (LN).

Materials and methods. The study included 77 patients with SLE, of whom 30 had SLE without anti phospholipid syndrome (APS), 47 had SLE with APS, and 20 were healthy individuals serving as the control group. The MPO-DNA complex in the serum was investigated using ELISA.

Results. The levels of MPO-DNA complex in serum were significantly higher in patients with SLE compared to healthy controls ($p=0.001$). Among the patients with SLE, 30 (39%) had elevated levels of MPO-DNA complex. The presence of elevated MPO-DNA complex was significantly associated with the presence of a history of LN ($p=0.009$). Moreover, among the patients included in the study, 20 had active LN, and patients with elevated MPO-DNA complex levels were more likely to have active LN than patients without elevated MPO-DNA complex concentrations [12 (40%) of 30 vs 8 (17%) of 47, $\chi^2=5.029$; $p=0.034$]. An association was found between elevated levels of MPO-DNA complex and the presence of proteinuria, hematuria, cellular hematic/granular casts and aseptic leukocyturia. A direct correlation of MPO-DNA complex with SLEDAI-R was found in patients with active LN ($r_s=0.497$; $p=0.026$).

Conclusion. Elevated levels of MPO-DNA complex were detected in 39% of patients with SLE. These patients had a higher prevalence of LN in their medical history and at the time of inclusion in the study. The correlation between MPO-DNA complex levels and the activity of LN according to SLEDAI-R indicates the potential role of MPO-DNA complex as a biomarker for assessing the activity of renal damage in SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, NETs, NETosis, MPO-DNA complex

For citation: Reshetnyak TM, Nurbaeva KS, Ptashnik IV, Kudriaeva AA, Belogurov AA, Lila AM, Nasonov EL. NETosis in lupus nephritis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(5):453–458. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202699

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Решетняк Татьяна Магомедалиевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. тромбовоспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: reshetnyak.tatjana@yandex.ru

✉ Tatiana M. Reshetnyak. E-mail: reshetnyak.tatjana@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3552-2522

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся нарушением толерантности к широкому спектру компонентов клеточного ядра и цитоплазмы с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей [1]. В структуре органных поражений при СКВ одним из наиболее частых, тяжелых и прогностически неблагоприятных проявлений является волчаночный нефрит (ВН) [2]. ВН – одна из наиболее частых причин смерти, а также важный предиктор последующей смертности при СКВ [3]. В настоящее время одним из потенциальных механизмов развития ВН является избыточный нетоз [4].

Нетоз – это процесс, при котором активированными нейтрофилами во внеклеточном пространстве формируются сетеподобные структуры – нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps – NETs), состоящие из деконденсированного хроматина, гистонов и гранулярных белков – миелопероксидазы (МПО), нейтрофильной эластазы и др. [5]. NETs служат «ловушкой», которая ограничивает распространение микроорганизмов и способствует их уничтожению [6]. Однако роль NETs не ограничивается противомикробной защитной функцией. Чрезмерное образование или нарушение клиренса NETs способствуют развитию и поддержанию многих хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и аутоиммунных [7]. Известно, что при СКВ NETs являются источниками аутоантигенов [8–10], компоненты NETs способны активировать иммуновоспалительные клетки [9, 10], систему комплемента [11], индуцировать синтез интерферона α [11–13], активировать систему свертывания крови и вызывать дисфункцию эндотелия и повреждение тканей [8, 14]. Несмотря на важность исследования ВН, лишь немногие работы сосредоточены на изучении связи между NETs и люпус-нефритом.

Нетоз можно оценить косвенно путем измерения маркеров – компонентов NETs, которые поступают в кровоток при образовании или разрушении NETs [15]. Комплекс МПО-ДНК – один из компонентов NETs, который может обнаруживаться в сыворотке или плазме крови с помощью иммуноферментного анализа [16]. В настоящее время

принято считать, что комплекс МПО-ДНК является более характерным маркером образования NETs, чем любой отдельный компонент, высвобождаемый в ходе нетоза, – свободно циркулирующие ДНК, МПО, нейтрофильная эластаза и другие компоненты [17].

Цель исследования – оценить уровень комплекса МПО-ДНК у пациентов с СКВ и его ассоциацию с ВН.

Материалы и методы

В исследование включены 77 пациентов с СКВ – 30 с СКВ без антифосфолипидного синдрома (АФС), 47 – с СКВ и АФС и 20 практически здоровых человек (контрольная группа). Все пациенты и здоровый контроль подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №25 от 23.12.2021).

Пациенты и здоровые доноры сопоставимы по полу [60 женщин (78%)/17 мужчин (22%) против 14 женщин (70%)/6 мужчин (30%) соответственно; $p=0,56$]. Пациенты с СКВ – старше здоровых доноров (38 лет [32; 46] против 32 лет [25; 39] соответственно; $p=0,016$).

Диагноз СКВ соответствовал классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 1997 г. [18]. Общая характеристика пациентов с СКВ представлена в **табл. 1**.

Для оценки активности СКВ использовался индекс активности СКВ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI-2K, 2000) [19]. Для оценки необратимых повреждений органов использовался индекс повреждения SLICC (Systemic Lupus International Collaborative Clinics)/ACR [20]. ВН определялся согласно критериям ACR как персистирующая протеинурия $\geq 0,5$ г/сут, и/или выявление >5 эритроцитов и/или >5 лейкоцитов либо цилиндров в поле зрения в общем анализе мочи при отсутствии инфекции мочевых путей, или как иммунокомплексный гломерулонефрит по данным биопсии почки [21]. Биопсия почки выполнялась при отсутствии противопоказаний и с согласия пациента. Результаты биопсии оценивались по классификации International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS, 2003) с определением морфологического

Информация об авторах / Information about the authors

Нурбаева Камила Сериковна – мл. науч. сотр. лаб. тромбозовспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», аспирант каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Пташник Иван Вадимович – инженер, сотр. лаб. белков гормональной регуляции ФГБУН «ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»

Кудряева Анна Анатольевна – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. лаб. белков гормональной регуляции ФГБУН «ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»

Белогуров Алексей Анатольевич – проф. РАН, д-р хим. наук, зам. дир. по науке, зав. лаб. белков гормональной регуляции ФГБУН «ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова», зав. каф. биологической химии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Лиля Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Kamila S. Nurbaeva. ORCID: 0000-0001-6685-7670

Ivan V. Ptashnik. ORCID: 0000-0001-9975-1637

Anna A. Kudriaeva. ORCID: 0000-0003-1163-9929

Alexey A. Belogurov. ORCID: 0000-0002-2033-9621

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

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

Таблица 1. Клинико-лабораторные проявления СКВ за весь период заболевания по критериям ACR 1997 г. и проводимая терапия на момент включения

Table 1. Clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus during the entire period of the disease according to the ACR 1997 criteria and the current therapy at the time of inclusion

Параметры	Всего (n=77), абс. (%)
Эритема на лице	36 (46,8)
Дискоидная сыпь	2 (2,6)
Фотосенсибилизация	26 (33,8)
Язвы ротовой полости	18 (23,4)
Артриты	55 (71,4)
Серозит	44 (57,1)
Поражение почек	37 (48,1)
Неврологические проявления	11 (14,3)
Гематологические нарушения	55 (71,4)
Иммунологические нарушения	77 (100)
Повышение титров антинуклеарного фактора	77 (100)
SLEDAI-2K	6 [3; 13]
ИП SLICC/ACR	1 [0; 3]
Терапия*	72 (94)
Глюкокортикоиды	70 (91)
Гидроксихлорохин	59 (77)
БПВП	17 (22)
• ММФ	11
• ЦФ	4
• АЗА	2
ГИБП	13 (17)
• Ритуксимаб	12
• Белimumаб	1
Таргетный БПВП	
• Барицитиниб	1 (1,3)
Нелеченные	4 (5,2)

Примечание. БПВП – базисные противовоспалительные препараты, ММФ – микофенолата мофетил, ЦФ – циклофосфамид, АЗА – азатиоприн, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; *проводимая терапия за последние 6 мес до момента забора крови.

класса нефрита [22]. Шкала почечного домена SLEDAI-2K (renal domain scores of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – SLEDAI-R) представляет собой сумму почечных пунктов шкалы SLEDAI-2K (диапазон 0–16). Если они присутствуют, каждый из четырех показателей SLEDAI-R получает 4 балла: протеинурия >0,5 г/сут, гематурия >5 эритроцитов в поле зрения, лейкоцитурия >5 лейкоцитов в поле зрения и клеточные цилиндры, максимально возможное количество баллов – 16 [19, 23].

Все пациенты, включенные в исследование, обследовались и получали основную терапию в стационарных или амбулаторных условиях на базе ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». До включения в исследование и в процессе наблюдения больным проводились стандартное кли-

ническое, лабораторное и инструментальное обследования, рекомендованные Ассоциацией ревматологов России.

Исследование комплекса МПО-ДНК в сыворотке крови выполнено в ФГБУН «ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» в лаборатории белков гормональной регуляции по методике, описанной нами ранее [24].

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics 26.0 for Windows (IBM Corporation, USA). При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: медиана (*Me*), 25 и 75-й процентиля. Для описания распределения качественного признака рассчитывались его абсолютная и относительная (в %) частота встречаемости. Для анализа различия частот в 2 независимых группах объектов исследования использовали методы статистического анализа: χ^2 (критерий Пирсона), при наличии минимального предполагаемого числа меньше 10 применялся точный критерий Фишера. Корреляционные взаимосвязи оценивались с помощью метода Спирмена. Референсные значения комплекса МПО-ДНК устанавливались на основании исследования образцов крови здоровых доноров с определением 5 и 95-го доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Уровень комплекса МПО-ДНК оказался достоверно выше у больных СКВ по сравнению со здоровым контролем (0,076 оптическая плотность – OD₄₅₀ [0,049; 0,144] против 0,049 OD₄₅₀ [0,041; 0,060] соответственно; $p = 0,001$).

За повышенный уровень комплекса МПО-ДНК принимались значения комплекса МПО-ДНК выше 95 перцентилей здоровых доноров (>0,09335 OD₄₅₀); 30 (39%) пациентов из 77 больных СКВ имели повышенные уровни комплекса МПО-ДНК. Среди пациентов с повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК ($n = 30$) преобладали пациенты с СКВ без АФС – 18 (60%) из 30 против 12 (40%) с СКВ с АФС из 30 ($p = 0,005$).

Тридцать семь больных СКВ имели ВН в анамнезе. Пациенты с повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК достоверно чаще имели ВН в анамнезе по сравнению с пациентами без повышения комплекса МПО-ДНК: 20 (67%) из 30 больных против 17 (36%) из 47 соответственно ($\chi^2 = 6,823$; $p = 0,009$). Шансы наличия ВН в анамнезе среди пациентов с повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК оказались в 3,53 раза выше, чем у пациентов без повышения комплекса МПО-ДНК (95% ДИ 1,35–9,26).

У 20 пациентов с СКВ отмечен активный ВН на момент включения в исследование. У пациентов с высоким уровнем комплекса МПО-ДНК достоверно чаще выявлялся активный ВН по сравнению с пациентами без повышения уровня комплекса МПО-ДНК: 12 (40%) из 30 против 8 (17%) из 47 ($\chi^2 = 5,029$; $p = 0,034$). Шансы наличия активного ВН среди пациентов с повышенными значениями комплекса МПО-ДНК оказались в 3,33 раза выше, чем у пациентов без повышенных уровней комплекса МПО-ДНК (95% ДИ 1,16–9,56).

Обнаружена ассоциация между повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК и наличием протеинурии, гематурии, цилиндрурии и асептической лейкоцитурии на момент включения (табл. 2).

Принимая во внимание связь всех почечных компонентов SLEDAI-2K с повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК, оценена корреляционная связь уровня комплекса МПО-ДНК с суммарными почечными показателями

Таблица 2. Ассоциация между повышением комплекса МПО-ДНК и нарушениями в общем анализе мочи у пациентов с СКВ**Table 2. Association between elevated MPO-DNA complex levels and abnormalities in urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus**

Параметр, абс. (%)		Комплекс МПО-ДНК (+), (n=30)	Комплекс МПО-ДНК (-), (n=47)	χ^2	ОШ	95% ДИ	p
Протеинурия	Есть	12 (40)	8 (17)	5,029	3,25	1,132–9,33	0,034*
	Нет	18 (60)	39 (83)				
Гематурия	Есть	9 (30)	5 (11)	4,615	3,6	1,071–12,1	0,039*
	Нет	21 (70)	42 (89)				
Цилиндрурия	Есть	9 (30)	4 (9)	6,026	4,61	1,27–16,71	0,026*
	Нет	21 (70)	43 (91)				
Лейкоцитурия (асептическая)	Есть	6 (20)	0	10,19	–	–	0,003*
	Нет	24 (80)	47 (100)				

Примечание. ОШ – отношение шансов; * $p < 0,05$.

ми в SLEDAI-2K (SLEDAI-R), который включал только почечные компоненты – протеинурию (4 балла), гематурию (4 балла), асептическую лейкоцитирию (4 балла) и цилиндрурию (4 балла).

Обнаружена прямая корреляция комплекса МПО-ДНК с SLEDAI-R у пациентов с активным ВН ($r_s = 0,497$; $p = 0,026$); **рис. 1.**

Повышение комплекса МПО-ДНК не коррелировало с нарушением азотовыделительной функции почек ($p > 0,05$).

У 10 (50%) из 20 больных активным ВН выполнена нефробиопсия на момент включения. Выявлены следующие классы ВН – у 2 больных – III класс, у 4 больных – IV класс и у 4 – V класс. Хотя медиана уровня комплекса МПО-ДНК оказалась выше у пациентов с ВН IV класса (0,2175 OD₄₅₀ [0,0902; 0,3748]) по сравнению с пациентами с III (0,0648 OD₄₅₀ [0,043; 0,0865]) и V классами (0,047 OD₄₅₀ [0,0417; 0,0745]), достоверных различий не обнаружено ($p = 0,103$), что вероятно, связано с малым числом больных.

Обсуждение

Результаты данного исследования продемонстрировали, что у пациентов с СКВ уровень специфического маркера нетоза – комплекса МПО-ДНК – значительно выше, чем у здоровых людей. Важно отметить, что повышенные уровни комплекса МПО-ДНК наблюдались у значительной части пациентов с СКВ – 39% больных. Это позволяет предположить, что комплекс МПО-ДНК потенциально может служить полезным биомаркером для выявления пациентов с СКВ. Кроме того, исследование комплекса МПО-ДНК позволит выделить отдельную группу больных СКВ с повышенным нетозом. Наши данные согласуются с результатами других исследователей, которые также выявили более высокий уровень комплекса МПО-ДНК у больных СКВ [25–29].

Одним из важных результатов этого исследования стало выявление связи между повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК и ВН как в анамнезе, так и на момент включения в исследование, что свидетельствует о вкладе нетоза в патогенез почечного поражения при СКВ. Это позволяет предположить, что комплекс МПО-ДНК может служить потенциальным индикатором поражения почек при СКВ.

Наши данные о связи нетоза и ВН согласуются с результатами других авторов. Так, А. Накким и соавт. [30] первыми обнаружили NETs в биоптатах почек больных ВН. Интересным открытием стало, что у этих пациентов отмечалось нарушение деградации NETs сывороткой крови.

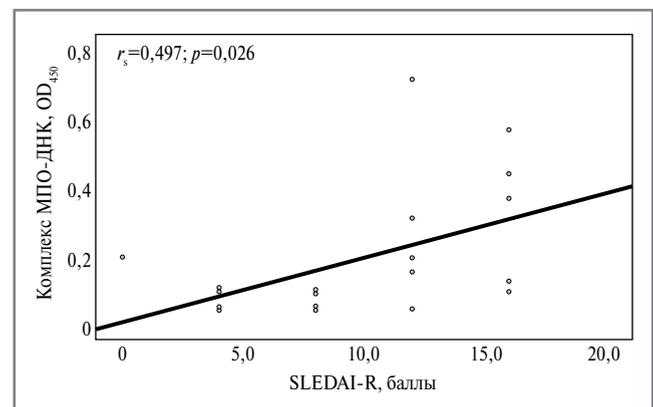


Рис. 1. Корреляция комплекса МПО-ДНК с SLEDAI-R у пациентов с активным ВН (n=20).

Fig. 1. Correlation of MPO-DNA complex with SLEDAI-R in patients with active lupus nephritis (n=20).

Другие исследователи также подтвердили [11, 31, 32], что NETs можно обнаружить в биоптатах почек больных люпус-нефритом, при этом процент NETs-позитивных гломерул может варьировать от 18 до 75% [32]. Е. Villanueva и соавт. обнаружили [31], что процент гломерул, инфильтрированных NETs, выше у пациентов с ВН IV класса, чем у пациентов с ВН III класса, что указывает на потенциальную корреляцию между наличием NETs и тяжестью поражения почек. J. Leffler и соавт. [11] также выявили, что ВН IV класса достоверно чаще выявлялся в группе больных со сниженной деградацией NETs. Хотя нами не отмечена достоверная разница между уровнями комплекса МПО-ДНК в зависимости от класса ВН, мы обнаружили более высокую медиану комплекса МПО-ДНК у больных нефритом IV класса по сравнению с больными с III и V классами ВН. Отсутствие статистической значимости, вероятно, обусловлено малым числом больных с выполненной нефробиопсией.

Мы обнаружили ассоциацию между повышенными уровнями комплекса МПО-ДНК и маркерами активности ВН, такими как протеинурия, гематурия, цилиндрурия и асептическая лейкоцитирия. Как и в нашем исследовании, J. Leffler и соавт. [33] обнаружили, что нетоз связан с изменением мочевого осадка при СКВ. В реальной клинической практике проведение биопсии почки не всегда возможно

даже при отсутствии у пациента противопоказаний. Шкала почечного домена SLEDAI-2K (SLEDAI-R) служит суррогатным маркером активности ВН, хотя и имеет ряд ограничений и уступает по информативности нефробиопсии [23]. Нами обнаружена корреляция между уровнем комплекса МПО-ДНК и активностью ВН согласно SLEDAI-R (см. рис. 1), что указывает на потенциальную роль комплекса МПО-ДНК в качестве биомаркера для оценки активности поражения почек при СКВ.

Связь маркеров нетоза с ВН изучена рядом авторов. В исследованиях М. Bruschi и соавт. [27] и S. Moore и соавт. [28] обнаружено, что у пациентов с СКВ уровни комплекса МПО-ДНК оказались значительно выше у пациентов с ВН по сравнению с пациентами без поражения почек. Однако в работе N. Hanata и соавт. [29] не выявлена связь между высоким уровнем комплекса МПО-ДНК и поражением почек при СКВ. Авторы предположили, что полученные результаты связаны с особенностями изученной ими когорты – большинство пациентов имели «воспалительный» фенотип СКВ с лихорадкой, серозитом, артритом, миозитом и реже – ВН. Действительно, противоречивость результатов исследований, касающихся ассоциации между NETs и ВН, могут обуславливаться различиями в изучаемой популяции пациентов с СКВ – гетерогенностью клинической симптоматики, разной продолжительностью заболевания, уровнем активности и проводимой терапии. Кроме того, отсутствие стандартизации в измерении маркеров нетоза и общепринятого «золотого стандарта» затрудняет интерпретацию результатов исследований.

Заключение

У 39% больных СКВ выявлены повышенные уровни комплекса МПО-ДНК. Эти пациенты чаще имели ВН в анамнезе и на момент включения в исследование. Корреляция между уровнем комплекса МПО-ДНК и активностью ВН согласно SLEDAI-R указывает на потенциальную роль комплекса МПО-ДНК в качестве биомаркера для оценки активности поражения почек при СКВ.

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» (протокол №25 от 23.12.2021). 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 №25, 23.12.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы №122040400024-07.

Funding source. The article was prepared within the framework of the scientific topic No. 122040400024-07.

Список сокращений

АФС – антифосфолипидный синдром
ВН – волчаночный нефрит
ДИ – доверительный интервал
МПО – миелопероксидаза
СКВ – системная красная волчанка
ACR (American College of Rheumatology) – Американская коллегия ревматологов

OD – оптическая плотность
NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки
SLEDAI-2K – индекс активности системной красной волчанки
SLEDAI-R – шкала почечного домена индекса активности системной красной волчанки

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Попкова Т.В. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):365-74 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solovyev SK, et al. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Past, present, future. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95:365-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202246
2. Alforaih N, Whittall-Garcia L, Touma Z. A Review of Lupus Nephritis. *J Applied Lab Med*. 2022;7(6):1450-67. DOI:10.1093/jalm/jfac036
3. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):252-62. DOI:10.1093/rheumatology/kev311
4. Juha M, Molnár A, Jakus Z, et al. NETosis: an emerging therapeutic target in renal diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1253667. DOI:10.3389/fimmu.2023.1253667
5. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry*. 2020;85:1178-90. DOI:10.1134/S0006297920100065
6. Schultz BM, Acevedo OA, Kalergis AM, et al. Role of Extracellular Trap Release during Bacterial and Viral Infection. *Front Microbiol*. 2022;13:798853. DOI:10.3389/fmicb.2022.798853
7. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Решетняк Т.М., и др. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):513-30 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, et al. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):513-53 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-513-530
8. Wang M, Ishikawa T, Lai Y, et al. Diverse Roles of NETosis in the Pathogenesis of Lupus. *Front Immunol*. 2022;13:895216. DOI:10.3389/fimmu.2022.895216

9. Chen SY, Wang CT, Chen CY, et al. Galectin-3 Mediates NETosis and Acts as an Autoantigen in Systemic Lupus Erythematosus-Associated Diffuse Alveolar Haemorrhage. *Int J Mol Sci.* 2023;24:9493. DOI:10.3390/ijms24119493
10. Gestermann N, Di Domizio J, Lande R, et al. Netting Neutrophils Activate Autoreactive B Cells in Lupus. *J Immunol.* 2018;200:3364-71. DOI:10.4049/jimmunol.1700778
11. Leffler J, Martin M, Gullstrand B, et al. Neutrophil Extracellular Traps That Are Not Degraded in Systemic Lupus Erythematosus Activate Complement Exacerbating the Disease. *J Immunol.* 2012;188:3522-31. DOI:10.4049/jimmunol.1102404
12. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, et al. Neutrophils Activate Plasmacytoid Dendritic Cells by Releasing Self-DNA-Peptide Complexes in Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3:73ra19. DOI:10.1126/scitranslmed.3001180
13. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting Neutrophils Are Major Inducers of Type I IFN Production in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3:73ra20. DOI:10.1126/scitranslmed.3001201
14. Reshetnyak T, Nurbaeva K. The Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13581. DOI:10.3390/ijms241713581
15. Masuda S, Nakazawa D, Shida H, et al. NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers. *Clin Chim Acta.* 2016;459:89-93. DOI:10.1016/j.cca.2016.05.029
16. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009;15(6):623-5. DOI:10.1038/nm.1959
17. Wang W, Peng W, Ning X. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(2):415-21. DOI:10.1111/1756-185X.13226
18. 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
19. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288-91.
20. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-9. DOI:10.1002/art.1780390303
21. Dooley MA, Aranow C, Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(11):857-60. DOI:10.1191/0961203304lu2023oa
22. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65(2):521-30. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
23. Mina R, Abulaban K, Klein-Gitelman MS, et al. Validation of the Lupus Nephritis Clinical Indices in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(2):195-202. DOI:10.1002/acr.22651
24. Reshetnyak T, Nurbaeva K, Ptashnik I, et al. Markers of NETosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9210. DOI:10.3390/ijms24119210
25. Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease. *Nat Med.* 2016;22:146-53. DOI:10.1038/nm.4027
26. Frangou E, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, et al. REDD1/autophagy pathway promotes thromboinflammation and fibrosis in human systemic lupus erythematosus (SLE) through NETs decorated with tissue factor (TF) and interleukin-17A (IL-17A). *Ann Rheum Dis.* 2019;78:238-48. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-213181
27. Bruschi M, Bonanni A, Petretto A, et al. Neutrophil Extracellular Traps Profiles in Patients with Incident Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *J Rheumatol.* 2020;47:377-86. DOI:10.3899/jrheum.181232
28. Moore S, Juo HH, Nielsen CT, et al. Role of Neutrophil Extracellular Traps Regarding Patients at Risk of Increased Disease Activity and Cardiovascular Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2020;47:1652-60. DOI:10.3899/jrheum.190875
29. Hanata N, Ota M, Tsuchida Y, et al. Serum extracellular traps associate with the activation of myeloid cells in SLE patients with the low level of anti-DNA antibodies. *Sci Rep.* 2022;12:18397. DOI:10.1038/s41598-022-23076-1
30. Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:9813-8. DOI:10.1073/pnas.0909927107
31. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, et al. Netting Neutrophils Induce Endothelial Damage, Infiltrate Tissues, and Expose Immunostimulatory Molecules in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol.* 2011;187:538-52. DOI:10.4049/jimmunol.1100450
32. Pieterse E, Rother N, Garsen M, et al. Neutrophil Extracellular Traps Drive Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:1371-9. DOI:10.1161/ATVBAHA.117.309002
33. Leffler J, Gullstrand B, Jönsen A, et al. Degradation of neutrophil extracellular traps co-varies with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R84. DOI:10.1186/ar4264

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024



OMNIDOCTOR.RU



Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистые осложнения и риск развития сахарного диабета 2-го типа при ревматоидном артрите

А.В. Кондратьева^{✉1}, Т.В. Попкова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

Аннотация

Цель. Сравнить частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО), оценить риск кардиоваскулярной смерти с помощью шкалы mSCORE и развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2) по шкале FINDRISC у больных ревматоидным артритом (РА) с гипотиреозом и без.

Материалы и методы. В исследование включены 149 пациентов (125 женщин, 24 мужчины) с РА (медиана возраста – 57 [52; 61] лет). У всех пациентов оценивали традиционные факторы сердечно-сосудистого риска и нарушений углеводного обмена (возраст, статус курения, уровень общего холестерина крови, артериальное давление, избыточную массу тела, абдоминальное ожирение, отягощенную по СД наследственность, недостаточную физическую активность, отсутствие необходимого количества ягод, фруктов и овощей в ежедневном рационе, эпизоды гипергликемии в анамнезе), 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых причин по шкале mSCORE и риск развития СД 2 по шкале FINDRISC, фиксировали наличие ССО (инфарктов миокарда, операций по его реваскуляризации, инсультов).

Результаты. Гипотиреоз диагностирован у 17,4% больных РА. Пациенты с гипотиреозом (1-я группа) чаще имели абдоминальное ожирение, реже потребляли недостаточное количество пищевых волокон, чем больные эутиреозом (2-я группа). Умеренный, высокий и очень высокий риск развития по шкалам mSCORE и FINDRISC выявлен у 61,5% пациентов с гипотиреозом и у 48,8% – с эутиреозом, изолированно по шкале mSCORE – у 30,8 и 44,7%, по шкале FINDRISC – у 0 и 2,4% соответственно ($p>0,05$ во всех случаях); ССО перенесли 11,5% больных в 1-й группе и 6,5% – во 2-й группе (отношение шансов 1,875, 95% доверительный интервал 0,462–7,607; $p=0,63$).

Заключение. В связи с высокой частотой гипотиреоза при РА необходимо оценивать функцию щитовидной железы, особенно у пациентов с абдоминальным ожирением. Гипотиреоз не оказывал у больных РА независимого влияния на частоту тяжелых ССО, а также оценку риска по шкалам mSCORE и FINDRISC. Пациенты как с гипотиреозом, так и без него преимущественно входили в группы умеренного, высокого, очень высокого риска по обоим шкалам.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гипотиреоз, сердечно-сосудистые осложнения, сахарный диабет, риск, шкала, mSCORE, FINDRISC

Для цитирования: Кондратьева А.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистые осложнения и риск развития сахарного диабета 2-го типа при ревматоидном артрите. Терапевтический архив. 2024;96(5):459–464. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202700

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

The effect of hypothyroidism on cardiovascular events and type 2 diabetes mellitus developing in rheumatoid arthritis

Liubov V. Kondratyeva^{✉1}, Tatiana V. Popkova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

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

Abstract

Aim. To compare the frequency of cardiovascular events (CVE), to assess the risk of cardiovascular death using the mSCORE and the development of type 2 diabetes mellitus (DM) using the FINDRISC in patients with rheumatoid arthritis (RA) with and without hypothyroidism.

Materials and methods. The study included 149 patients (125 women, 24 men) with RA (median age – 57 [52; 61] years). In all patients, traditional factors of cardiovascular risk and glucose metabolism disorders (age, smoking status, total blood cholesterol, blood pressure, overweight, abdominal obesity – AO, heredity burdened by diabetes, insufficient physical activity, the lack of the necessary amount of berries, fruits and vegetables in the daily diet, history of hyperglycemia episodes), the 10-year risk of death from cardiovascular causes according to the mSCORE and the risk of developing type 2 DM according to the FINDRISC were assessed, a history of CVE (myocardial infarctions, and its revascularization, stroke) was recorded.

Results. Hypothyroidism was diagnosed in 17.4% of RA patients. Patients with hypothyroidism (group 1) were more likely to have AO and less likely to consume insufficient dietary fiber than patients with euthyroidism (group 2). Moderate, high and very high risk of development according to the mSCORE and FINDRISC was detected in 61.5% of hypothyroid patients and 48.8% euthyroid patients, according to mSCORE alone – in 30.8 and 44.7%, according to FINDRISC – in 0 and 2.4%, respectively ($p>0.05$ in all cases); 11.5% of patients in group 1 and 6.5% in group 2 suffered from CVE (OR 1.875, 95% CI 0.462–7.607; $p=0.63$).

Conclusion. It is necessary to evaluate the thyroid gland function, especially in patients with AO due to the high frequency of hypothyroidism in RA. Hypothyroidism did not have an independent effect on the severe CVE rates, as well as risk assessment according to the score and FINDRISC in RA patients. These, with and without hypothyroidism, were predominantly in the moderate, high, very high risk groups according to both scales.

Keywords: rheumatoid arthritis, hypothyroidism, cardiovascular events, diabetes mellitus, risk, scale, mSCORE, FINDRISC

For citation: Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. The effect of hypothyroidism on cardiovascular events and type 2 diabetes mellitus developing in rheumatoid arthritis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(5):459–464. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202700

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кондратьева Любовь Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. системной красной волчанки ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: kondratyeva.liubov@yandex.ru

[✉]Liubov V. Kondratyeva. E-mail: kondratyeva.liubov@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1147-5936

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся не только прогрессирующим деструктивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов, но и коморбидной патологией, связанной с хроническим воспалением [1].

Несмотря на все успехи терапии, у больных РА остаются повышенными частота сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертность от них [2, 3]. Выделение групп, нуждающихся в профилактике ССО, осложняется тем, что существующие методы прогнозирования с помощью различных шкал, учитывающих традиционные факторы риска, которые давно используют в кардиологии, продемонстрировали при РА недостаточную чувствительность, в связи с чем при иммуновоспалительном ревматическом заболевании (ИВРЗ) в них предложено вносить поправочные коэффициенты [4]. Так, сумма баллов (СБ) по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), одобренной для применения в Российской Федерации для оценки 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых причин, умножается у пациентов с РА на 1,5. Полученный вариант получил название «модифицированная шкала SCORE» (mSCORE). Параллельно продолжается разработка новых шкал и способов прогнозирования ССО при РА с включением различных нетрадиционных параметров. В качестве одного из таких «новых» факторов можно рассматривать сопутствующий гипотиреоз, частота которого у больных РА достигает 17–26% [5, 6].

Гипотиреоз, в том числе субклинический, в популяции ассоциируется с увеличением риска ишемической болезни сердца (ИБС), причем, по данным S. Sohn и соавт. [7], более выраженным у пациентов без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. Прослежена связь клинически значимого, манифестного, гипотиреоза с развитием инсультов и смерти от сердечно-сосудистых причин [7].

Кроме того, гипотиреоз нередко сочетается с ожирением и нарушениями углеводного обмена [8, 9], которые также предрасполагают к ССО, но не входят в mSCORE. В то же время ожирение и эпизоды гипергликемии являются компонентами другого инструмента для оценки прогноза в последующие 10 лет жизни – шкалы FINDRISC (Finnish Type 2 Diabetes Risk Score), позволяющей выделить подгруппы пациентов с высоким риском сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [10].

При РА гипотиреоз является предиктором метаболического синдрома и субклинического атеросклероза [11, 12]. Риск ССО по Фремингемской шкале у женщин с РА и манифестным гипотиреозом выше, чем с эутиреоидным состоянием [12].

Несмотря на то, что шкалы mSCORE и FINDRISC ранее уже использовали при РА [13–15], их никогда не сопоставляли между собой. Также не ясно, вносит ли нарушение функции щитовидной железы дополнительный негативный вклад в оценку прогноза по данным шкалам.

Цель исследования – сравнить частоту ССО, оценить риск сердечно-сосудистой смерти с помощью шкалы mSCORE и развития СД 2 по шкале FINDRISC у больных РА с гипотиреозом и без него.

Материалы и методы

В наблюдательное поперечное исследование включены 149 пациентов (125 женщин, 24 мужчины) с РА, последовательно обследованных в клинике ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Критерии включения: наличие информированного согласия, возраст ≥ 45 лет и < 65 лет, достоверный диагноз РА согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской лиги борьбы с ревматизмом 2010 г. [16], длительность заболевания не менее 1 года. Критерии исключения из исследования: беременность и лактация, наличие СД, гипергликемия натощак и/или прием сахароснижающих препаратов в момент обследования, тиреотоксикоз, хроническая болезнь почек IV–V стадии (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²). Характеристика больных РА представлена в **табл. 1**.

Гипотиреоз диагностировали при наличии в меддокументах подтверждения уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови выше верхней границы референтного диапазона и/или при приеме препаратов левотироксина.

При включении в исследование у всех пациентов оценивали традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (ССР) и нарушений углеводного обмена: возраст, статус курения, уровень общего холестерина (ХС) крови, артериальное давление (АД), избыточную массу тела, абдоминальное ожирение (АО), отягощенную по СД наследственность, отсутствие достаточной физической активности, недостаток потребления ягод, фруктов и овощей (пищевых волокон), эпизоды гипергликемии в анамнезе. Рассчитывали 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых причин по шкале mSCORE [4] и развития СД 2 по российской версии шкалы FINDRISC [10]. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин считали низким при СБ по шкале mSCORE, равной 0, умеренным – при СБ от 1 до < 5 , высоким и очень высоким – при СБ ≥ 5 баллов. Автоматически в группу высокого и очень высокого риска попадали пациенты с АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. и уровнем ХС $\geq 8,0$ ммоль/л. Риск развития СД 2 оценивали как низкий при СБ по шкале FINDRISC < 12 баллов, как умеренный – при СБ от 12 до 14 баллов, высокий и очень высокий – при СБ ≥ 15 баллов.

Фиксировали случаи сопутствующей тяжелой ИБС, включая инфаркт миокарда (ИМ) и операции по его реваскуляризации (аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий), а также перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК).

Статистическую обработку данных проводили методами параметрической и непараметрической статистики в программе Statistica 12 и с помощью онлайн-калькуляторов на сайте <https://medstatistic.ru>. Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные

Информация об авторах / Information about the authors

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

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

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

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

Таблица 1. Характеристика больных РА, включенных в исследование (n=149)**Table 1. Characteristics of rheumatoid arthritis (RA) patients included in the study (n=149)**

Параметры	Значение
Возраст, лет	57 [52; 61]
Длительность РА, лет	8 [4; 15]
Серопозитивность, абс. (%):	
РФ	120 (80,5)
АЦЦП	124 (83,2)
Активность РА по DAS28, абс. (%):	
1 – низкая (DAS28<3,2)	29 (19,5)
2 – умеренная (DAS28 3,2–5,1)	69 (46,3)
3 – высокая (DAS28>5,1)	51 (34,2)
Рентгенологическая стадия РА, абс. (%):	
I	2 (1,3)
II	57 (38,3)
III	46 (30,9)
IV	44 (29,5)
Прием ГК, абс. (%)	75 (50,3)
Доза ГК (в пересчете на преднизолон), мг/сут, Me [25; 75-й перцентиль]	5 [5; 7,5]
БПВП, абс. (%):	
Метотрексат	73 (49,0)
Лефлуномид	24 (16,1)
Другие БПВП	18 (12,1)
ГИБП, абс. (%):	
Ритуксимаб	4 (2,7)
Ингибиторы фактора некроза опухоли α	28 (18,8)
Абатацепт	10 (6,7)
Тоцилизумаб	2 (1,3)
Антигипертензивные препараты, абс. (%)	71 (47,7)
Статины, абс. (%)	14 (9,4)

Примечание. РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ГК – глюкокортикоиды; здесь и далее в табл. 2: БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

величины (n, %), для количественных – медиана и интерквартильный размах (25 и 75-й перцентиль). При сравнении независимых групп по качественным признакам применяли χ^2 Пирсона (при значении ожидаемых явлений в анализе четырехпольной таблицы сопряженности менее 10 – с поправкой на непрерывность Йетса), по количественным – критерий Манна–Уитни. Для оценки влияния гипотиреоза на ССО проводили расчет отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Гипотиреоз диагностирован у 26 (17,4%) больных РА, заместительную гормональную терапию левотироксином

Таблица 2. Характеристика больных РА с гипотиреозом и без**Table 2. Characteristics of RA patients with and without hypothyroidism**

Параметры	1-я группа – РА с гипотиреозом (n=26)	2-я группа – РА без гипотиреоза (n=123)	p
Возраст, лет	57 [51; 61]	57 [52; 61]	0,89
Пол, женский/мужской, абс. (%)	25 (96,2)/1 (3,8)	100 (81,3)/23 (18,7)	0,12
Длительность РА, лет	10 [5; 17]	8 [4; 15]	0,47
DAS28, баллы	4,59 [3,46; 5,60]	4,55 [3,54; 5,31]	0,98
СРБ, мг/л	8,7 [3,9; 25,9]	9,4 [2,5; 28,6]	0,86
HAQ, баллы	1,625 [1,5; 2,0]	1,563 [1,25; 2,125]	0,79
ГК, абс. (%)	11 (42,3)	64 (52,0)	0,37
БПВП, абс. (%):			
Метотрексат	13 (50,0)	60 (48,8)	0,91
Лефлуномид	2 (7,7)	22 (17,9)	0,32
Другие БПВП	4 (15,4)	14 (11,4)	0,81
ГИБП, абс. (%)	8 (30,8)	36 (29,3)	0,93
Антигипертензивные препараты, абс. (%)	16 (61,5)	55 (44,7)	0,12
Статины, абс. (%)	3 (11,5)	11 (8,9)	0,97
Менопауза, абс./женщин (%)	19/25 (76,0)	88/100 (88,0)	0,23

Примечание. СРБ – С-реактивный белок.

на момент включения в исследование получали 14 (53,8%) из них.

Все пациенты разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли пациенты с гипотиреозом, во 2-ю группу – с нормальной функцией щитовидной железы (n=123). Группы не различались по полу, возрасту, длительности и активности РА, а также проводимой терапии (**табл. 2**).

ИМ перенесли 1 (3,8%) пациент с РА и гипотиреозом и 2 (1,6%) – с нормальной функцией щитовидной железы (ОШ 2,42, 95% ДИ 0,211–27,732; $p=0,97$), операции по реваскуляризации миокарда без ИМ – 1 (3,8%) и 3 (2,4%) участника исследования (ОШ 1,6, 95% ДИ 0,16–16,021; $p=0,79$) соответственно. В целом тяжелая ИБС зафиксирована у 2 (7,7%) больных РА с гипотиреозом и у 5 (4,1%) – с эутиреозом (ОШ 1,967, 95% ДИ 0,36–10,739; $p=0,78$), ОНМК – у 1 (3,8%) и у 3 (2,4%) пациентов (ОШ 1,6, 95% ДИ 0,16–16,021; $p=0,79$), любое указанное выше ССО – у 3 (11,5%) и у 8 (6,5%) участников (ОШ 1,875, 95% ДИ 0,462–7,607; $p=0,63$).

Высокий и очень высокий ССР по шкале mSCORE имели 8 (30,8%) пациентов в 1-й группе и 36 (29,3%) – во 2-й группе ($p=0,93$), умеренный риск – 16 (61,5%) и 79 (64,2%) больных соответственно ($p=0,98$). Традиционные факторы риска ССО и распределение по группам риска на основании шкалы mSCORE представлены в **табл. 3**.

Таблица 3. Традиционные факторы ССР и распределение больных РА по группам риска по шкале mSCORE

Table 3. Traditional factors of cardiovascular risk and distribution of RA patients by risk groups according to the mSCORE scale

Параметры	1-я группа – РА с гипотиреозом (n=26)	2-я группа – РА без гипотиреоза (n=123)	<i>p</i>
Курильщики, абс. (%)	2 (7,7)	13 (10,6)	0,93
АГ, абс. (%)	19 (73,1)	68 (55,3)	0,10
Систолическое АД, мм рт. ст.	120 [100; 140]	125 [110; 140]	0,21
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [70; 80]	80 [70; 80]	0,37
ХС, ммоль/л	5,77 [5,25; 7,09]	5,3 [4,90; 6,52]	0,44
Риск по mSCORE, абс. (%):			0,96
• низкий	2 (7,7)	8 (6,5)	
• умеренный	16 (61,5)	79 (64,2)	
• высокий и очень высокий	8 (30,8)	36 (29,3)	

Высокий и очень высокий риск развития СД 2 по шкале FINDRISC выявлен у 8 (30,8%) пациентов с гипотиреозом и у 37 (30,1%) – без него ($p=0,87$), умеренный риск – у 8 (30,8%) и у 26 (21,1%) больных соответственно ($p=0,42$). Факторы риска СД 2, за исключением возраста и наличия артериальной гипертензии (АГ), которые указаны выше, и распределение участников исследования по группам риска по FINDRISC представлены в табл. 4.

В обеих группах РА выявлена корреляция между суммарным счетом по mSCORE и FINDRISC ($r=0,5$; $p=0,02$ – для гипотиреоза, $r=0,22$; $p=0,02$ – для эутиреоза). Умеренный, высокий и очень высокий риск развития и СД 2, и коронарной смерти характерен для 16 (61,5%) пациентов с гипотиреозом и для 60 (48,8%) – с нормальной функцией щитовидной железы ($p=0,24$), только СД 2 – для 0 и 3 (2,4%) участников ($p=0,97$), только смерти от ССО – для 8 (30,8%) и 55 (44,7%) больных ($p=0,23$) соответственно. Низкий риск по обоим шкалам имели 2 (7,7%) пациента в 1-й группе и 5 (4,1%) – во 2-й группе ($p=0,78$).

Обсуждение

Известно, что частота гипотиреоза увеличивается с возрастом, зависит от пола и географического региона. Его развитие при РА, как правило, этиологически связано с наличием у пациентов еще одного аутоиммунного заболевания – тиреоидита Хашимото или диффузного токсического зоба после хирургического, лучевого или медикаментозного лечения [17]. По зарубежным данным, доля больных РА с манифестным гипотиреозом колеблется от 7,75 до 16%, с субклиническим вариантом – от 3 до 15,4% [6, 18, 19]. В нашей когорте гипотиреоз (манифестный и субклинический) встречался в 17,4% случаев.

Проведенное исследование не продемонстрировало значимого влияния гипотиреоза на частоту тяжелой ИБС и ОНМК, а также на оценку 10-летнего риска сердечно-

Таблица 4. Факторы риска СД 2 и распределение больных РА по группам риска по шкале FINDRISC

Table 4. Risk factors for diabetes mellitus 2 and distribution of RA patients by risk groups according to the FINDRISC scale

Параметры	1-я группа – РА с гипотиреозом (n=26)	2-я группа – РА без гипотиреоза (n=123)	<i>p</i>
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , абс. (%)	15 (57,7)	79 (64,2)	0,53
АО (объем талии ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин), абс. (%)	25 (96,2)	93 (75,6)	0,04
СД у родственников 1 и 2-й линии родства, абс. (%)	8 (30,8)	32 (26,0)	0,80
Недостаточная физическая активность, абс. (%)	21 (80,8)	90 (73,2)	0,58
Недостаточное потребление овощей, фруктов, ягод, абс. (%)	7 (26,9)	61 (49,6)	0,04
Эпизоды гипергликемии в анамнезе, абс. (%)	5 (34,6)	26 (21,1%)	0,96
Риск по FINDRISC, абс. (%)			0,51
• Низкий/слегка повышенный	10 (38,4)	60 (48,8)	
• Умеренный	8 (30,8)	26 (21,1)	
• Высокий и очень высокий	8 (30,8)	37 (30,1)	

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

со судистой смерти с помощью шкалы mSCORE у пациентов с РА среднего и раннего пожилого возраста. При этом группы с эндокринной патологией и без являлись сходными по течению ИВРЗ, проводимой терапии, традиционным факторам риска развития атеросклероза. Большинство пациентов в обеих группах имели умеренный риск по шкале mSCORE, а наименьшее число больных – низкий риск. Такое распределение можно считать достаточно типичным для больных РА этого возраста без СД. В опубликованном ранее исследовании по применению различных шкал ССР при РА также превалировал умеренный риск и, наоборот, редко встречался высокий риск по mSCORE, по-видимому, из-за исключения лиц старше 60 лет, с сердечно-сосудистыми заболеваниями и экстремальными значениями АД и уровня ХС [15].

Стратификация по группам риска развития СД 2 с помощью шкалы FINDRISC в нашей когорте оказалась более равномерной с незначительным преобладанием низкого или слегка повышенного риска, но также не зависела от наличия дисфункции щитовидной железы. В то же время обнаружены различия по факторам риска СД 2: несмотря на то, что сбалансированного питания реже придержива-

лись больные РА с эутиреозом, пациенты с гипотиреозом чаще страдали АО.

Участники исследования с умеренным, высоким и очень высоким риском как по шкале mSCORE, так и по FINDRISC, оказались наиболее многочисленными и при гипотиреозе, и при его отсутствии. Они нуждались в профилактике как ССО, так и СД 2. Среди оставшихся пациентов основное внимание следовало уделить профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, так как второе место занимало изолированное увеличение ССР. Повышение только риска развития СД 2 встречалось редко.

Безусловно, одномоментный дизайн исследования, а также фокусирование только на клинически неоспоримых случаях ИБС (подтвержденном ИМ или операциях по его реваскуляризации) и ОНМК, а не всех ССО, ограничивают экстраполяцию полученных данных на все сердечно-сосудистые заболевания. Авторы двух зарубежных работ, в которых наряду с указанными выше исходами учитывали другие формы заболеваний, например стенокардию напряжения, транзиторные ишемические атаки и атеросклеротическое поражение периферических артерий, пришли к противоположным выводам [19, 20]. Так, Н. Raterman и соавт. впервые обнаружили, что частота ССЗ у женщин с РА с сопутствующим гипотиреозом выше, чем с нормальной функцией щитовидной железы (ОШ 4,1, 95% ДИ 1,2–14,3), даже при учете возраста, статуса курения, наличия диабета, АГ и использования статинов [20]. В дальнейшем эти результаты подтверждены S. McCoy и соавт. (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,1–3,6) [19]. Однако в обоих случаях речь шла о клинически значимом нарушении функции щитовидной железы, субклинический гипотиреоз не оказывал подобного влияния. С другой стороны, в проспективном исследовании R. Agca и соавт. у больных РА с гипотиреозом и тиреотоксикозом по сравнению с эутиреозом риск ССР не увеличивался, хотя субклинический вариант гипотиреоза ассоциировался с более высокой частотой новых ССО [21].

Малое число случаев ССО и отсутствие контроля свободного тироксина в сыворотке крови не позволило выделить подгруппы с субклиническим и клинически значимым гипотиреозом в нашей работе. Необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе у пациентов с другими ИВРЗ, при которых распространенность тиреоидита Хашимото и гипотиреоза достаточно велика [17].

Заключение

Таким образом, в связи с высокой частотой гипотиреоза при РА необходимо рекомендовать исследование функции щитовидной железы, особенно у пациентов среднего и раннего пожилого возраста с АО. Однако гипотиреоз у больных РА не оказывал независимого влияния на частоту

тяжелых ССО, а также оценку риска по шкалам mSCORE и FINDRISC. Пациенты как с гипотиреозом, так и без него преимущественно входили в группы умеренного, высокого и очень высокого риска по обоим шкалам.

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 and all of accompanying images within the manuscript.

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

Источник финансирования. Исследование было поддержано правительством. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (номер государственного задания: 1021051402790-6).

Funding source. The study was supported by the Government. The study was conducted as a part of the fundamental research project "Study of immunopathology, diagnosis, and therapy in the early stages of systemic rheumatic diseases" (State Assignment number: 1021051402790-6).

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АО – абдоминальное ожирение
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВРЗ – иммуновоспалительное ревматическое заболевание
ИМ – инфаркт миокарда
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
РА – ревматоидный артрит

СБ – сумма баллов
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ССО – сердечно-сосудистое осложнение
ССР – сердечно-сосудистый риск
ХС – холестерин
FINDRISC – Finnish Type 2 Diabetes Risk Score
mSCORE – модифицированная шкала SCORE
SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Restivo V, Candiloro S, Daidone M, et al. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular risk in rheumatological disease: Symptomatic and non-symptomatic events in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2022;21(1):102925. DOI:10.1016/j.autrev.2021.102925
- Baviera M, Cioffi G, Colacioppo P, et al. Temporal trends from 2005 to 2018 in deaths and cardiovascular events in subjects with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Intern Emerg Med*. 2021;16(6):1467-75. DOI:10.1007/s11739-020-02581-z
- Peters MJ, Symmons DP, 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(2):325-31. DOI:10.1136/ard.2009.113696
- Mahagna H, Caplan A, Watad A, et al. Rheumatoid arthritis and thyroid dysfunction: A cross-sectional study and a review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(5):683-91. DOI:10.1016/j.berh.2019.01.021
- Li Q, Wang B, Mu K, et al. Increased Risk of Thyroid Dysfunction Among Patients With Rheumatoid Arthritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9:799. DOI:10.3389/fendo.2018.00799
- Sohn SY, Lee E, Lee MK, Lee JH. The Association of Overt and Subclinical Hyperthyroidism with the Risk of Cardiovascular Events and Cardiovascular Mortality: Meta-Analysis and Systematic Review of Cohort Studies. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(4):786-800. DOI:10.3803/EnM.2020.728
- Qiu Y, Liu Q, Luo Y, et al. Causal association between obesity and hypothyroidism: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1287463. DOI:10.3389/fendo.2023.1287463
- Vemula SL, Aramadaka S, Mannam R, et al. The Impact of Hypothyroidism on Diabetes Mellitus and Its Complications: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023;15(6):e40447. DOI:10.7759/cureus.40447
- Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725-31. DOI:10.2337/diacare.26.3.725
- Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, et al. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(5):943-51.
- Raterman HG, van Eijk IC, Voskuyl AE, et al. The metabolic syndrome is amplified in hypothyroid rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):39-42. DOI:10.1136/ard.2008.100776
- Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных ревматоидным артритом с помощью шкалы FINDRISK. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):504-8 [Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Type 2 diabetes mellitus risk assessment using FINDRISK in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):504-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-504-508
- Сердюк И.Л., Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Нам Т.О. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(4):86-91 [Serdyuk IL, Abdrakhmanova AI, Amirov NB, Nam TO. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(4):86-91 (in Russian)]. DOI:10.20969/VSKM.2020.13(4).86-91.
- 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):561-7 [Gerasimova EV, Popkova TV, Gerasimova DA, et al. Application of cardiovascular risk scales to identify carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(5):561-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.05.200787
- 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
- Паневин Т.С., Зоткин Е.Г., Трошина Е.А. Аутоиммунный полиэндокринный синдром взрослых. Фокус на ревматологические аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2023;95(10):881-7 [Panevin TS, Zotkin EG, Troshina EA. Autoimmune polyendocrine syndrome in adults. Focus on rheumatological aspects of the problem: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(10):881-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.10.202484
- Nazary K, Hussain N, Ojo RO, et al. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis Patients. *Cureus*. 2021;13(9):e18204. DOI:10.7759/cureus.18204
- McCoy SS, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(5):954-8. DOI:10.3899/jrheum.111076
- Raterman HG, van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):229-32. DOI:10.1136/ard.2006.068130
- Agca R, Heslinga M, Raterman HG, et al. Coexistent subclinical hypothyroidism is associated with an increased risk of new cardiovascular events in rheumatoid arthritis: an explorative study. *Scand J Rheumatol*. 2021;50(6):441-4. DOI:10.1080/03009742.2021.1891279

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024



OMNIDOCTOR.RU



Снижение потребности в глюкокортикоидах на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами и ингибиторами янус-киназ при ревматоидном артрите: данные реальной клинической практики

А.С. Потапова^{✉1}, А.Е. Каратеев¹, Е.Ю. Полищук¹, Е.С. Филатова¹, В.Н. Амирджанова¹, А.М. Ли́ла^{1,2}

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

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

Аннотация

Обоснование. Актуальные клинические рекомендации по лечению ревматоидного артрита (РА) указывают на необходимость снижения использования глюкокортикоидов (ГК) в связи с высоким риском осложнений на фоне приема этих препаратов.

Цель. Определить частоту отмен и снижения дозы ГК на фоне активной терапии РА в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Исследуемую группу составили 303 пациента с РА, достоверным по критериям ACR/EULAR (женщины – 79,9%, возраст – 52,8±13,3 года, длительность болезни – 9 [4; 16] лет, DAS-28-СРБ – 4,9±1,0, серопозитивность по ревматоидному фактору – 77,4%, по антителам к циклическому цитрулиновому пептиду – 70,3%), которым в связи с обострением заболевания и неэффективностью предшествующего лечения назначена или изменена терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП), генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или ингибиторами янус-киназ (иЯК). Все пациенты исходно получали ГК (7,7±3,8 мг/сут в эквиваленте преднизолона). После коррекции терапии 42,9% пациентов получали метотрексат, 27,6% – лефлуномид, 29,5% – сульфасалазин, гидроксихлорохин или комбинацию сБПВП, 63,7% – ГИБП, 7,2% – иЯК. Оценивалась потребность в приеме ГК по данным телефонного опроса, проведенного через 6 мес после начала наблюдения.

Результаты. Телефонный опрос удалось провести у 274 (90,4%) лиц. Отмечено достоверное снижение интенсивности боли (числовая рейтинговая шкала – ЧРШ 0–10) с 6,3±1,4 до 4,3±2,4 ($p<0,001$), усталости (ЧРШ) – с 6,7±2,3 до 5,2±2,1 ($p<0,001$), функциональных нарушений (ЧРШ) – с 5,4±2,1 до 3,9±2,0 ($p<0,001$). Положительный индекс PASS (состояние симптомов, приемлемое для пациентов) отмечен у 139 (50,7%) пациентов. Отмена ГК наблюдалась у 19,7%, снижение дозы – у 25,9%, сохранение прежней дозы – у 42,7%, повышение дозы – у 11,7%.

Заключение. На фоне активной терапии РА, включающей комбинацию сБПВП с ГИБП или иЯК, через 6 мес удалось добиться полной отмены или снижения дозы ГК менее чем у 1/2 (45,6%) пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы янус-киназ, глюкокортикоиды, отмена, снижение дозы

Для цитирования: Потапова А.С., Каратеев А.Е., Полищук Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н., Ли́ла А.М. Снижение потребности в глюкокортикоидах на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами и ингибиторами янус-киназ при ревматоидном артрите: данные реальной клинической практики. Терапевтический архив. 2024;96(5):465–470. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202701 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Глюкокортикоиды (ГК) – мощный, надежный, проверенный временем, но весьма небезопасный инструмент терапии ревматоидного артрита (РА) [1]. С одной стороны, применение ГК в комбинации с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП), генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП)

и ингибиторами янус-киназ (иЯК) существенно ускоряет наступление клинического эффекта и позволяет более быстро снизить активность системного аутоиммунного воспаления. В частности, это показано в двух недавно проведенных исследованиях – NORD-STAR и GLORIA [2–4]. С другой – ГК вызывают множество серьезных нежела-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Потапова Алена Сергеевна – аспирант ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail dr.aspotapova@mail.ru

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, нач. отд. воспалительных заболеваний суставов, зав. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Полищук Елена Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Филатова Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний, врач-невролог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Амирджанова Вера Николаевна – д-р мед. наук, науч. консультант ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Ли́ла Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

[✉]Alena S. Potapova. E-mail dr.aspotapova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8627-5341

Andrey E. Karateev. ORCID: 0000-0002-1391-0711

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

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

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

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

Reduction in the need for glucocorticoids on the background of therapy with biologic disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: evidence from real clinical practice

Alena S. Potapova¹, Andrey E. Karateev¹, Elena Yu. Polishchuk¹, Ekaterina S. Filatova¹, Vera N. Amirdzhanova¹, Aleksander M. Lila^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

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

Abstract

Background. Clinical guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) recommend reducing the use of glucocorticoids (GCs) due to the high risk of associated complications.

Aim. To determine the frequency of GC cancellations and dose reductions in real clinical practice, while taking into account active RA therapy. **Materials and methods.** The study group consisted of 303 patients with RA reliable according to ACR/EULAR criteria (women 79.9%, age 52.8±13.3, disease duration 9 [4; 16] years, DAS-28-CRP 4.9±1.0, RF seropositivity 77.4%, ACPA seropositivity 70.3%), who were prescribed or changed therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or Janus kinase inhibitors (iJAK) due to disease exacerbation and ineffectiveness of previous treatment. All patients initially received GC (7.7±3.8 mg/day equivalent of prednisolone). After adjustment of therapy, 42.9% of patients received methotrexate, 27.6% leflunomide, 2.5% sulfasalazine, hydroxychloroquine, or a combination with a non-steroidal anti-inflammatory drug, 63.7% bDMARDs, and 7.2% iJAK. The need for GC intake was assessed by a telephone survey conducted 6 months after the start of follow-up.

Results. Telephone survey was possible in 274 (90.4%) persons. There was a significant decrease in pain intensity (numerical rating scale, NRS 0–10) from 6.3±1.4 to 4.3±2.4 ($p<0.001$), fatigue (NRS) from 6.7±2.3 to 5.2±2.1 ($p<0.001$), and functional impairment (NRS) from 5.4±2.1 to 3.9±2.0 ($p<0.001$). A positive PASS index (symptom status acceptable to patients) was noted in 139 (50.7%) patients. GC cancellation was noted in 19.7%, dose reduction in 25.9%, maintaining the same dose in 42.7%, and dose increase in 11.7%.

Conclusion. Against the background of intensive RA therapy, including combination of DMARDs with bDMARDs or iJAK, complete withdrawal or reduction of GC dose was achieved in less than half (45.6%) of patients after 6 months.

Keywords: rheumatoid arthritis, disease-modifying antirheumatic drugs, biologic disease-modifying antirheumatic drugs, Janus kinase inhibitor, glucocorticoids, withdrawal, dose reduction

For citation: Potapova AS, Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, Amirdzhanova VN, Lila AM. Reduction in the need for glucocorticoids on the background of therapy with biologic disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: evidence from real clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(5):465–470. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202701

тельных эффектов, появление которых отмечается практически у всех пациентов (от 50 до 100%), особенно при длительном использовании этих препаратов в дозах, превышающих 7,5 мг/сут в эквиваленте преднизолона [2, 5].

Поэтому российские (APP-2021) и международные (EULAR-2022, ACR-2021) рекомендации по лечению РА четко обозначают целесообразность отмены ГК через 3–6 мес после их назначения в качестве «переходной» (bridging) терапии, а также использование этих препаратов для поддерживающего лечения в дозе не более 7,5 мг в эквиваленте преднизолона [6–8].

К сожалению, в реальной клинической практике добиться снижения, а тем более полной отмены ГК очень непросто. По данным российских и зарубежных исследователей, эти препараты принимают не менее 50% пациентов, страдающих РА [1, 2]. Даже использование самой современной терапии – комбинации СБПВП с ГИБП или иJAK далеко не всегда позволяет отказаться от приема ГК. Более того, отмена ГК на фоне комплексной патогенетической терапии может приводить к обострению заболевания и «ускользанию» цели лечения – низкой воспалительной активности или ремиссии РА [1, 2, 9].

Возможность прекращения терапии ГК на фоне применения ГИБП или иJAK у больных РА относительно мало изучена в российской популяции. В то же время данный вопрос представляет большую важность для практикующих врачей и современной медицинской науки.

Цель исследования – оценка снижения дозы и отмены ГК на фоне терапии ГИБП или иJAK в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Исследуемую группу составили 303 пациента с достоверным диагнозом РА по классификационным критериям

Американской коллегии ревматологов/Европейской лиги борьбы с ревматизмом 2010 г., поступивших в клинику ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» за период с октября 2022 по март 2023 г. (6 мес) в связи с обострением или сохраняющейся активностью основного заболевания, а также необходимостью назначения или изменения использованной ранее базисной терапии. Все включенные в исследование пациенты регулярно (не менее 3 мес) получали пероральные ГК.

После коррекции индивидуальной терапевтической схемы, включающей назначение или преклонение терапии СБПВП, ГИБП и иJAK, пациенты выписаны для продолжения лечения амбулаторно.

Через 6 мес после выписки сотрудниками ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» проведен телефонный опрос пациентов для определения их состояния и анализа проводимой терапии. Учитывались следующие параметры:

1. Показатель «состояние симптомов, приемлемое для пациента» (PASS: положительный ответ на вопрос «Считаете ли Вы приемлемым свое состояние, учитывая боль, нарушение функции и другие симптомы, связанные с поражением суставов?»).
2. Выраженность боли, усталости (утомляемости), нарушения функции и общая оценка активности заболевания (по числовой рейтинговой шкале – ЧРШ 0–10).
3. Изменение суточной дозы или полное прекращение приема ГК.
4. Потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).
5. Оценка клинических параметров в зависимости от приема ГК.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Таблица 1. Клиническая характеристика группы**Table 1. Clinical characteristics of the group**

Параметры (в целом по группе)	Значение
Пол: женщины/мужчины, абс. (%)	242 (79,9)/61 (20,1)
Возраст (лет), $M \pm \delta$	52,8 \pm 13,3
Длительность болезни (лет), <i>Me</i> [25; 75-й перцентили]	9 [4; 16]
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), $M \pm \delta$	25,3 \pm 5,4
Серопозитивность по РФ, абс. (%)	234 (77,4)
Серопозитивность по АЦЦП, абс. (%)	213 (70,3)
Клиническая стадия, абс. (%)	
Ранняя	10 (3,3)
Развернутая	182 (60,1)
Поздняя	111 (36,6)
Рентгенологическая стадия, абс. (%)	
I	13 (4,3)
II	165 (54,5)
III	65 (21,5)
IV	60 (19,8)
Внесуставные проявления, абс. (%)	132 (43,6)
DAS-28-СРБ, $M \pm \delta$	4,9 \pm 1,0
SDAI, <i>Me</i> [25; 75-й перцентили]	35,1 [24,6; 57,0]
CDAI, $M \pm \delta$	27,0 \pm 10,0
HAQ, <i>Me</i> [25; 75-й перцентили]	1,4 [1,0; 1,8]
Боль (ЧРШ, 0–10), $M \pm \delta$	6,3 \pm 1,4
Усталость (ЧРШ, 0–10), $M \pm \delta$	6,7 \pm 2,3
Нарушение функции (ЧРШ, 0–10), $M \pm \delta$	5,4 \pm 2,1

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, СРБ – С-реактивный белок, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду.

Количественные показатели при нормальном распределении признака приведены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \delta$), при несоответствии нормальному закону распределения – в виде медианы с 25 и 75-м перцентилими *Me* [25; 75]. При анализе количественных показателей использовался критерий Стьюдента. В случае несоответствия нормальному закону распределения количественные показатели анализировались с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни. Статистическая значимость различий качественных показателей определялась по χ^2 -критерию Пирсона. Статистически значимыми считались различия, достигнутые при $p < 0,05$.

Все пациенты дали согласие на проведение телефонного опроса. Проведение настоящего исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №17 от 30.09.2021).

Результаты

В исследуемой группе преобладали женщины средней и старшей возрастной группы (средний возраст – 52,8 \pm 13,3 года), с достаточно большой длительностью болезни, серопозитивные по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллиновому пептиду, развернутой клинической стадией, II и III рентгенологической стадией, с умеренной или высокой активностью болезни

Таблица 2. Терапия пациентов с РА на момент выписки из стационара ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»**Table 2. Therapy of patients with rheumatoid arthritis (RA) at the time of discharge from the hospital of the Nasonova Research Institute of Rheumatology**

Препарат	Значение
	<i>сБПВП, %</i>
Метотрексат	42,9
Лефлуномид	27,6
Гидроксихлорохин	7,6
Сульфасалазин	5,9
Комбинация БПВП, %	16,0
	<i>ГИБП, %</i>
Абатацепт	2,3
Ингибиторы ФНО- α	19,5
Ингибитор CD20	39,3
Ингибиторы ИЛ-6	6,3
Ингибитор ИЛ-1	0,6
	<i>иJAK, %</i>
Барцитиниб	2,6
Тофацитиниб	2,3
Упадацитиниб	2,3

по стандартным индексам (DAS-28-СРБ, SDAI, CDAI), умеренно выраженной или сильной болью (оценка по ЧРШ 0–10, где «0» – отсутствие симптома, «10» – максимально выраженный симптом); **табл. 1.**

На момент выписки всем пациентам проведено назначение или коррекция ранее проводимой терапии БПВП. Среди сБПВП наиболее часто использовались метотрексат и лефлуномид, 204 (63,7%) пациента получали ГИБП, 22 (7,2%) – иJAK (**табл. 2**).

Средняя доза ГК (в эквиваленте преднизолона) составила 7,7 \pm 3,8 мг/сут.

Провести телефонный опрос с определением всех оцениваемых параметров через 6 мес после выписки пациентов из стационара удалось у 274 (90,4%) лиц. Согласно данным опроса суммарно отмечалось достоверное улучшение по таким параметрам, как интенсивность боли (ЧРШ), – снижение ее уровня с 6,3 \pm 1,4 до 4,3 \pm 2,4 ($p < 0,001$), усталости (ЧРШ) – с 6,7 \pm 2,3 до 5,2 \pm 2,1 ($p < 0,001$), функциональных нарушений (ЧРШ) – с 5,4 \pm 2,1 до 3,9 \pm 2,0 ($p < 0,001$). Положительный индекс PASS отмечен у 139 (50,7%) пациентов.

Через 6 мес после выписки полностью прекратить прием ГК удалось менее 1/5 пациентов. У большинства больных доза ГК осталась на прежнем уровне или повысилась (**рис. 1**).

Проведено сравнение ряда клинических параметров у пациентов с РА, у которых удалось добиться снижения дозы и полной отмены ГК (1-я группа), и у пациентов, у которых доза ГК не изменилась или повысилась (2-я группа). Согласно проведенному анализу пациенты 1 и 2-й групп не различались по исходной активности РА (индексы DAS-28, SDAI, CDAI). При этом пациенты 1-й группы исходно имели достоверно менее выраженные функциональные нарушения (HAQ), а через 6 мес у них отмечалась достоверно меньшая оценка усталости и выраженности функциональ-

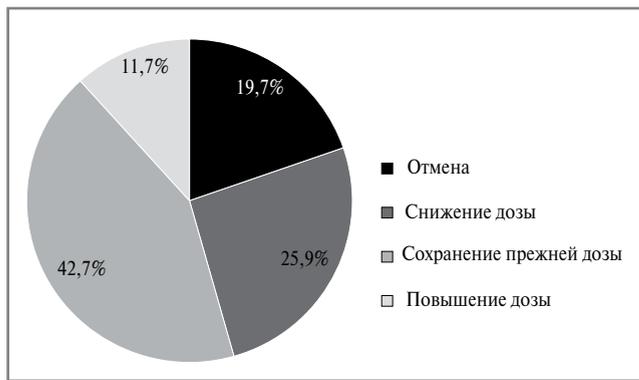


Рис. 1. Динамика применения ГК у пациентов с РА через 6 мес после назначения или переключения терапии сБВП, ГИБП и иJAK ($n=274$).

Fig. 1. Change over time of corticosteroid use in RA patients after 6 months of starting or switching therapy to sDMARD, GEVD, and iJAK ($n=274$).

ных нарушений. Число пациентов с PASS «+», интенсивность боли и потребность в использовании НПВП через 6 мес в 1 и 2-й группах не различались (табл. 3).

Число больных, получавших ГИБП и иJAK, в 1 и 2-й группах практически не различалось.

Обсуждение

Согласно полученным данным на фоне активной терапии РА, включающей использование ГИБП и иJAK, через 6 мес наблюдения удалось добиться отмены или снижения дозы ГК лишь у меньшей части пациентов (45,6%).

Полученные нами данные в целом близки результатам серии клинических и наблюдательных исследований продолжительностью от 6 мес до 5 лет, посвященных изучению потребности в ГК на фоне терапии РА с применением ГИБП и иJAK. Эти работы показали, что число отмен ГК зависело от продолжительности лечения (чем дольше длился период наблюдения, тем ниже оказывалось число прекращений терапии) и составляло от 22,2 до 59,9% [10–19].

Очень наглядно ситуация с прекращением приема ГК на фоне активной терапии РА показана в работе K. Laurer и соавт., представляющей данные международных проектов TOCERRA и PANABA. Это суммарный анализ результатов 13 наблюдательных исследований, в ходе которых ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α) получали 12 334, абатацепт – 3229, тоцилизумаб – 2100 пациентов с РА. Среди этих больных низкие дозы ГК (в среднем 5 мг преднизолона) принимал 7551 больной, получавший лечение ингибиторами ФНО- α (61,2%), 2056 (63,7%) – абатацепт и 1473 (70,1%) – тоцилизумаб. Спустя 2 года наблюдения от приема ГК смогли отказаться лишь 33,6% пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α , 28,4% – абатацепт и 41% – тоцилизумаб [19].

Как видно, выполнить рекомендации APP, EULAR и ACR в отношении максимального снижения использования ГК при РА удается далеко не во всех случаях. Одной из причин этого может являться давняя традиция применения ГК, которые рассматриваются ревматологами как весьма действенный инструмент контроля активности аутоиммунного воспаления. Несмотря на обилие современных «таргетных» препаратов для лечения РА, большинство ревматологов в России и других развитых странах мира продолжают назначать ГК. По данным недавно опубликованного исследования

Таблица 3. Сравнение ряда клинических показателей и терапии у пациентов с РА, у которых удалось снизить дозу или отменить ГК (1-я группа), и пациентов с РА, которые продолжали принимать ГК в прежней дозе или доза увеличена (2-я группа)

Table 3. Comparison of some clinical parameters and therapy in RA patients with reduced dose or stopped corticosteroids (group 1) and RA patients who continued to receive corticosteroids at the same dose or the dose was increased (group 2)

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
Возраст (лет), $M \pm \delta$	49,1 \pm 13,5	52,0 \pm 13,2	0,056
ИМТ ($кг/м^2$), $M \pm \delta$	26,4 \pm 5,2	25,6 \pm 5,3	0,295
Длительность РА (лет), Me [25; 75-й перцентили]	8,0 [3,5; 16,0]	10,0 [5,0; 18;8]	0,138
Исходно DAS-28-CPB, $M \pm \delta$	4,8 \pm 1,1	4,9 \pm 0,9	0,403
Исходно SDAI, Me [25; 75-й перцентили]	32,5 [24,5; 57,2]	37,2 [25,8; 58,4]	0,353
Исходно CDAI, $M \pm \delta$	26,4 \pm 10,2	27,5 \pm 9,8	0,286
Исходно HAQ, Me [25; 75-й перцентили]	1,3 [0,9; 1,8]	1,5 [0,9; 2,1]	0,016
PASS «+», %	43,7	56,3	0,530
Боль в суставах через 6 мес (ЧРШ 0–10)	4,0 [3,0; 5,8] 3,9 \pm 2,3	4,0 [3,0; 6,0] 4,3 \pm 2,4	0,219
Усталость через 6 мес (ЧРШ 0–10)	5,0 [3,0; 6,0] 4,8 \pm 2,2	5,0 [4,0; 7,0] 5,3 \pm 2,0	0,037
Нарушение функции через 6 мес (ЧРШ 0–10)	3,0 [2,0; 5,0] 3,6 \pm 1,9	4,0 [3,0; 5,0] 4,0 \pm 2,0	0,035
ГИБП, %			0,298
Абатацепт	2,4	2,0	
Ингибиторы ФНО- α	20,0	18,2	
АнтиCD20	34,4	44,3	
Ингибиторы ИЛ-6	7,2	2,7	
Ингибитор ИЛ-1	0	1,3	
иJAK, %	8,0	7,3	0,807
Число пациентов, нуждающихся в приеме НПВП \geq 1 раза в неделю, %	63,2	69,8	0,221

А.В. Гордеева и соавт. [20], среди 1143 больных активным РА, поступивших для лечения в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», 782 (68,4%) имели длительный (более 6 мес) опыт приема системных ГК. Согласно данным, приведенным в обзоре M. Cutolo и соавт. [2], ГК назначаются 50–60% больных РА в США и странах Западной Европы. Весьма показательны данные L. Crowson и соавт. [21], оценивших тенденцию назначения ГК в США за период 1999–2008 гг. (т.е. до эры активного применения ГИБП) и 2009–2018 гг. (эпоха широкого использования ГИБП). Частота использования ГК в последние годы не снизилась: если в первый период времени их назначали в среднем 67% пациентов, то во второй – 71%.

Возможность снижения дозы и полной отмены ГК также ограничивают опасения вызвать обострение РА. Этот риск

подтверждает ряд исследований. Например, G. Adami и соавт. [22] оценили динамику активности РА у 508 пациентов, получавших лечение ГИБП. Показано, что полная отмена ГК и уменьшение дозировки до $\leq 2,5$ мг/сут ассоциировались с отчетливым нарастанием риска обострения РА – скорректированное отношение шансов составило 1,45 (95% доверительный интервал – ДИ 1,13–2,24) и 1,37 (95% ДИ 1,06–2,01) соответственно. При этом сохранение дозы на более высоком уровне ($>2,5$ мг/сут) не вызывало статистически значимого увеличения риска рецидива РА. В исследовании SEMIRA («Элиминация стероидов при ревматоидном артрите») 259 больных РА, у которых на фоне лечения тоцилизумабом и приема ГК 5–15 мг/сут отмечалась низкая активность или ремиссия (DAS-28 $<3,2$), рандомизированы в 2 группы. В 1-й группе прием ГК продолжили, во 2-й доза ГК снижалась до полной отмены в течение 16 нед. В итоге у пациентов 1-й группы активность РА (по DAS-28-СОЭ) в среднем практически не изменилась – ее динамика составила $-0,08$ (95% ДИ от $-0,27$ до $0,12$). Во 2-й группе активность значимо возросла – на $0,54$ (95% ДИ $0,35$ – $0,73$); $p < 0,001$. Число эпизодов достижения низкой активности при отсутствии обострений в течение 24 нед оказалось достоверно выше у пациентов, продолжавших прием ГК: 77% vs 65% соответственно [23].

Любопытно отметить, что значения PASS, отражающие оценку пациентами самочувствия и суммарной эффективности противоревматической терапии, не различались у лиц с отменой/снижением дозы ГК (1-я группа) и продолжавшими использовать эти препараты в прежней или большей дозе (2-я группа). Этот факт подтверждает, что прием ГК позволяет улучшать состояние пациентов, в частности контролировать интенсивность боли. Выраженность суставной боли и потребность в приеме НПВП (это во многом взаимосвязанные параметры) не различались у пациентов 1 и 2-й группы. Можно предположить, что у пациентов 1-й группы проводимая терапия обеспечила более значимое снижение активности, чем во 2-й группе, что позволило уменьшить дозу или отменить ГК. Однако во 2-й группе продолжение приема ГК в определенной степени «компенсировало» недостаточное улучшение, снижая выраженность наиболее тягостных симптомов РА, с одной стороны.

С другой стороны, пациенты 1-й группы по ряду параметров имели преимущество в сравнении с пациентами 2-й группы. Это касается выраженности таких проявлений РА, как усталость и нарушение функции. Следует отметить, что пациенты 2-й группы исходно также имели более выраженные функциональные нарушения (по HAQ).

Распределение больных в 1 и 2-й группах по проводимой терапии показало, что использование различных ГИБП и иJAK не оказывало статистически значимого влияния на потребность в ГК. Исключение составил ингибитор интерлейкина (ИЛ)-6, который чаще использовался у пациентов, которым удалось снизить дозу или полностью отказаться от ГК, – 7,2% vs 2,7%. К сожалению, небольшое число наблюдений не позволяет обсуждать значимость этого результата. Однако следует отметить, что в приведенных выше исследованиях TOCERRA и PANABA инги-

битор ИЛ-6 тоцилизумаб продемонстрировал более значимое снижение потребности в ГК в сравнении с абацептом и ингибиторами ФНО- α [19].

Таким образом, несмотря на активную терапию РА, проводившуюся в течение 6 мес и включавшую комбинацию сБПВП и ГИБП или иJAK, у большей части больных РА не удалось добиться полной отмены или снижения дозы ГК (см. рис. 1). Этот факт косвенно свидетельствует о недостаточной эффективности базисной терапии у данной категории больных и необходимости коррекции индивидуальных терапевтических схем. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку персонализированных подходов к лечению РА, позволяющих минимизировать потребность в ГК.

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 and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №17 от 30.09.2021). 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 №17, 30.09.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование было поддержано правительством. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы (номер государственного задания РК 122040400051-3).

Funding source. The study was supported by the Government. The study was conducted as a part of the fundamental research project (State Assignment number: 122040400051-3).

Список сокращений

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГК – глюкокортикоиды
ДИ – доверительный интервал
ИЛ – интерлейкин
иJAK – ингибиторы янус-киназы

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
РА – ревматоидный артрит
сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):238-50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):238-50 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-238-250
- Cutolo M, Shoenfeld Y, Bogdanos DP, et al. To treat or not to treat rheumatoid arthritis with glucocorticoids? A reheated debate. *Autoimmun Rev*. 2023;103437. DOI:10.1016/j.autrev.2023.103437
- Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, et al. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ*. 2020;371:m4328. DOI:10.1136/bmj.m4328
- Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):925-36. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221957
- Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. К вопросу о безопасности применения глюкокортикоидов в терапии ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2023;17(3):89-95 [Aronova EA, Belov BS, Gridneva GI. Revisiting the question of the safety of glucocorticoids use of in the treatment of rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):89-95 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2023-3-89-95
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. 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
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-23. DOI:10.1002/art.41752
- Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_2. Ссылка активна на 28.03.2024 [Rheumatoid arthritis. Clinical recommendations. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_2. Accessed: 28.03.2024 (in Russian)].
- Pincus T, Cutolo M. Clinical trials documenting the efficacy of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):46-50. DOI:10.1159/000362734
- Nilsson AC, Christensen AF, Junker P, Lindegaard HM. Tumour necrosis factor- α inhibitors are glucocorticoid-sparing in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull*. 2011;58(4):A4257.
- Alten R, Nüßlein H, Galeazzi M, et al. Decreased use of glucocorticoids in biological-experienced patients with rheumatoid arthritis who initiated intravenous abatacept: results from the 2-year ACTION study. *RMD Open*. 2016;2(1):e000228. DOI:10.1136/rmdopen-2015-000228
- Duquenne C, Wendling D, Sibilja J, et al. Glucocorticoid-sparing effect of first-year anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis (CORPUS Cohort). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):638-46.
- Fleischmann R, Wollenhaupt J, Cohen S, et al. Effect of Discontinuation or Initiation of Methotrexate or Glucocorticoids on Tofacitinib Efficacy in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Post Hoc Analysis. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):203-14. DOI:10.1007/s40744-018-0093-7
- Inoue M, Kanda H, Tateishi S, Fujio K. Factors associated with discontinuation of glucocorticoids after starting biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2020;30(1):58-63. DOI:10.1080/14397595.2018.1553264
- Suzuki M, Kojima T, Takahashi N, et al. Higher doses of methotrexate associated with discontinuation of oral glucocorticoids after initiation of biological DMARDs: A retrospective observational study based on data from a Japanese multicenter registry study. *Mod Rheumatol*. 2021;31(4):796-802. DOI:10.1080/14397595.2021.1879428
- Spinelli FR, Garufi C, Mancuso S, et al. Tapering and discontinuation of biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Sci Rep*. 2023;13(1):15537. DOI:10.1038/s41598-023-42371-z
- Wallace BI, England BR, Baker JF, et al. Lowering Expectations: Glucocorticoid Tapering Among Veterans With Rheumatoid Arthritis Achieving Low Disease Activity on Stable Biologic Therapy. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5(9):437-42. DOI:10.1002/acr2.11584
- Xie W, Huang H, Zhang Z. Dynamic Characteristics and Predictive Profile of Glucocorticoids Withdrawal in Rheumatoid Arthritis Patients Commencing Glucocorticoids with csDMARD: A Real-World Experience. *Rheumatol Ther*. 2023;10(2):405-19. DOI:10.1007/s40744-022-00527-9
- Lauper K, Mongin D, Bergstra SA, et al. Evaluation and comparison of oral glucocorticoid use in patients with rheumatoid arthritis initiating TNF-inhibitors, tocilizumab or abatacept: results from the international TOCERRA and PANABA observational collaborative studies. *Joint Bone Spine*. 2023;105671. DOI:10.1016/j.jbspin.2023.105671
- Гордеев А.В., Матянова Е.В., Галушко Е.А. Длительный прием глюкокортикоидов больными активным ревматоидным артритом: терапевтический «стоп-кадр». *Терапевтический архив*. 2023;95(5):380-5 [Gordeev AV, Matyanova EV, Galushko EA. Long-term use of glucocorticoids in patients with active rheumatoid arthritis: therapeutic "freeze frame". *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):380-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202196
- Crowson LP, Davis JM 3rd, Hanson AC, et al. Time Trends in Glucocorticoid Use in Rheumatoid Arthritis During the Biologics Era: 1999-2018. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;61:152219. DOI:10.1016/j.semarthrit.2023.152219
- Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Tapering glucocorticoids and risk of flare in rheumatoid arthritis on biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). *RMD Open*. 2023;9(1):e002792. DOI:10.1136/rmdopen-2022-002792
- Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, et al. 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: 13.02.2024



OMNIDOCTOR.RU



Взаимосвязь гиперхолестеринемии и остеоартрита (предварительные результаты)

Е.А. Таскина^{✉1}, Л.И. Алексеева¹, Н.Г. Кашеварова¹, Е.А. Стребкова¹, К.М. Михайлов¹, Е.П. Шарапова¹,
Н.М. Савушкина¹, О.Г. Алексеева¹, Т.А. Раскина², Ю.В. Аверкиева², Е.В. Усова², И.Б. Виноградова³,
О.В. Сальникова³, А.С. Маркелова³, А.М. Лила¹

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

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

³ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия

Аннотация

Цель. В многоцентровом одномоментном исследовании оценить взаимосвязь гиперхолестеринемии (ГХС) с клинико-инструментальными и лабораторными параметрами при остеоартрите (ОА).

Материалы и методы. В исследование включены 183 пациента в возрасте 40–75 лет с достоверным диагнозом ОА (АКР) коленных суставов I–III стадии, подписавших информированное согласие. Средний возраст пациентов составил 55,6±10,7 года (от 40 до 75), индекс массы тела – 29,3±6,3 кг/м², длительность заболевания – 5 [1; 10] лет. На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, включающая в себя антропометрические показатели, данные анамнеза и клинического осмотра, оценку боли в коленных суставах по ВАШ, WOMAC, KOOS и сопутствующие заболевания. Всем пациентам проводились стандартная рентгенография и ультразвуковое исследование коленных суставов, лабораторное обследование.

Результаты. ГХС выявлена в 59% случаев. В зависимости от ее наличия или отсутствия пациенты распределены в 2 группы. Больные являлись сопоставимыми по индексу массы тела, объему талии и бедер, длительности заболевания, но значительно различались по возрасту. У лиц с повышенными значениями общего холестерина отмечались более высокие показатели боли по ВАШ, суммарного WOMAC и его составляющих, общей оценки состояния здоровья пациента, хуже данные по индексу KOOS и при ультразвуковом обследовании – меньшие размеры хрящевой ткани. При лабораторном обследовании у лиц с ГХС выявлялись большие значения не только холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, но и СТХ-II, COMP ($p<0,05$). Однако после стратификации по возрасту многие первоначальные межгрупповые отличия утратили свою значимость, сохранились различия по боли WOMAC.

Заключение. Результаты исследования подтвердили высокую частоту ГХС при ОА (59%). У пациентов с ОА при наличии повышенных значений общего холестерина отмечается более интенсивная боль в коленных суставах.

Ключевые слова: остеоартрит, гиперхолестеринемия, дислипидемия, статины

Для цитирования: Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Стребкова Е.А., Михайлов К.М., Шарапова Е.П., Савушкина Н.М., Алексеева О.Г., Раскина Т.А., Аверкиева Ю.В., Усова Е.В., Виноградова И.Б., Сальникова О.В., Маркелова А.С., Лила А.М. Взаимосвязь гиперхолестеринемии и остеоартрита (предварительные результаты). Терапевтический архив. 2024;96(5):471–478.

DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202702

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Таскина Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: braell@mail.ru

Алексеева Людмила Ивановна – д-р мед. наук, нач. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Кашеварова Наталья Гавриловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Стребкова Екатерина Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Михайлов Кирилл Михайлович – аспирант, врач-ревматолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Шарапова Евгения Павловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Савушкина Наталья Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Алексеева Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики отд-ния функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Раскина Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. преподавания внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ

Аверкиева Юлия Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. преподавания внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ

[✉]Elena A. Taskina. E-mail: braell@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8218-3223

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

Natalia G. Kashevarova. ORCID: 0000-0001-8732-2720

Ekaterina A. Strebkova. ORCID: 0000-0001-8130-5081

Kirill M. Mikhaylov. ORCID: 0009-0000-1481-7749

Evgeniia P. Sharapova. ORCID: 0000-0003-4242-8278

Natalya M. Savushkina. ORCID: 0000-0001-8562-6077

Olga G. Alekseeva. ORCID: 0000-0003-1852-1798

Tatiana A. Raskina. ORCID: 0000-0002-5804-4298

Julia V. Averkieva. ORCID: 0000-0001-8020-4545

Relationship between hypercholesterolemia and osteoarthritis (preliminary results)

Elena A. Taskina^{✉1}, Liudmila I. Alekseeva¹, Natalia G. Kashevarova¹, Ekaterina A. Strebkova¹, Kirill M. Mikhaylov¹, Evgeniia P. Sharapova¹, Natalya M. Savushkina¹, Olga G. Alekseeva¹, Tatiana A. Raskina², Julia V. Averkieva², Ekaterina V. Usova², Irina B. Vinogradova³, Oksana V. Salnikova³, Aleksandra S. Markelova³, Aleksander M. Lila¹

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

³Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the relationship of hypercholesterolemia (HCE) with clinical, instrumental, and laboratory parameters in osteoarthritis (OA) in a multicenter, cross-sectional study.

Materials and methods. The study included 183 patients aged 40–75 years, with a confirmed diagnosis of stage I–III OA (ACR) of the knee joints, who signed an informed consent. The mean age was 55.6±10.7 years (40 to 75), body mass index was 29.3±6.3 kg/m², and disease duration was 5 [1; 10] years. For each patient, a case record form was filled out, including anthropometric indicators, medical history, clinical examination data, an assessment of knee joint pain according to VAS, WOMAC, KOOS and comorbidities. All patients underwent standard radiography and ultrasound examination of the knee joints and laboratory tests.

Results. HCE was detected in 59% of patients. Depending on its presence or absence, patients were divided into two groups. Patients were comparable in body mass index, waist and hip measurement, and disease duration but differed significantly in age. Individuals with elevated total cholesterol levels had higher VAS pain scores, total WOMAC and its components, an overall assessment of the patient's health, a worse KOOS index, and ultrasound findings (reduced cartilage tissue). HCE patients showed high levels of cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides, STX-II, and COMP ($p<0.05$). However, after stratification by age, many initial intergroup differences became insignificant, and differences in the WOMAC pain score persisted.

Conclusion. The results of the study confirmed the high prevalence of HCE in OA patients (59%). Patients with OA and increased total cholesterol have more intense pain in the knee joints.

Keywords: osteoarthritis, hypercholesterolemia, dyslipidemia, statins

For citation: Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Strebkova EA, Mikhaylov KM, Sharapova EP, Savushkina NM, Alekseeva OG, Raskina TA, Averkieva JuV, Usova EV, Vinogradova IB, Salnikova OV, Markelova AS, Lila AM. Relationship between hypercholesterolemia and osteoarthritis (preliminary results). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(5):471–478. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202702

Достижения современной медицины, ее интеграция с другими науками, доступность высокотехнологичных методов терапии привели к увеличению продолжительности жизни населения во многих странах мира. Данные демографические трансформации внесли изменения в эпидемиологию заболеваемости и распространенности возраст-ассоциированных заболеваний. В частности, согласно данным глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Diseases) [1], проводившегося Всемирной организацией здравоохранения, с 1990 по 2019 г. распространенность остеоартрита (ОА) в мире повысилась на 113,25%. Увеличение числа пациентов с ОА становится все более серьезной проблемой общественного здоровья, определяющей серьезные страдания, потерю трудоспособности и снижение качества жизни миллионов жителей Земли [2, 3]. ОА относится к числу заболеваний, которые необходимо рассматривать как изначально коморбидные.

В настоящее время накапливается все больше доказательств о более высоких рисках развития сердечно-сосудистой патологии и летальности от кардиоваскулярных катастроф в сравнении с общей популяцией у лиц с ОА [4–6].

Подтверждению этому служит недавно опубликованный обзор метаанализов (2020 г.) [7], где показано, что при ОА независимо от локализации поражения на 21–53% повышается риск летальных исходов от сердечно-сосудистых причин (коэффициент риска – 1,21–1,53).

По данным крупномасштабной работы (оценка 5 метаанализов) N. Veronese и соавт. [8], наличие ОА коленного сустава значительно повышает шанс не только сердечно-сосудистой летальности (отношение шансов – ОШ 1,17, 95% доверительный интервал – ДИ 1,02–1,34), но и субклинического атеросклероза (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,003–2,05). Недавно (2022 г.) вышедшие систематический обзор (включено 49 исследований: 552 857 человек с ОА и 688 820 – группа контроля) и метаанализ (33 исследования) [5] еще раз доказали полученные ранее данные. Так, при ОА коленных или тазобедренных суставов шанс субклинического атеросклероза возрастал в 1,15 раза (ОШ 1,15, 95% ДИ 1,01–1,31), при поражении суставов кистей – в 1,18 (ОШ 1,18, 95% ДИ 1,02–1,36). Авторы делают вывод о том, что ОА любой локализации ассоциируется с субклиническим атеросклерозом.

Информация об авторах / Information about the authors

Усова Екатерина Владимировна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ

Виноградова Ирина Борисовна – канд. мед. наук, зав. ревматологическим центром ГУЗ УОКБ

Салникова Оксана Владимировна – врач-ревматолог ГУЗ УОКБ

Маркелова Александра Станиславовна – ревматолог ГУЗ УОКБ

Лила Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Ekaterina V. Usova. ORCID: 0000-0002-2988-1652

Irina B. Vinogradova. ORCID: 0000-0001-5052-912X

Oksana V. Salnikova. ORCID: 0000-0003-4068-6337

Aleksandra S. Markelova. ORCID: 0000-0002-3845-6498

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

Именно гиперхолестеринемия (ГХС) является одним из основных предикторов развития и прогрессирования атеросклероза; значения общего холестерина (ОХС) входят в рекомендации для определения стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и прогнозирования риска основных осложнений, так как атерогенные сдвиги в липидном профиле часто сопровождаются ГХС. Метаанализ 2017 г. (14 843 лица с ОА, контроль – 196 168 человек) [9] показал, что дислипидемия (состояние, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы) статистически значимо чаще регистрируется при ОА (соответственно в 30% случаев в основной группе и только в 8% у лиц без ОА). При этом шанс выявления дислипидемии почти в 2,3 раза увеличивался при ОА коленных суставов (ОШ 2,27, 95% ДИ 1,33–3,89; $p=0,003$) и в 2 раза – при ОА суставов кистей (ОШ 2,12, 95% ДИ 1,46–3,07; $p<0,0001$).

В литературе появляется все больше работ, свидетельствующих о том, что повышение ОХС, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови ассоциировано не только с развитием ОА, но и с его прогрессированием (рис. 1) [10–12]. Согласно данным J. Xiong и соавт. [13], которые провели метаанализ (53 955 участников, включая 22 501 пациента с ОА, из них 19 733 лица с поражением суставов кистей, 2679 – коленных и 89 – тазобедренных суставов), наличие дислипидемии значительно увеличивало шанс развития заболевания (для исследований «случай-контроль»: ОШ 1,37, 95% ДИ 1,27–1,46; одномоментных: ОШ 1,33, 95% ДИ 1,21–1,46). В крупномасштабной работе корейских коллег (2021 г.) [14] продемонстрировано повышение вероятности симптоматического ОА при ГХС (ОШ 1,24, 95% ДИ 1,02–1,52; $p=0,033$). Однако в некоторых исследованиях не выявлены данные ассоциации [15–17]. В частности, Y. Xie и соавт. [18] анализировали взаимосвязь между метаболическим синдромом (МС) и его компонентами (ожирение, артериальная гипертензия – АГ, дислипидемия и гипергликемия) с ОА коленных суставов по материалам 40 статей. Результаты показали, что шанс рентгенологического ОА значимо повышается при МС, АГ и гипергликемии; симптоматического – при МС и АГ. Не установлено влияние дислипидемии на риски развития как рентгенологических, так и симптоматических признаков ОА (соответственно ОШ 1,22, 95% ДИ 0,97–1,53 и ОШ 1,05, 95% ДИ 0,96–1,15).

Таким образом, информация о влиянии нарушенного липидного обмена на течение ОА остается противоречивой. В связи с этим на первоначальном этапе мы решили в многоцентровой программе изучить взаимосвязь между ОА и ГХС.

Цель работы – в многоцентровом одномоментном исследовании оценить взаимосвязь ГХС с клинико-инструментальными и лабораторными параметрами при ОА.

Материалы и методы

Данное многоцентровое одномоментное исследование выполнено в рамках проспективной научной программы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)» и основано на изучении популяции больных первичным ОА различной локализации с обязательным вовлечением коленных суставов. В данной программе участвует несколько исследовательских центров: ФГБОУ ВО КемГМУ, ГУЗ УОКБ и ФГБНУ «НИИ ревматоло-

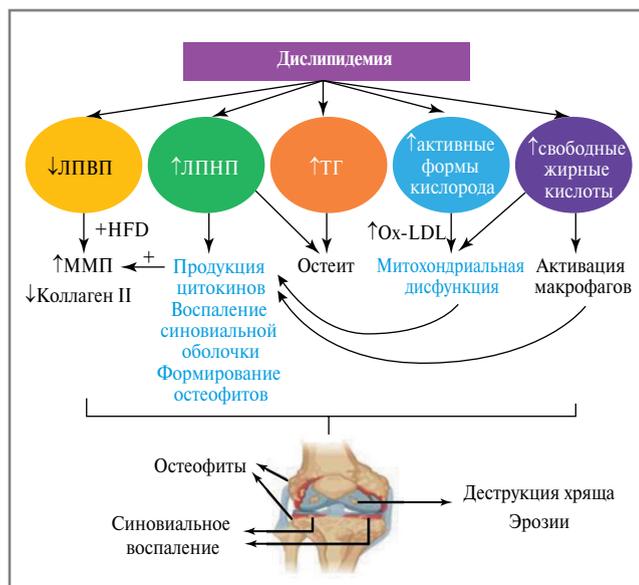


Рис. 1. Возможное влияние дислипидемии на ОА.

Адаптировано [10].

Fig. 1. Possible effect of dyslipidemia on osteoarthritis.

Adapted from [10].

логии им. В.А. Насоновой» (выполняет роль координирующего центра).

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины 40–75 лет с первичным тибιοфemorальным ОА коленных суставов, соответствующие критериям ACR (1986 г.), с любой интенсивностью боли при ходьбе, I–III рентгенологических стадиями по Келлгрeну–Лоуренсу, подписавшие информированное согласие.

Критерии невключения: вторичный ОА коленных суставов, IV рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Келлгрeну–Лоуренсу, другие ревматические заболевания.

На каждого больного заполнялась унифицированная индивидуальная карта, включавшая антропометрические данные (рост, масса тела, объем талии – ОТ и бедер – ОБ, индекс массы тела – ИМТ), анамнез заболевания, данные клинического обследования, в том числе оценку боли в коленных суставах по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показатели опросников: индекс, оценивающий состояние больных ОА (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC), шкала оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score – KOOS), общую оценку состояния здоровья пациента (ОСЗП), а также сопутствующие заболевания и их терапию. Большинству (96%) пациентов проведено биохимическое исследование: глюкоза, гликированный гемоглобин, ОХС, ЛПНП, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ТГ, мочевая кислота, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин. Пациентам из центра ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» выполнено иммунологическое исследование: С-реактивный белок, олигомерный матриксный белок хряща (COMP) в сыворотке крови и Cartilaps в моче (СТХ-II). Всем больным проводились рентгенография коленных суставов в положении стоя при фиксированном сгибании (в задне-передней проекции) и ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов, где определялись: наличие жидкости в заворотах сустава и остеофитов на краях суставных по-

Таблица 1. Характеристика больных ОА, включенных в исследование**Table 1. Characteristics of OA patients included in the study**

Параметр	Пациенты с ОА (n=183)
Возраст, лет, <i>M±SD</i>	55,6±10,7
Длительность ОА, лет, <i>Me</i>	5 [1; 10]
Генерализованная форма ОА, %	29,2
ОТ, см, <i>M±SD</i>	91,1±13,4
ИМТ, кг/м ² , <i>M±SD</i>	29,3±6,3
Стадия ОА, %	
I	44,5
II	39,4
III	16,1
Боль по ВАШ, мм, <i>Me</i>	42 [20; 57]
Боль по WOMAC, мм, <i>Me</i>	145 [69; 210]
Скованность по WOMAC, мм, <i>Me</i>	57 [25; 90]
ФН по WOMAC, мм, <i>Me</i>	570 [165; 210]
Суммарный WOMAC, мм, <i>Me</i>	754 [307; 1090]
Суммарный KOOS, б, <i>Me</i>	55,5 [42; 74]
ОСЗП, мм, <i>Me</i>	57 [25; 90]
Синовит клинически, %	35,9

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: *Me* – интерквартильный размах [25; 75-й перцентили]

верхностей костей, толщина синовиальной оболочки и суставного хряща на мышечках бедренных костей в передних и задних отделах.

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Используются методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного размаха (*Me* [25; 75-й перцентили]), а также параметрические (*t*-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Уилкоксона, χ^2) критерии. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск (ОР) и 95% ДИ. Для выявления взаимной зависимости между переменными использовался корреляционный анализ, взаимосвязь между признаками оценивалась методом ранговой корреляции по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Предварительные данные представлены на 183 пациента (из них женщин – 95,3%, мужчин – 4,7%) из 3 исследовательских центров на территории Российской Федерации (Москва – 148 человек, Кемерово – 25 и Ульяновск – 10). Возраст пациентов варьировал от 40 до 75 лет, длительность заболевания – от 2 мес до 34 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. При оценке значимой сопутствующей патологии МС ($n=180$) диагностирован у 93 (51,7%) пациентов, АГ ($n=172$) – 54,1%, сахарный диабет ($n=172$) – 12,2%, ишемическая болезнь сердца ($n=171$) – 12,3%, нарушения ритма сердца ($n=169$) – 15,4%, инфаркт миокарда в анамнезе ($n=169$) – 0,6%, острое на-

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с ОА, имевших и не имевших ГХС**Table 2. Comparative characteristics of OA patients with and without hypercholesterolemia (HCE)**

Параметр	Пациенты с ГХС (n=108)	Пациенты без ГХС (n=75)	<i>p</i>
Возраст, лет, <i>Me</i>	59,5 [52; 66]	51 [43; 61]	0,001
Длительность ОА, лет, <i>Me</i>	6 [2; 10]	3 [1; 10]	0,07
ОТ, см, <i>Me</i>	90 [84; 100]	88 [79; 97]	0,15
ОБ, см, <i>Me</i>	109 [102; 117]	104 [99; 115]	0,09
ИМТ, кг/м ² , <i>Me</i>	29,4 [26; 32,8]	27,3 [23,1; 33,2]	0,15
Стадия ОА, %			Н.з.
I	38,5	53,1	
II	45,1	31,3	
III	16,5	15,6	
Размер хряща по передне-медиальной поверхности, мм, <i>Me</i>	1,5 [1; 1,6]	1,6 [1,4; 1,8]	0,005
Размер хряща по передне-латеральной поверхности, мм, <i>Me</i>	1,6 [1,4; 1,7]	1,7 [1,5; 1,8]	0,007
Боль по ВАШ, мм, <i>Me</i>	45 [30; 58]	34,5 [10; 55]	0,02
Боль по WOMAC, мм, <i>Me</i>	165 [110; 230]	127 [32,5; 152]	0,0002
Скованность по WOMAC, мм, <i>Me</i>	70 [40; 100]	36,5 [12,5; 75]	0,0005
ФН по WOMAC, мм, <i>Me</i>	610 [397; 811]	340 [75; 603]	0,0007
Суммарный WOMAC, мм, <i>Me</i>	861 [560; 1108]	502,5 [135; 804,5]	0,0003
Суммарный KOOS, б, <i>Me</i>	45 [30; 54]	34 [15; 45]	0,006

Примечание. Н.з. – не значимые различия ($p > 0,05$).

рушение мозгового кровообращения в анамнезе ($n=164$) – 3,7%, стеатоз печени ($n=167$) – 15,6%, гиперурикемия ($n=174$) – 28,2%. Курили на момент обследования ($n=169$) – 11,2%.

Результаты

ГХС (уровень ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л) зарегистрирована у 59% лиц ($n=108$). В зависимости от наличия или отсутствия ГХС пациенты распределены в 2 группы (**табл. 2**). У лиц с повышенными значениями ОХС отмечались более высокие показатели боли по ВАШ, суммарного WOMAC и его составляющих (боль и функциональная недостаточность – ФН), ОСЗП, хуже данные по индексу KOOS и при УЗИ – меньшие размеры хрящевой ткани. При этом пациенты являлись сопоставимыми по ИМТ, ОТ, ОБ и длительности заболевания, но значимо различались по возрасту.

Таблица 3. Лабораторные показатели и сопутствующие заболевания в зависимости от наличия или отсутствия ГХС
Table 3. Laboratory tests and comorbidities, depending on the presence or absence of HCE

Параметр	Пациенты с ГХС (n=108)	Пациенты без ГХС (n=75)	p
ЛПНП, ммоль/л, Me	4,05 [3,4; 4,6]	2,5 [2,1; 2,9]	<0,0001
ТГ, ммоль/л, Me	1,25 [0,8; 2,2]	1,1 [0,7; 1,4]	0,006
СТХ-II (n=148), нг/мл, Me	3,1 [2,3; 4,0]	2,4 [0,9; 3,1]	0,02
СОМР (n=148), нг/мл, Me	21,8 [14,4; 30,4]	15,6 [9,5; 22,6]	0,009
Стеатоз печени, %	22,8	4,5	0,002
АГ, %	60,2	44,1	0,04
Гиперурикемия, %	30,2	25	0,29

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов с ОА, имевших и не имевших ГХС, сопоставимых по основным антропометрическим и клиническим параметрам

Table 4. Comparative characteristics of OA patients with and without HCE, comparable in basic anthropometric and clinical parameters

Параметр	Пациенты с ГХС (n=104)	Пациенты без ГХС (n=55)	p
Возраст, лет, M±SD	57,2±9,4	57,4±8,8	0,9
Длительность ОА, лет, Me	6 [2; 10]	6 [2; 12]	0,49
ИМТ, кг/м ² , M±SD	29,8±5,8	30,5±7	0,48
Боль по WOMAC, мм, Me	166 [108; 230]	135 [78,5; 165]	0,02

При лабораторном обследовании (табл. 3) у лиц с ГХС выявлялось увеличение не только уровней ОХС, ЛПНП, ТГ, но и маркеров деградации хрящевой ткани (СТХ-II и СОМР); меньше – ЛПВП ($p < 0,05$). Не выявлено отличий по другим параметрам, в том числе по С-реактивному белку и мочевиной кислоте. При наличии повышенных значений ОХС значимо чаще регистрировались АГ (ОР 1,36, 95% ДИ 1,01–1,86; $p = 0,04$) и стеатоз печени (ОР 4,78, 95% ДИ 1,54–14,8; $p = 0,002$).

В корреляционном анализе по Спирмену подтверждены позитивные взаимосвязи ($p < 0,05$ для всех значений) между ГХС и возрастом ($r = 0,25$), болью по ВАШ ($r = 0,2$), суммарным индексом WOMAC ($r = 0,28$) и его составляющими (боль $r = 0,29$, скованность $r = 0,27$, ФН $r = 0,26$), ОСЗП ($r = 0,21$), СТХ-II ($r = 0,23$), СОМР ($r = 0,32$); отрицательные – с толщиной хрящевой ткани (УЗИ; $r = -0,26$).

Таким образом, впервые в многоцентровой программе показаны более тяжелые проявления ОА у лиц с повышенными значениями ХС. Однако пациенты с ГХС оказались старше, что не исключает влияние возраста на полученные

результаты, в связи с чем мы дополнительно провели статистические расчеты с поправкой на возраст. Для этого из общей выборки отобраны больные, которые сопоставимы по возрасту, а также по ОТ, ИМТ, длительности заболевания и рентгенологическим стадиям. При сопоставлении данных групп (табл. 4) многие первоначальные межгрупповые отличия утратили свою значимость, однако различия по боли WOMAC сохранили свою актуальность, позволяя судить о том, что у пациентов при наличии ГХС отмечается более интенсивная боль в коленных суставах. В корреляционном анализе подтверждена слабая связь между данными показателями ($r = 0,21$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтвердили высокую частоту ГХС при ОА (59%). Однако следует отметить достаточно большую ее распространенность не только среди пациентов с ОА, но и в общей популяции в нашей стране. В частности, в крупномасштабном многоцентровом исследовании ЭССЕ-РФ (включены 21 048 участников в возрасте от 25 до 64 лет) распространенность ГХС (уровень ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л) в среднем составляла $58,4 \pm 0,34\%$ [19]. В рамках исследования АЙСБЕРГ среди амбулаторных пациентов ($n = 18 489$) старше 30 лет, имеющих АГ, сахарный диабет и/или ишемическую болезнь сердца, ГХС отмечена более чем у 80% участников [20]. Эти данные согласуются с результатами работы АРГО, включившей 18 273 лица высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска из различных федеральных округов РФ, где продемонстрировано повышение ОХС в 81,3% случаев у женщин и в 78,9% – у мужчин [21].

Распространенность ГХС может существенно варьировать по результатам различных исследований и зависит от контингента обследованных. В Китае при включении 11 953 пациентов в возрасте ≥ 35 лет в рамках национальной образовательной программы (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) повышение ОХС выявлено только в 16,4%, а один из типов дислипидемий – в 36,9% [22]. В недавно опубликованной работе (2022 г.) N. Hong и соавт. ($n = 2631$ участник в возрасте от 18 до 85 лет) распространенность ГХС составила 26,3%, дислипидемии – 28,5% [23]. Данные Национального обследования состояния здоровья и питания в течение последних десятилетий свидетельствуют о неуклонном снижении числа лиц с уровнем ОХС ≥ 240 мг/дл (6,2 ммоль/л): менее чем у 17% взрослого населения США [24].

В настоящее время в мире не существует однозначно принятых разными профессиональными сообществами рекомендаций по ведению пациентов с ГХС, особенно при коморбидности. В частности, связь между ОА и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ГХС – как частный и прогностически важный предиктор) недостаточно хорошо изучена, и скрининг не рекомендуется для этой популяции ни в кардиологических руководствах, ни в рекомендациях по ОА.

Вместе с тем наши предварительные результаты могут свидетельствовать о более тяжелом клиническом течении (больше интенсивности боли) ОА при повышении ОХС. Недавно в одномоментной работе ($n = 7438$ лиц в возрасте 60 лет и выше) с использованием данных Корейского национального исследования здоровья и питания (KNHANES-V, VI-1; 2010–2013) [14] продемонстрировано, что среди всех компонентов МС лишь ГХС значимо взаимосвязана с болью при ОА коленных суставов (ОШ 1,24, 95% ДИ 1,02–1,52; $p = 0,033$). Полученные выводы согласуются с результатами ранее опубликованного исследования M. Zhou и соавт. [25] ($n = 13 906$ лиц среднего и пожилого возраста), согласно кото-

рым боль в коленных суставах и симптоматический ОА значимо чаще встречались у пациентов с ГХС по сравнению с группой контроля (соответственно скорректированное ОШ 1,36–1,43 для боли и 1,49–1,57 – для симптоматического ОА). Причем повышение значений ОХС на 1 единицу способствовало увеличению риска боли на 8%. Интересные результаты представлены К. Zhang и соавт. [26], изучавшими тяжесть ОА в зависимости от концентрации различных типов липидов в сыворотке крови и синовиальной жидкости. В исследование включены 184 пациента с ОА, перенесших артроскопическое оперативное вмешательство или тотальное эндопротезирование коленных суставов, и 180 лиц контроля. У больных ОА в сыворотке крови регистрировались значимо более высокие уровни ОХС, ЛПНП и низкие – ЛПВП ($p < 0,05$). Кроме того, авторами показано, что ЛПВП и аполипопротеин А1 (основной белок носителя «хорошего» ХС) в синовиальной жидкости отрицательно взаимосвязаны с повреждением хряща по данным патогистологического обследования, рентгенологической стадией и тяжестью симптомов, определяемых по WOMAC.

Потенциальные патофизиологические механизмы, объясняющие эти данные, до конца не известны. В экспериментальных моделях на мышах показано увеличение экспрессии матриксной металлопротеиназы (ММР)-3 (медиатор деградации коллагена) и дезинтегрина и металлопротеиназы с мотивами тромбоспондина (агреканаза суставного хряща – A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs-5 – ADAMTS-5) в синовиальной оболочке при гиперлипидемии [27]. Известно, что семейство ММР (группа из более чем 20 протеолитических ферментов) и агреканазы (подмножество дезинтегринов семейства ADAMTS) ответственны за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

В исследованиях на животных как *in vitro*, так и *in vivo* выявлена взаимосвязь между экспрессией ММР-1 и уровнями ХС [28, 29]. ММР-1 обладает уникальной способностью расщеплять тройную спираль коллагена (позволяет цепям «разматываться», делая их восприимчивыми к другим ММР), тем самым способствуя дальнейшей деградации хряща [30]. М. Куоко и соавт. [31] продемонстрировали, что уровни мРНК ММР-1 и ADAMTS-5 значительно выше в синовиальной оболочке плечевого сустава при повышенных значениях ОХС, чем в группе контроля ($p = 0,023$ и $0,025$ соответственно). Именно ADAMTS-5 считается наиболее «активной» – ответственной за патологическое расщепление агрекана (доказательства, полученные *in vitro*) [32].

В работах *in vitro* повышенный уровень окисленных ЛПНП тоже способствовал активации синовиальных клеток, таких как макрофаги, эндотелиальные клетки и синовиальные фибробласты, что приводило к высвобождению не только ММР, но и факторов роста и дифференцировки клеток, провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге вызывает воспаление и гибель хондроцитов [33]. Также на бычьих хондроцитах показано, что через лектиноповодный окислительный рецептор-1, который активно связывается с ЛПНП, происходит активация транскрипционного фактора и усиление продукции внутриклеточных уровней реактивных форм кислорода [28, 30]. Реактивные формы кислорода повреждают многие компоненты клетки, что может приводить к окислительному стрессу и преждевременному старению хондроцитов [34].

Отложения липидов в тканях суставов наблюдаются уже на ранних стадиях ОА до появления гистологических

изменений [35, 36]. Они обладают способностью воздействия на многие ткани суставов, вызывая митохондриальную дисфункцию, запуская процессы ангиопротекции и эктопического образования кости [36, 37]. Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования улучшили наше понимание связи между нарушенным липидным обменом и ОА, вместе с тем многие механизмы, лежащие в основе их сложного взаимодействия, остаются неясными, что требует дальнейшего изучения.

Подтверждение клинической значимости этой взаимосвязи в дальнейших наблюдениях, в том числе с акцентом на атерогенные липопротеиды, позволит рекомендовать внедрение в практику обследования пациентов с ОА изучения липидного профиля (в частности ОХС). Действительно назрела необходимость клинических исследований, проведенных в РФ, которые смогут ответить на некоторые вопросы: целесообразно ли в стратегию ведения пациента с ОА включать скрининг на липидный профиль, позволит ли нормализация жирового обмена улучшить течение этого заболевания? В настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих, что нормализация жирового обмена будет способствовать уменьшению рисков развития и прогрессирования ОА.

Заключение

В многоцентровом одномоментном исследовании подтверждена высокая частота ГХС при ОА (59%).

Показана большая интенсивность боли в коленных суставах у пациентов с повышенными значениями ОХС.

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 and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Исследование было поддержано правительством. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Государственное задание №1021051403074-2.

Funding source. The study was supported by the Government. The article was prepared as part of the research project of the Nasonova Research Institute of Rheumatology. State Assignment No. 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. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 ВАШ – Визуальная аналоговая шкала
 ГХС – гиперхолестеринемия
 ДИ – доверительный интервал
 ИМТ – индекс массы тела
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 МС – метаболический синдром
 ОА – остеоартрит
 ОБ – объем бедра
 ОР – относительный риск
 ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента
 ОТ – объем талии
 ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ТГ – триглицериды
 ФН – функциональная недостаточность
 ADAMTS-5 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs) – агреканазы суставного хряща
 COMP – олигомерный матриксный белок хряща
 CTX-II – Cartilaps в моче
 KOOS (Knee Injury&Osteoarthritis Outcome Score) – шкала оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни
 MMP – матриксная металлопротеиназа
 WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – индекс, оценивающий состояние больных остеоартритом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. *Терапия.* 2022;5:119-28 [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Resolution of the consensus of experts of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Terapiya.* 2022;5:119-28 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-6-106-116
- Лила А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. *Современная ревматология.* 2022;16(2):99-106 [Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(2):99-106 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-2-99-106
- Ching K, Houard X, Berenbaum F, Wen C. Hypertension meets osteoarthritis – revisiting the vascular aetiology hypothesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(9):533-49. DOI:10.1038/s41584-021-00650-x
- Macêdo MB, Santos VMOS, Pereira RMR, Fuller R. Association between osteoarthritis and atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2022;161:111734. DOI:10.1016/j.exger.2022.111734
- Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res.* 2020;72:991-1000. DOI:10.1002/acr.24008
- Constantino de Campos G, Mundi R, Whittington C, et al. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: an overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20981219. DOI:10.1177/1759720X20981219
- Veronese N, Honvo G, Bruyère O, et al. Knee osteoarthritis and adverse health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Aging Clin Exp Res.* 2022;35(2):245-52. DOI:10.1007/s40520-022-02289-4
- Baudart P, Louati K, Marcelli C, et al. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2017;3:e000442. DOI:10.1136/rmdopen-2017-000442
- Sobieh BH, El-Mesallamy HO, Kassem DH. Beyond mechanical loading: The metabolic contribution of obesity in osteoarthritis unveils novel therapeutic targets. *Heliyon.* 2023;9(5):e15700. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e15700
- de Munter W, Blom AB, Helsen MM, et al. Cholesterol accumulation caused by low density lipoprotein receptor deficiency or a cholesterol-rich diet results in ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R178. DOI:10.1186/ar4367
- Thijssen E, van Caam A, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(4):588-600. DOI:10.1093/rheumatology/keu464
- Xiong J, Long J, Chen X, et al. Dyslipidemia Might Be Associated with an Increased Risk of Osteoarthritis. *Biomed Res Int.* 2020;15:3105248. DOI:10.1155/2020/3105248
- Byung WC, Du SK, Hyuck MK, et al. Cross-sectional Association between Hypercholesterolemia and Knee Pain in the Elderly with Radiographic Knee Osteoarthritis: Data from the Korean National Health and Nutritional Examination Survey. *J Clin Med.* 2021;10:933. DOI:10.3390/jcm10050933
- Engstrom G, Gerhardsson M, Roloff J, et al. C-reactive protein, metabolic syndrome and incidence of severe hip and knee osteoarthritis. A population-based cohort study. *Osteoarthr Cartilage.* 2009;17(2):168-73. DOI:10.1016/j.joca.2008.07.003
- Han CD, Yang IH, Lee WS, et al. Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *BMC Public Health.* 2013;13(1):603. DOI:10.1186/1471-2458-13-603
- Hussain SM, Wang Y, Cicuttini FM, et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2014;43(4):429-36. DOI:10.1016/j.semarthrit.2013.07.013
- Xie Y, Zhou W, Zhong Z, et al. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(2):711-24. DOI:10.1007/s10067-020-05216-y
- Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина.* 2016;19(1):15-23 [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2016;19(1):15-23 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201619115-23
- Ежов М.В., Близнюк С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью

- улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2017;4(29):5-17 [Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;4(29):5-17 (in Russian)].
21. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности ГХС в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть 1. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(3):253-60 [Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of prevalence of HCV in outpatient practice (According to ARGO research): Part 1. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):253-60 (in Russian)].
 22. Sun GZ, Li Z, Guo L, et al. High prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among rural Chinese adults. *Lipids Health Dis*. 2014;13:189. DOI:10.1186/1476-511X-13-189
 23. Hong N, Lin Y, Ye Z, et al. The relationship between dyslipidemia and inflammation among adults in east coast China: A cross-sectional study. *Front Immunol*. 2022;13:937201. DOI:10.3389/fimmu.2022.937201
 24. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care*. 2013;40(1):195-211. DOI:10.1016/j.pop.2012.11.003
 25. Zhou M, Guo Y, Wang D, et al. The cross-sectional and longitudinal effect of hyperlipidemia on knee osteoarthritis: Results from the Dongfeng-Tongji cohort in China. *Sci Rep*. 2017;7(1):9739. DOI:10.1038/s41598-017-10158-8
 26. Zhang K, Ji Y, Dai H, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein A1 in Synovial Fluid: Potential Predictors of Disease Severity of Primary Knee Osteoarthritis. *Cartilage*. 2021;13(1_suppl.):1465S-73S. DOI:10.1177/19476035211007919
 27. Uchida K, Satoh M, Inoue G, et al. CD11c(+) macrophages and levels of TNF-alpha and MMP-3 are increased in synovial and adipose tissues of osteoarthritic mice with hyperlipidaemia. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(3):551-9. DOI:10.1111/cei.12607
 28. Corr EM, Cunningham CC, Dunne A. Cholesterol crystals activate Syk and PI3 kinase in human macrophages and dendritic cells. *Atherosclerosis*. 2016;251:197-205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.035
 29. Ishikawa M, Ito H, Akiyoshi M, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 signal is a potent biomarker and therapeutic target for human rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1024-34. DOI:10.1002/art.33452
 30. Vincenti MP, Brinckerhof CE. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. *Arthritis Res*. 2002;4(3):157-64. DOI:10.1186/ar401
 31. Kyoko M, Kentaro U, Tomonori K, et al. Elevation of MMP1 and ADAMTS5 mRNA expression in glenohumeral synovia of patients with hypercholesterolemia. *J Orthop Surg Res*. 2022;17(1):97. DOI:10.1186/s13018-022-02998-6
 32. Su Z, Zong Z, Deng J, et al. Lipid Metabolism in Cartilage Development, Degeneration, and Regeneration. *Nutrients*. 2022;14(19):3984. DOI:10.3390/nu14193984
 33. de Munter W, van der Kraan PM, van den Berg WB, et al. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(1):16-24. DOI:10.1093/rheumatology/kev270
 34. Zushi S, Akagi M, Kishimoto H, et al. Induction of bovine articular chondrocyte senescence with oxidized low-density lipoprotein through lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):3007-16. DOI:10.1002/art.24816
 35. Gkretsi V, Simopoulou T, Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2011;50(2):133-40. DOI:10.1016/j.plipres.2010.11.001
 36. Farnaghi S, Crawford R, Xiao Y, Prasadam I. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(2):131-40. DOI:10.1111/1756-185X.13061
 37. Farnaghi S, Prasadam I, Cai G, et al. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis. *FASEB J*. 2017;31(1):356-67. DOI:10.1096/fj.201600600R

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024

Клинико-инструментальная характеристика псориатического артрита у мужчин и женщин. Данные когортного наблюдательного исследования

Ю.Л. Корсакова^{✉1}, Т.В. Коротаева¹, Е.Ю. Логинова¹, Е.Е. Губарь¹, А.В. Петров²⁻⁴, И.М. Патрикеева^{5,6}, И.Ф. Умнова⁷, В.Н. Сороцкая⁸, И.Н. Приставский⁹, М.В. Седунова⁹, Е.Л. Насонов^{1,10}

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

²ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;

³ГБУЗ РК «Клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия;

⁴Министерство здравоохранения Республики Крым, Симферополь, Россия;

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

⁶Департамент здравоохранения Тюменской области, Тюмень, Россия;

⁷БУЗ ОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Тюльский государственный университет», Тула, Россия;

⁹ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить и сравнить клинико-визуализационные характеристики псориатического артрита (ПсА) у мужчин и женщин.

Материалы и методы. В анализ данных включены 956 больных ПсА, наблюдавшихся в Общероссийском регистре, 411 (43%) мужчин и 545 (57%) женщин. Средний возраст – 46,0±16,50/50,7±17,20 года ($p<0,001$), длительность ПсА – 9,9±6,4/10,3±7,6 года ($p>0,05$), возраст дебюта ПсА – 37,1±12,30/41,8±13,5 года ($p<0,001$) соответственно. Проводилось клиническое обследование, рентгенография таза, кистей, стоп. Оценивалась боль, общая активность заболевания пациентом (ОЗП), заполнялся опросник Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI). Определяли Лидский индекс энтезитов (Leeds Enthesitis Index – LEI), болезненность плантарной фасции, площадь поражения кожи псориазом (BSA), индекс массы тела, С-реактивный белок, HLA-B27, индекс активности ПсА (Disease Activity in Psoriatic Arthritis – DAPSA), Батский индекс активности анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI), минимальная активность болезни (МАБ).

Результаты. При обследовании мужчин и женщин с ПсА рентгенологический скроилеит выявлен в 175 (42,6%) и 153 (28,1%) случаях ($p<0,001$); эрозии суставов кистей и стоп – в 138 (33,6%) и 170 (31,2%) случаях ($p=0,435$); LEI≥3 – в 34 (11,4%) и 78 (20,9%) случаях ($p=0,001$); МАБ – в 13 (3,2%) и 22 (4,1%) случаях ($p=0,486$); BSA>10% в 54 (13,1%) и 102 (18,7%) случаях ($p=0,021$); коморбидные заболевания – в 154 (37%) и 277 (51%) случаях ($p<0,001$) соответственно. BASDAI составлял в среднем 2,7±2,83 и 1,8±2,78 ($p<0,001$); боль – 48,5±22,60 и 51,5±22,80 мм ($p=0,043$); ОЗП – 50,2±23,07 и 54,0±21,91 мм ($p=0,01$) соответственно. Умеренные и выраженные функциональные нарушения (HAQ-DI) чаще наблюдались у женщин ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно). Доля больных, получавших генно-инженерные биологические препараты, была выше среди мужчин.

Заключение. Данные крупного когортного исследования демонстрируют, что у женщин ПсА дебютирует в более позднем возрасте, течение заболевания характеризуется более высокой активностью периферического артрита, более выраженными функциональными нарушениями и более высокой распространенностью коморбидных заболеваний, чем у мужчин. Это формирует более тяжелое бремя ПсА у женщин и указывает на то, что пол является важной характеристикой пациента, которую следует использовать для прогнозирования течения заболевания и эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: псориатический артрит, гендерные различия, когортное исследование

Для цитирования: Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Петров А.В., Патрикеева И.М., Умнова И.Ф., Сороцкая В.Н., Приставский И.Н., Седунова М.В., Насонов Е.Л. Клинико-инструментальная характеристика псориатического артрита у мужчин и женщин. Данные когортного наблюдательного исследования. Терапевтический архив. 2024;96(5):479–485.

DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202703

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

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». E-mail: yulkorsakova@bk.ru

Коротаева Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, нач. отд. спондилоартритов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Логинова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. псориатического артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Губарь Елена Ефимовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. псориатического артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Петров Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф. Медицинской академии ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», ГБУЗ РК «КБ им. Н.А. Семашко», гл. внештат. специалист-ревматолог Минздрава Республики Крым

Патрикеева Ирина Михайловна – зав. ревматологическим отд-нием ГБУЗ ТО ОКБ №1, гл. специалист-ревматолог Департамента здравоохранения Тюменской области

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

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

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

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

Andriy V. Petrov. ORCID: 0000-0002-6398-2545

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

Clinical and instrumental characteristics of psoriatic arthritis in men and women. Data from a cohort observational study

Yulia L. Korsakova¹, Tatiana V. Korotaeva¹, Elena Iu. Loginova¹, Elena E. Gubar¹, Andriy V. Petrov²⁻⁴,
Irina M. Patrikeeva^{5,6}, Irina F. Umnova⁷, Valentina N. Sorotskaya⁸, Igor N. Pristavskii⁹, Mariia V. Sedunova⁹,
Evgeny L. Nasonov^{1,10}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

³Semashko Clinical Hospital, Simferopol, Russia;

⁴Ministry of Health of the Republic of Crimea, Simferopol, Russia;

⁵Tyumen Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia;

⁶Tyumen Regional Healthcare Department, Tyumen, Russia;

⁷Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia;

⁸Tula State University, Tula, Russia;

⁹Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study and compare the clinical and imaging characteristics of psoriatic arthritis (PsA) in men and women.

Materials and methods. The study included 956 PsA patients observed in the Russian register, 411 (43%) men and 545 (57%) women. The average age of men/women was 46.0±16.50/50.7±17.20 years ($p<0.001$), the duration of PsA was 9.9±6.4/10.3±7.6 years ($p>0.05$), the age at the time of PsA establishment was 37.1±12.30/41.8±13.5 years ($p<0.001$). Rheumatological examination, X-ray of the pelvis, hands, feet were performed, the LEI, plantar fascia tenderness, body surface area (BSA), body mass index (BMI), CRP, *HLA-B27* were determined. Patients filled out assessment scales of pain (Pain), disease activity (patient global assessment of disease activity – PGA), questionnaires HAQ-DI. The indices of Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), criteria of minimal disease activity (MDA) were evaluated.

Results. The following differences in the course of PsA in men/women were revealed: X-ray sacroiliitis was detected in 175 (42.6%)/153 (28.1%); $p<0.001$; the presence of erosions of the joints of the hands and feet – 138 (33.6%)/170 (31.2%); $p=0.435$; LEI≥3 – 34 (11.4%)/78 (20.9%); $p=0.001$; Pain – at 48.5±22.60/51.5±22.80 mm VAS; $p=0.043$; PGA – 50.2±23.07/54.0±21.91 mm VAS; $p=0.010$; moderate and severe functional disorders (HAQ-DI) were more often observed in women ($p=0.002$ and $p<0.001$, respectively); the average value of DAPSA is 26.4±16.8/31.9±22.58; $p<0.001$; average BASDAI value: 2.7±2.83/1.8±2.78; $p<0.001$; MDA was achieved in 13 (3.2%)/22 (4.1%); $p=0.486$; BSA>10% – 54 (13.1%)/102 (18.7%); $p=0.021$; comorbid diseases – 154 (37%)/277 (51%); $p<0.001$. At the time of inclusion in the register, the proportion of patients receiving biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs was higher in the group of men.

Conclusion. Our data, based on a large cohort study, demonstrate that PsA debuts in women at a later age than in men, the course of the disease is characterized by higher activity of peripheral arthritis, more pronounced functional disorders and a high prevalence of comorbid diseases. This creates a heavier burden of PsA in women and indicates that gender is an important characteristic of the patient that should be used to predict the course, therapeutic response and progression of the disease.

Keywords: psoriatic arthritis, gender differences, cohort study

For citation: Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova Elu, Gubar EE, Petrov AV, Patrikeeva IM, Umnova IF, Sorotskaya VN, Pristavskii IN, Sedunova MV, Nasonov EL. Clinical and instrumental characteristics of psoriatic arthritis in men and women. Data from a cohort observational study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(5):479–485. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202703

Введение

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуно-воспалительное ревматическое заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое обычно наблюдается у 1/3 больных псориазом (Пс) [1, 2].

В отличие от анкилозирующего спондилита и ревматоидного артрита ПсА с одинаковой частотой наблюдается у лиц обоего пола. Несмотря на это, в последних исследова-

ниях и крупных метаанализах показано, что заболевание у мужчин и женщин протекает по-разному, формируя варибельные клинические фенотипы, что исследователи связывают с различными патофизиологическими механизмами, включая генетические, иммунные и гормональные факторы [3, 4]. Так, у мужчин чаще наблюдают аксиальное поражение, в то время как женщины больше страдают от периферического полиартрита, более выраженной боли в суставах, функциональных нарушений (ФН), усталости.

Информация об авторах / Information about the authors

Умнова Ирина Федоровна – врач-ревматолог БУЗ ОО ОКБ

Irina F. Umnova. ORCID: 0000-0002-2168-8954

Сороцкая Валентина Николаевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ

Valentina N. Sorotskaya. ORCID: 0000-0003-3684-7310

Приставацкий Игорь Николаевич – врач-ревматолог ГБУЗ КРБ №25

Igor N. Pristavskii. ORCID: 0000-0002-2189-3085

Седунова Мария Владимировна – врач-ревматолог ГБУЗ КРБ №25

Mariia V. Sedunova. ORCID: 0000-0002-3355-2093

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

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

Женщинам с ПсА при проведении диагностики чаще требуются более чувствительные методы визуализации, включая магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование, а также более пристальный мониторинг активности заболевания в связи с повышенным риском отмены терапии или переключения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [4].

В зарубежной литературе накапливаются данные о гендерных различиях при ПсА, однако в Российской Федерации подобных работ до настоящего времени не проводилось. Нами проведен анализ таких различий по данным Общероссийского регистра больных ПсА.

Цель исследования – изучить и сравнить клинико-визуализационные характеристики ПсА у мужчин и женщин.

Материалы и методы

Данное исследование является многоцентровым наблюдательным, в нем принимают участие взрослые лица, страдающие ПсА, подписавшие форму информированного согласия на включение в Общероссийский регистр больных ПсА. В работе регистра принимают участие 25 медицинских центров. Пациенты включались в регистр последовательно по мере обращения.

В анализ данных включены 956 больных ПсА, 411 (43%) мужчин и 545 (57%) женщин. Диагноз ПсА устанавливался на основании соответствия классификационным критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) [5]. Возраст пациентов составил в среднем $51,44 \pm 12,86$ года, возраст на момент установления диагноза ПсА – $39,87 \pm 13,13$ года, длительность Пс – $20,58 \pm 13,27$ года, ПсА – $10,11 \pm 7,1$ года.

У всех больных определяли следующие показатели: число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, HLA-B27, уровень С-реактивного белка, проводилось рентгенологическое обследование таза, кистей и стоп. Рентгенограммы оценивались в медицинских центрах рентгенологом и ревматологом. Определяли Лидский индекс энтезитов (Leeds Enthesitis Index) LEI (6 точек) [6], болезненность в области прикрепления плантарной фасции (ПФ) к пяточной кости (2 точки), общую оценку активности заболевания пациентом (ОЗП), интенсивность боли, общую оценку активности заболевания врачом (ОЗВ) в мм по Визуальной аналоговой шкале, функциональный статус по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index).

Активность заболевания оценивали по индексу активности ПсА DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) [7, 8]. DAPSA >28 соответствовал высокой, $14 < \text{DAPSA} \leq 28$ – умеренной, $4 < \text{DAPSA} \leq 14$ – низкой активности, DAPSA ≤ 4 – ремиссии ПсА. Активность спондилита определяли по Батскому индексу активности анкилозирующего спондилита BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [9]. Определяли соответствие больных критериям минимальной активности болезни (МАБ): ЧБС ≤ 1, ЧПС ≤ 1, Psoriasis Area Severity Index ≤ 1 или Body Surface Area (BSA) ≤ 3, боль ≤ 15 мм, ОЗП ≤ 20 мм по Визуальной аналоговой шкале, HAQ ≤ 0,5, число воспаленных энтезисов ≤ 1 [10]. Тяжесть Пс оценивалась по общей площади поражения кожи Пс BSA в процентах, исходя из того, что 1 ладонь пациента соответствует 1% площади его тела.

У всех больных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$, нормальный ИМТ < 25 кг/м², повышенный $25 \leq \text{ИМТ} \leq 30$ кг/м², ИМТ > 30 кг/м² соответствовал ожирению.

Таблица 1. Характеристика больных (n=956)

Table 1. Characteristics of patients (n=956)

Показатель	Обследуемые, абс. (%)		P
	мужчины, 411 (43)	женщины, 545 (57)	
Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	46,0 ± 16,50	50,7 ± 17,20	<0,001
Возраст на момент установления диагноза ПсА, лет ($M \pm \sigma$)	37,1 ± 12,30	41,8 ± 13,5	<0,001
Длительность Пс, лет ($M \pm \sigma$)	18,2 ± 11,1	22,4 ± 14,5	<0,001
Длительность ПсА, лет ($M \pm \sigma$)	9,9 ± 6,4	10,3 ± 7,6	>0,05
<i>Социальный статус и наличие вредных привычек, абс. (%)</i>			
Не работает	78 (19,0)	104 (19,1)	>0,05
Пенсионер	29 (7,1)	111 (20,4)	<0,001
Работает/служит	228 (55,5)	233 (42,8)	<0,001
Учащийся	6 (1,5)	10 (1,8)	>0,05
Нет данных	70 (16,9)	87 (15,9)	>0,05
Инвалидность – да	112 (27,3)	145 (26,6)	0,824
Курение – да	126 (30,7)	63 (11,6)	<0,001
Алкоголь – да	43 (10,5)	14 (2,6)	<0,001
Алкоголь – нет	61 (14,8)	80 (14,7)	0,944
Алкоголь – нет данных	307 (74,7)	451 (82,8)	0,003

Информация о наличии коморбидных заболеваний (КЗ) получена путем опроса пациентов и изучения медицинской документации.

Методы медико-статистического анализа. Статистическую обработку данных выполняли на персональном компьютере с помощью программы IBM SPSS Statistic ver.24. Статистический анализ данных проводили на выборке пациентов, имеющих данные об анализируемом параметре. Полученные данные имели нормальное распределение. Применяли параметрические методы статистики. Определяли среднее значение, стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), %, *t*-test, критерий χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст мужчин составил $46,0 \pm 16,5$ года, женщин – $50,7 \pm 17,2$ года ($p < 0,001$). Длительность ПсА у мужчин и женщин значимо не различалась и составила соответственно $9,9 \pm 6,4$ и $10,3 \pm 7,6$ года ($p > 0,05$), в то время как длительность Пс у женщин оказалась больше, чем у мужчин (табл. 1). Мужчины на момент установления диагноза ПсА были моложе, чем женщины ($p < 0,001$). Среди мужчин оказалось больше работающих лиц, чем среди женщин ($p < 0,001$), мужчины чаще являлись курильщиками и чаще употребляли алкоголь (см. табл. 1).

На момент включения у пациентов наблюдались различные клинические формы ПсА. У мужчин чаще, чем у женщин, установлен диагноз «псориатический спондилит»: в 154 (37,5%) и 114 (21,0%) случаях соответственно ($p < 0,001$).

При рентгенологическом исследовании признаки достоверного одно- или двустороннего сакроилеита выявлены у 175 (42,6%) мужчин и 153 (28,1%) женщин ($p < 0,001$). Частота выявления эрозий суставов кистей и стоп значимо не различалась.

Таблица 2. Сравнение данных обследования больных мужского и женского полов, абс. (%)**Table 2. Comparison of examination data of male and female patients, abs. (%)**

Показатель	Обследуемые, абс. (%)		p
	мужчины, 411 (43)	женщины, 545 (57)	
Достоверный сакроилеит	175 (42,6)	153 (28,1)	<0,001
Наличие эрозий суставов кистей и стоп	138 (33,6)	170 (31,2)	0,435
HLA-B27+	90 (22,3)	65 (12,1)	<0,001
LEI≤2	264 (88,6)	296 (79,1)	0,001
LEI≥3	34 (11,4)	78 (20,9)	0,001
Болезненность ПФ			
0	162 (74)	190 (68,8)	0,201
1	30 (13,7)	37 (13,4)	0,925
2	27 (12,3)	49 (17,8)	0,097

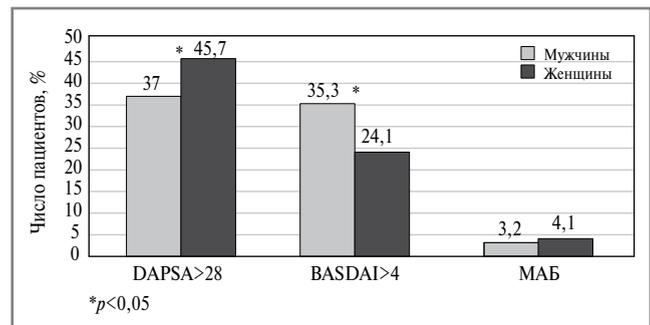
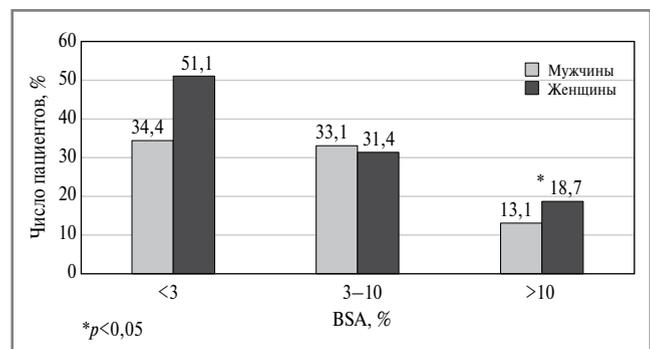
Таблица 3. Показатели, которые оцениваются больным и врачом**Table 3. Patient- and physician-assessed indicators**

Показатель	Обследуемые, абс. (%)		p
	мужчины, 411 (43)	женщины, 545 (57)	
Боль, мм (M±σ)	48,5±22,60	51,5±22,80	0,043
ОЗП, мм (M±σ)	50,2±23,07	54,0±21,91	0,010
ОЗВ, мм (M±σ)	46,9±22,05	47,7±20,48	0,567
Функциональная недостаточность по HAQ-DI, абс. (%)			
отсутствует	128 (32,6)	106 (20,2)	<0,001
минимальная	145 (36,9)	181 (34,5)	0,449
умеренная	112 (28,5)	202 (38,5)	0,002
выраженная	8 (2,0)	36 (6,9)	<0,001

чалась ($p=0,435$). HLA-B27 обнаружен у 90 (22,0%) мужчин и 65 (12,1%) женщин ($p<0,001$), множественные энтезиты ($LEI\geq 3$) соответственно у 34 (11,4%) и 78 (20,9%); $p=0,001$, значимых различий болезненности ПФ не выявлено (табл. 2).

У женщин отмечались достоверно более интенсивные боли в суставах (в среднем $51,5\pm 22,80$ мм), чем у мужчин ($48,5\pm 22,60$ мм; $p=0,043$), и более высокая ОЗП (соответственно $54,0\pm 21,91$ и $50,2\pm 23,07$ мм; $p=0,010$), в то время как ОЗВ существенно не различалась в обеих группах ($p=0,567$). Умеренные и выраженные ФН по индексу HAQ-DI чаще наблюдались у женщин ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно), а отсутствие ФН встречалось у мужчин чаще, чем у женщин ($p<0,001$; табл. 3).

Значение индекса активности Пса DAPSA у женщин было выше, чем у мужчин, и составляло в среднем $31,9\pm 22,58$ и $26,4\pm 16,8$ соответственно ($p<0,001$), высокая активность ($DAPSA>28$) среди женщин встречалась чаще ($n=249$, 45,7%), чем среди мужчин ($n=152$, 37%; $p=0,007$; рис. 1), а низкая активность ($4<DAPSA\leq 14$) выявлялась чаще у мужчин ($n=105$, 25,6%), чем у женщин ($n=104$, 19,1%; $p=0,017$). Частота умеренной активности ($14<DAPSA\leq 28$) и

**Рис. 1. Сравнение частоты высокой активности Пса (DAPSA>28), спондилита (BASDAI>4) и МАБ у мужчин и женщин.****Fig. 1. Comparison of the prevalence of high psoriatic arthritis activity (DAPSA>28), spondylitis (BASDAI>4), and minimal disease activity in males and females.****Рис. 2. Сравнение тяжести Пс среди мужчин и женщин.****Fig. 2. Comparison of the severity of psoriasis in males and females.**

ремиссии ($DAPSA\leq 4$) у мужчин ($n=140$, 34% и $n=7$, 1,7%) и женщин ($n=176$, 32,3% и $n=12$, 2,2%) была сопоставима ($p=0,565$ и $0,585$ соответственно).

Индекс BASDAI у мужчин был выше ($2,70\pm 2,83$), чем у женщин ($1,80\pm 2,78$; $p<0,001$), высокая активность спондилита ($BASDAI\geq 4$) наблюдалась чаще у мужчин ($n=136$, 35,3%), чем у женщин ($n=123$, 24,1%; $p<0,001$, см. рис. 1), а низкая ($BASDAI<4$) чаще выявлялась у женщин ($n=387$, 75,9%), чем у мужчин ($n=249$, 64,7%; $p<0,001$).

Число мужчин и женщин, соответствовавших и не соответствовавших критериям МАБ, было сопоставимо (соответствие МАБ оценивалось у 406 мужчин и 541 женщины). На момент включения в регистр МАБ достигнута у 13 (3,2%) мужчин и 22 (4,1%) женщин ($p=0,486$, см. рис. 1) и не достигнута у 393 (96,8%) мужчин и 519 (95,9%) женщин ($p=0,486$).

У 221 (34,4%) мужчины и 280 (51,1%) женщины ($p=0,237$) выявлен ограниченный Пс ($BSA<3\%$), BSA от 3 до 10% встречалась у 136 (33,1%) мужчин и 171 (31,4%) женщин ($p=0,575$). Тяжелая форма Пс ($BSA>10\%$) выявлена у 54 (13,1%) мужчин и 102 (18,7%) женщины ($p=0,021$; рис. 2).

У 431 (45%) пациента имелись КЗ, встречавшиеся у женщин значимо чаще ($n=277$, 51%), чем у мужчин ($n=154$, 37%; $p<0,001$); 1 КЗ наблюдалось у 219 (51%) пациентов, 2 – у 106 (25%), 3 КЗ и более – у 106 (25%). У женщин достоверно чаще, чем у мужчин, встречались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, избыточный ИМТ и ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени,

Таблица 4. Сравнение частоты коморбидной патологии у мужчин и женщин, абс. (%)**Table 4. Comparison of the prevalence of comorbidities in males and females, abs. (%)**

Показатель	Обследуемые, абс. (%)		P
	мужчины, 411 (43)	женщины, 545 (57)	
Число пациентов с КЗ	154 (37)	277 (51)	<0,001
Артериальная гипертензия	117 (28,5)	212 (38,9)	<0,001
Ишемическая болезнь сердца	13 (3,2)	35 (6,4)	0,023
ИМТ, кг/м ² (M±σ):	27,0±4,68	28,5±6,28	<0,001
ниже нормы	5 (1,2)	11 (2,0)	0,339
норма	133 (32,4)	166 (30,5)	0,531
избыточный ИМТ	186 (45,3)	163 (29,9)	<0,001
ожирение	87 (21,2)	205 (37,6)	<0,001
Гиперлипидемия	20 (4,9)	52 (9,5)	0,007
Сахарный диабет	20 (4,9)	49 (9)	0,015
Метаболический синдром	22 (5,4)	64 (11,7)	<0,001
НАЖБП	10 (2,4)	37 (6,8)	0,003
Гиперурикемия	20 (4,9)	24 (4,4)	0,736
Увеит/иридоциклит	10 (2,4)	2 (0,4)	0,005
ВЗК	3 (0,7)	2 (0,4)	0,442
Остеопороз	6 (1,5)	31 (5,7)	<0,001
Гепатит В	0	2 (0,4)	0,219
Гепатит С	4 (0,9)	3 (0,6)	0,448
Язвенная болезнь	4 (0,9)	10 (1,8)	0,273
Хронический пиелонефрит	0	5 (0,9)	0,052
Заболевания легких	1 (0,2)	12 (2,2)	0,010
Депрессия	4 (0,9)	19 (3,5)	0,013

Примечание. Данные представлены как абс. (%), если не указано иначе, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; % рассчитывали от числа пациентов в каждой группе.

остеопороз, заболевания легких и депрессия. Среди наблюдаемых больных поражение глаз в виде увеита/иридоциклита встречалось редко – всего у 12 человек (1,3% пациентов регистра), чаще у мужчин ($n=10$, 2,4%), чем у женщин ($n=2$, 0,4%; $p=0,005$; табл. 4).

На момент включения в регистр имелись данные о терапии 945 пациентов, 174 (18,4%) из них лечение по поводу ПсА не получали. Частота применения симптоматических средств и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) у лиц обоего пола значимо не различалась, а ГИБП у мужчин применялись чаще, чем у женщин: в 100 (24,8%) и 103 (19,0%) случаях соответственно ($p=0,035$; табл. 5).

Таким образом, нами проведен всесторонний сравнительный анализ данных Общероссийского регистра больных ПсА мужского и женского полов. Выявлен ряд различий, касающихся рентгенологических изменений, активности ПсА, оценки пациентами боли, активности заболевания, функциональных проблем, КЗ и проводимой терапии.

Таблица 5. Терапия на момент включения в исследование, абс. (%)**Table 5. Treatment at enrollment, abs. (%)**

Показатель	Мужчины (n=404)	Женщины (n=541)	P
Глюкокортикоиды	54 (13,4)	79 (14,6)	0,589
Нестероидные ПВП	181 (44,8)	210 (38,8)	0,065
БПВП	265 (65,6)	359 (66,4)	0,807
Таргетные синтетические БПВП	11 (2,8)	14 (2,6)	0,899
ГИБП	100 (24,8)	103 (19,0)	0,035
Без терапии	65 (16,1)	109 (20,1)	0,112

Обсуждение

Наше исследование, проведенное в РФ впервые, продемонстрировало, что женщины в когорте больных ПсА Общероссийского регистра достоверно старше, чем мужчины, и дебют ПсА у женщин наблюдался в более старшем возрасте, чем у мужчин. У женщин достоверно чаще наблюдалось поражение периферических суставов, тяжелая форма Пс, множественные энтезиты, у них была выше интенсивность боли в суставах и ОЗП, активность ПсА по индексу DAPSA, чаще наблюдались умеренные и выраженные ФН по HAQ-DI. Кроме того, у женщин ПсА чаще сочетался с КЗ, в первую очередь с кардиометаболическими. Среди мужчин значимо чаще наблюдался спондилит, чаще выявлялся сакроилеит по данным рентгенографии, был выше уровень активности спондилита по BASDAI, чаще, чем у женщин, встречался увеит, и на момент включения в регистр доля больных, получавших ГИБП, была выше в группе мужчин. Наши результаты согласуются с данными других исследователей.

В ряде работ показано, что у женщин с ПсА чаще наблюдаются ФН, повышенная утомляемость и снижение качества жизни (КЖ) по сравнению с мужчинами. Меньше известно о гендерных различиях показателей, которые оценивают пациенты (PRO, patient-reported outcomes), таких как боль и ограничения в работе. T. Braaten и соавт. [11] охарактеризовали гендерные различия PRO у 115 мужчин и 138 женщин по материалам регистра UPI (Utah Psoriasis Initiative). Сравнивались оценка боли, усталости (вопрос 1 из BASDAI), КЖ и ФН (Psoriatic Arthritis Quality of Life, Dermatology Life Quality Index, Work Limitations Questionnaire Short Form, Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation, the Health Assessment Questionnaire). Женщины имели более выраженные боли, утомляемость, большее количество болезненных суставов (по опроснику PEST), у них чаще встречались нетрудоспособность и функциональные ограничения.

Согласно данным многоцентрового сетевого исследования Турецкой лиги борьбы с ревматизмом TLAR, в которое включены 1038 пациентов (678 женщин, 360 мужчин) с диагнозом периферического ПсА, у женщин были значительно более высокие показатели активности заболевания (DAS28 и cDAPSA), в то время как у мужчин чаще встречалась ремиссия ($p<0,05$) и МАБ ($p<0,05$). Частота дактилита, энтезита, тендовагинита и воспалительных заболеваний кишечника была одинаковой у мужчин и женщин, но спондилит чаще выявлялся у мужчин ($p<0,05$). В целом, хотя между группами не было существенной разницы по возрасту и продолжительности заболевания, женщины имели значительно более высокий ИМТ и более позднее начало заболевания ($p<0,05$). У них были более высокие показатели Госпитальной шкалы тревоги

и депрессии (HADS), HAQ-dI и FiRST (опросник для выявления фибромиалгии) и более низкие показатели КЖ по SF-36 (SF-36 Health Status Survey), чем у мужчин ($p<0,05$). ЧПС, ЧБС, боль, энтезиты не различались у больных обоего пола [12].

Описаны также различия по эффективности проводимой терапии. Так, по данным датской когорты больных ранним ПсА DEPAR (Dutch south-west Early Psoriatic Arthritis cohOrt) после 1 года стандартного лечения у женщин не удалось достигнуть желаемого результата. Несмотря на общее улучшение, у них по-прежнему наблюдались более высокая активность заболевания, более выраженная боль и функциональная недостаточность, чем у мужчин. Эти результаты могут свидетельствовать о необходимости корректировки стратегий лечения и оценки пациентов с ПсА на ранних стадиях с учетом пола [13]. В настоящем исследовании мы не сравнивали результаты лечения у мужчин и женщин в динамике, но на момент включения в исследование при отсутствии значимых различий по частоте назначения симптоматических препаратов и БПВП и более частом использовании ГИБП у мужчин у женщин наблюдалась более высокая активность ПсА.

A. van Kuijk и соавт. [14] представили данные регистра PsABio, согласно которым до начала лечения ГИБП у женщин отмечалось более тяжелое заболевание, чем у мужчин, меньшая часть женщин достигла PsAID <4 , и у них реже сохранялась проводимая терапия спустя 12 мес.

Что касается КЗ, данные других авторов несколько отличаются от полученных нами результатов. Так, среди больных чешского регистра больных Пс, получающих ГИБП (BIOREP), частота сопутствующих заболеваний сопоставима у мужчин и женщин, за исключением депрессии, которая поражала больше женщин, чем мужчин (11,4% женщин и 3,7% мужчин; $p<0,0012$) [15]. В данном регистре на момент начала лечения женщины были значительно старше мужчин, с большей средней продолжительностью заболевания, более длительным временем ожидания между постановкой диагноза и началом терапии. Более того, вероятность выживания терапии при использовании ГИБП была значительно ниже у женщин как для получавших, так и для не получавших ранее ГИБП. Кроме того, частота нежелательных явлений была выше среди женщин.

L. Gossec и соавт. [16], как и в проведенной нами работе, оценивали клинические характеристики, КЖ (по опросникам European Quality of Life Questionnaire – EQ-5D, Psoriatic Arthritis Impact of Disease – PsAID-12), функциональную недостаточность по HAQ-DI, а также работоспособность по WPAI (Work Productivity and Impairment Index) у 2270 больных ПсА в реальной практике. Женщины сообщили о худшем КЖ, большей функциональной недостаточности и ухудшении трудовой активности по сравнению с мужчинами. Однако у женщин было более низкое бремя сопутствующих заболеваний, чем у мужчин (индекс коморбидности Чарльсона соответственно $1,10\pm 0,5$ и $1,15\pm 0,6$; $p<0,01$). Среди больных ПсА с аналогичной активностью заболевания и лечением женщины испытывали более негативное воздействие заболевания, чем мужчины.

Согласно последнему обзору литературы, посвященному различиям течения ПсА у мужчин и женщин (анализировали 31 публикацию, включая 27 уникальных исследований), у женщин, как правило, наблюдаются более выраженные изменения периферических суставов, включая большее ЧБС. У мужчин отмечалось более выраженное аксиальное поражение и кожные изменения. Не было различий по DLQI, но по другим PRO, включая боль и усталость, у женщин наблюдались худшие резуль-

таты. У них был хуже ответ на лечение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и частоте МАБ. Этот обзор показал, что существует ряд важных различий между полами при ПсА. Однако ограниченность доказательств, подтверждающих этот вывод, подчеркивает необходимость дополнительных исследований в этой области [17]. Наши данные и выводы в целом совпадают с изложенным, кроме тяжести Пс, – в Общероссийском регистре тяжелая форма Пс (BSA $>10\%$) наблюдалась чаще у больных женского пола.

Таким образом, полученные нами данные, основанные на крупном когортном исследовании, демонстрируют, что у лиц женского пола ПсА дебютирует в более позднем возрасте, чем у мужчин, а само течение заболевания характеризуется более высокой активностью периферического артрита, более выраженными ФН и более высокой распространенностью КЗ, главным образом кардиометаболических. Кроме того, важно отметить, что пациентам женского пола реже назначают ГИБП по сравнению с мужчинами. Все это формирует более тяжелое бремя ПсА у женщин и указывает на то, что пол является важной характеристикой пациента, которую следует использовать для прогнозирования течения заболевания и терапевтического ответа. Дальнейшие исследования в этом направлении могут помочь выявить точные механизмы, лежащие в основе гендерных различий при ПсА [3], а также улучшить диагностику и терапию у женщин с этим заболеванием.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №62 от 27.01.2022). 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 (№62 of 27.01.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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 проводилось в рамках выполнения фундаментальной научной темы «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных», утвержденной ученым

советом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», регистрационный номер темы в ЕГИСУ – 1021051503111-9.

Funding source. The authors declare no external funding for the study and publication of the article. The study was conducted as a part of the fundamental research project "Improving the diagnosis and pharmacotherapy of spondyloarthritis based on results of the comparative study (including molecular biological, molecular genetic, clinical and visualization studies) on the factors of disease progression and the quality of life of patients," approved

by the Scientific Board of the Nasonova Research Institute of Rheumatology, the registration number of the project in the Integrated National Information System: 1021051503111-9.

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 and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БПВП – базисный противовоспалительный препарат
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
 ИМТ – индекс массы тела
 КЖ – качество жизни
 КЗ – коморбидное заболевание
 МАБ – минимальная активность болезни
 ОЗВ – общая оценка активности заболевания врачом
 ОЗП – общая оценка активности заболевания пациентом
 Пс – псориаз
 ПсА – псориатический артрит
 ПФ – плантарная фасция

ФН – функциональное нарушение
 ЧБС – число болезненных суставов
 ЧПС – число припухших суставов
 BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита
 DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – индекс активности псориатического артрита
 HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) – опросник для оценки состояния здоровья – использование индекса инвалидности
 LEI (Leeds Enthesitis Index) – Лидский индекс энтезитов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Rheumatologia. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. EL Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
2. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957-70. DOI:10.1056/NEJMra1505557
3. Bragazzi NL, Bridgwood C, Watad A, et al. Sex-based medicine meets psoriatic arthritis: Lessons learned and to learn. *Front Immunol.* 2022;13:849560. DOI:10.3389/fimmu.2022.849560
4. Tarannum S, Leung YY, Johnson SR, et al. Sex- and gender-related differences in psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(9):513-26. DOI:10.1038/s41584-022-00810-7
5. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73. DOI:10.1002/art.21972
6. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: Assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(5):686-91. DOI:10.1002/art.23568
7. 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):811-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-207507
8. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity states of the DAPSA, a psoriatic arthritis specific instrument, are valid against functional status and structural progression. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):418-21. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209511
9. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91. PMID:7699630
10. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: A proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):48-53. DOI:10.1136/ard.2008.102053
11. Braaten TJ, Zhang C, Presson AP, et al. Gender differences in psoriatic arthritis with fatigue, pain, function, and work disability. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2019;4(4):192-7. DOI:10.1177/2475530319870776
12. Duruöz MT, Gezer HH, Nas K, et al. Gender-related differences in disease activity and clinical features in patients with peripheral psoriatic arthritis: A multi-center study. *Joint Bone Spine.* 2021;88(4):105177. DOI:10.1016/j.jbspin.2021.105177
13. Passia E, Vis M, Coates LC, et al. Sex-specific differences and how to handle them in early psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):22. DOI:10.1186/s13075-021-02680-y
14. Van Kuijk AWR, Nurmohamed MT, Siebert S, et al. Gender-specific differences in patients with psoriatic arthritis receiving ustekinumab or tumour necrosis factor inhibitor: Real-world data. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(10):3382-90. DOI:10.1093/rheumatology/kead089
15. Kojanova M, Fialova J, Cetkovska P, et al. Demographic data, comorbidities, quality of life, and survival probability of biologic therapy associated with sex-specific differences in psoriasis in the Czech Republic. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14849. DOI:10.1111/dth.14849
16. Gossec L, Walsh JA, Michaud K, et al. Women with psoriatic arthritis experience higher disease burden than men: findings from a real-world survey in the United States and Europe. *J Rheumatol.* 2023;50(2):192-6. DOI:10.3899/jrheum.220154
17. Coates LC, van der Horst-Bruinsma IE, Lubrano E, et al. Sex-specific differences in patients with psoriatic arthritis: A systematic review. *J Rheumatol.* 2023;50(4):488-96. DOI:10.3899/jrheum.220386

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Синдром гипогонадизма у мужчин при воспалительных заболеваниях суставов: частота и клинические особенности

Т.С. Паневин^{1,2}, Р.В. Роживанов³, Е.Г. Зоткин¹, А.С. Авдеева¹, С.И. Глухова¹

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

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить частоту гипогонадизма (ГГ) у мужчин с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА) и оценить влияние ГГ на течение РА и сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы. В одномоментное сплошное исследование включены 170 мужчин с РА, 57 – с АС и 85 – с ПсА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». На I этапе исследования определен уровень общего тестостерона (ТС) у пациентов, участники разделены на подгруппы с нормальным (>12 нмоль/л) и сниженным его уровнем. Проведено межгрупповое сравнение по основным показателям, используемым в клинической ревматологической практике для оценки стадии, активности и других медико-демографических характеристик ревматического заболевания, а также по сопутствующим состояниям. На II этапе осуществлено попарное межгрупповое сравнение среди пациентов с ГГ с РА, АС и ПсА.

Результаты. Частота дефицита ТС среди пациентов с РА составила 24,1%, с АС – 17,5%, с ПсА – 31,8%. У пациентов с РА ГГ ассоциирован со значимо более высоким средним показателем индекса массы тела, более высокими показателями глюкозы крови натощак и мочевой кислоты, более высокой скоростью оседания эритроцитов и встречаемостью анемии. У пациентов с АС при ГГ отмечен значимо более низкий уровень гемоглобина и более часто встречающаяся анемия, а также более высокие уровни С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов. При ПсА отмечены более старший возраст в группе андрогенодефицита, а также более высокие показатели индекса массы тела и глюкозы натощак, чаще встречалось ожирение. При межгрупповом сравнении количественных и качественных показателей между пациентами с андрогенодефицитом при всех трех ревматических заболеваниях (РЗ) не выявлено значимых различий средних концентраций ТС, лютеинизирующего гормона, глобулина, связывающего половые гормоны, стажа РЗ, лабораторных маркеров воспалительной активности, а также уровней глюкозы и мочевой кислоты. Отмечена схожая частота сахарного диабета, ожирения и анемии при всех трех нозологиях. **Заключение.** Уровень ТС и наличие ГГ не связаны со стадией и активностью РЗ, однако дефицит ТС сопровождался более высокими лабораторными показателями воспалительной активности, меньшими показателями гемоглобина, а также метаболическими нарушениями. Пациенты с ГГ вне зависимости от нозологии имели схожие уровни половых гормонов и показатели, отражающие РЗ и сопутствующие состояния.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, тестостерон, гипогонадизм, андрогенодефицит
Для цитирования: Паневин Т.С., Роживанов Р.В., Зоткин Е.Г., Авдеева А.С., Глухова С.И. Синдром гипогонадизма у мужчин при воспалительных заболеваниях суставов: частота и клинические особенности. Терапевтический архив. 2024; 96(5):486–493.

DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202704

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Большинство иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ и 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 страдают чаще мужчины [1], что может быть связано в том числе с влиянием половых гормонов на развитие и течение РЗ.

Гипогонадизм (ГГ) у мужчин – это синдром, связанный с низким уровнем тестостерона (ТС), а также нечувстви-

тельностью рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз. Распространенность ГГ в мужской популяции варьирует от 5% у лиц без наличия серьезных хронических заболеваний до 30% при наличии сахарного диабета (СД) 2-го типа и ожирения [2].

Предполагается, что наличие хронического воспаления может быть фактором, увеличивающим вероятность развития синдрома ГГ, и наоборот: наличие некомпенсированного дефицита ТС может предрасполагать к развитию или

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», ассистент каф. факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: tarasel@list.ru

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

Зоткин Евгений Германович – д-р мед. наук, первый зам. дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Авдеева Анастасия Сергеевна – д-р мед. наук, зав. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Глухова Светлана Ивановна – канд. фарм. наук, ст. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

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

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

Evgeniy G. Zotkin. ORCID: 0000-0002-4579-2836

Anastasia S. Avdeeva. ORCID: 0000-0003-3057-9175

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

Hypogonadism in men with inflammatory joint diseases: Frequency and clinical characteristics

Taras S. Panevin^{1,2}, Roman V. Rozhivanov³, Evgeniy G. Zotkin¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Svetlana I. Glukhova¹

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia;

³Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the frequency of hypogonadism (HG) in men with rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) and to evaluate the impact of HG on the course of RA and concomitant diseases.

Materials and methods. A single-stage continuous study included 170 men with RA, 57 men with AS and 85 men with PsA, who were hospitalized at the Nasonova Research Institute of Rheumatology. Patients were assessed for total testosterone (TS) levels and subsequently divided into subgroups with normal (>12 nmol/l) and reduced levels. An intergroup comparison was carried out on the main indicators used in clinical rheumatological practice to assess the stage, activity and other medical and demographic characteristics of rheumatic disease, as well as on concomitant conditions. The second stage of the study involved a pairwise intergroup comparison among patients with HG with RA, AS and PsA.

Results. The incidence of TS deficiency among patients with RA was 24.1%, among patients with AS – 17.5%, and with PsA – 31.8%. In patients with RA, HG was associated with a significantly higher mean body mass index, higher fasting blood glucose and uric acid, higher erythrocyte sedimentation rate and anemia. Patients with AS with HG had significantly lower hemoglobin levels and more frequent anemia, as well as higher levels of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. In PsA, older age was observed in the androgen deficiency group, as well as higher body mass index and fasting glucose levels; obesity was more common. An intergroup comparison of quantitative and qualitative indicators between patients with androgen deficiency in all three rheumatic diseases (RDs) did not reveal significant differences in the average concentrations of TS, luteinizing hormone, sex hormone binding globulin, experience of RD, laboratory markers of inflammatory activity, as well as glucose and uric acid. A similar incidence of diabetes mellitus, obesity and anemia was noted for all three nosologies.

Conclusion. TS levels and the presence of HG were not associated with the stage and activity of RD, but TS deficiency was accompanied by higher laboratory indicators of inflammatory activity, lower hemoglobin values, and metabolic disorders. Patients with HG, regardless of nosology, had similar levels of sex hormones and indicators reflecting RD and concomitant conditions.

Keywords: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, testosterone, hypogonadism, androgen deficiency

For citation: Panevin TS, Rozhivanov RV, Zotkin EG, Avdeeva AS, Glukhova SI. Hypogonadism in men with inflammatory joint diseases: Frequency and clinical characteristics. *Терапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2024; 96(5):486–493. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202704

более тяжелому течению ИВРЗ [3]. Диагностика клинических симптомов ГГ у пациентов с РЗ может быть затруднена в связи со схожестью клинических и психологических проявлений, а также функциональной недостаточностью, ухудшающей сексуальную жизнь.

Цель исследования – изучить частоту ГГ у мужчин с РА, АС и псориатическим артритом (ПсА) и оценить влияние ГГ на течение РА и сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы

Проведено одномоментное сплошное исследование 170 мужчин с установленным диагнозом РА, соответствующим классификационным критериям РА EULAR/ACR (Rheumatoid Arthritis Classification Criteria diagnoses rheumatoid arthritis) 2010 г., 57 мужчин с установленным диагнозом АС, соответствующим Нью-Йоркским критериям, а также критериям аксиального спондилита ASAS 2009 г., и 85 мужчин с установленным диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) 2006 г., находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» в период с сентября 2022 г. по ноябрь 2023 г. Критериями невключения являлись наличие анамнеза применения андроген-депривационной терапии по поводу злокачественных новообразований, а также прием препаратов ТС или его синтетических производных и стимуляторов синтеза эндогенного ТС.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

На I этапе исследования у пациентов определяли уровень ТС, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСВП), определение проводили на анализаторе Cobas e411 с помощью наборов Elecsys (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

ГГ диагностировали при выявленном уровне общего ТС крови $\leq 12,0$ нмоль/л. В последующем пациенты разделены на подгруппы в зависимости от наличия ГГ, проведен межгрупповой сравнительный анализ. На II этапе исследования осуществлено попарное межгрупповое сравнение среди пациентов с ГГ с РА, АС и ПсА.

Для статистической обработки результатов использовали методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). В зависимости от характера распределения результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения или медианы с интерквартильным размахом *Me* [25; 75-й проценти]. Для межгруппового сравнения количественных показателей в зависимости от нормальности распределения применяли *t*-критерий Стьюдента или *U*-критерий Манна-Уитни. Для сравнения бинарных признаков использовали χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика трех групп пациентов представлена в **табл. 1**. Частота дефицита ТС среди пациентов с РА составила 24,1%, с АС – 17,5%, с ПсА – 31,8%.

У пациентов с РА при сравнении количественных показателей в подгруппах пациентов с нормальным и сниженным ($\leq 12,0$ нмоль/л) уровнем ТС (**табл. 2**) при сопоставимом возрасте ГГ ассоциирован со значимо более высоким средним показателем индекса массы тела (ИМТ) ($29,3 \pm 5,6$ кг/м² vs $26,3 \pm 4,0$ кг/м²; $p < 0,001$). Пациенты с ГГ чаще страдали ожирением (41,6% vs 15,7%; $p = 0,001$). Отмечены также более высокие показатели глюкозы крови натощак ($6,95 \pm 7,85$ ммоль/л vs $5,42 \pm 1,13$ ммоль/л; $p = 0,034$) и мочевой кислоты – МК ($354,6 \pm 110,7$ мкмоль/л vs $317,5 \pm 84,8$ мкмоль/л; $p = 0,03$). Частота артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и остеопороза в обеих группах не различалась.

Таблица 1. Подробная клиническая характеристика пациентов**Table 1. Detailed clinical characteristics of patients**

Показатель	Среднее±SD, Медиана [Q25; Q75], %		
	РА	АС	ПсА
ТС, нмоль/л	17,0±7,4	17,3±5,4	15,0±5,3
Уровень ТС ≤12,0 нмоль/л, %	24,1	17,5	31,8
Возраст, лет	54,8±12,3	44,7±11,9	42,6±12,1
Стаж РЗ, лет	6,0 [2,5; 10,0]	10,0 [5,0; 19,0]	8,3±6,6
Стадия РА, %			
очень ранняя	0,6	–	–
ранняя	6,5	–	–
развернутая	64,7	–	–
поздняя	28,2	–	–
Стадия АС, %			
ранняя	–	12,3	–
развернутая	–	45,6	–
поздняя	–	42,1	–
Серопозитивность по РФ, %	84,0	–	–
РФ, Ед/л	149 [36; 440]	–	–
Серопозитивность по АЦЦП, %	77,5	–	–
АЦЦП, Ед/л	67,1 [10,3; 200,0]	–	–
Серопозитивность по антинуклеарному фактору, %	70,3	–	–
HLA-B27-позитивность, %	–	75	40
Активность заболевания, %			
ремиссия	0,6	0	–
низкая	1,8	5,3	–
умеренная	42,9	22,8	–
высокая	54,7	71,9	–
DAS28-СРБ	5,2±1,1	–	–
Активность по BASDAI, балл	–	4,46±1,48	5,2±1,5
низкая, %	–	31,6	18,2
умеренная, %	–	0	0
высокая, %	–	68,4	81,8
Активность по ASDAS, балл	–	2,9±1,0	–
низкая, %	–	2,7	–
умеренная, %	–	18,4	–
высокая, %	–	44,7	–
очень высокая, %	–	34,2	–
Активность по DAPSA, балл	–	–	35,6±19,2
ремиссия, %	–	–	1,7

Таблица 1. Подробная клиническая характеристика пациентов (Продолжение)**Table 1. Detailed clinical characteristics of patients**

Показатель	Среднее±SD, Медиана [Q25; Q75], %		
	РА	АС	ПсА
низкая, %	–	–	3,3
умеренная, %	–	–	31,1
высокая, %	–	–	63,9
ЧБС	8,8±5,6	4,0 [2,0; 6,0]	7,0 [4,0; 14,0]
ЧПС	5,2±4,4	1,0 [0,0; 2,0]	4,0 [0,0; 8,0]
Эрозивная форма, %	82,4	–	–
Рентгенологическая стадия, %			
I	4,1	–	–
II	53,5	–	–
III	28,8	–	–
IV	13,5	–	–
Стадия сакроилеита, %			
I	–	14,9	15,2
II	–	25,9	45,8
III	–	29,6	25,4
IV	–	29,6	13,6
Внесуставные проявления, %	44,7	–	–
ревматоидные узелки	20,4	–	–
синдром Шегрена	14,1	–	–
интерстициальное поражение легких	12,4	–	–
другое	5,3	–	–
Внеаксиальные проявления, %			
артрит	–	93,0	98,8
коксит	–	77,2	67,1
энтезит	–	52,6	77,1
дактилит	–	8,8	38,1
Псориаз, %	–	8,8	97,6
Позвоночные индексы			
ротация ШОП, градус	–	49,8±28,0	68,6±17,4
расстояние «подбородок–грудина», см	–	2,0 [1,0; 3,0]	0,0 [0,0; 1,0]
экскурсия грудной клетки, см	–	3,2±1,7	3,9±1,1
боковые сгибания, см	–	9,5±4,6	12,4±4,1
Тест Шобера, см	–	2,8±1,6	3,8±1,4
Расстояние между лодыжками, см	–	83,9±18,0	90,2±14,8

Таблица 1. Подробная клиническая характеристика пациентов (Окончание)**Table 1. Detailed clinical characteristics of patients (End)**

Показатель	Среднее±SD, Медиана [Q25; Q75], %		
	РА	АС	ПсА
Класс функциональной недостаточности, %	–		
I	–	7,1	2,4
II	–	80,4	83,5
III	–	10,7	14,1
IV	–	1,8	0
Получаемое лечение на текущий момент, %			
метотрексат	45,9	24,6	42,4
лефлуномид	27,6	3,5	10,6
сульфасалазин	12,9	24,6	12,9
гидроксихлорохин	11,2	0	0
метилпреднизолон	51,8	0	5,9
нестероидные противовоспалительные препараты	34,7	43,9	52,9
Предшествующая или текущая генно-инженерная биологическая терапия, %	30,6	35,1	35,3
Нб, г/л	141,9±16,0	145,3±15,8	145,2±15,8
Анемия (Нб<130 г/л), %	20,0	10,5	16,5
Гематокрит, %	45,3±30,8	42,9±5,4	43,1±3,9
СОЭ, мм/ч	34,8±34,5	20,0 [8,0; 46,0]	13,0 [6,0; 42,0]
СРБ, мг/л	10,1 [3,9; 31,8]	5,3 [1,3; 19,0]	4,4 [1,6; 14,6]
ИМТ, кг/м ²	27,0±4,6	26,3±4,7	27,7±5,0
Ожирение ≥1-й степени, %	19,0	20,0	28,2
Глюкоза, ммоль/л	5,8±4,0	5,3±0,6	5,5±1,1
СД, %	11,2	7,0	7,1
Креатинин, мкмоль/л	78,7±20,2	81,3±14,2	85,0±16,9
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73	103,3±20,6	108,3±18,5	106,1±18,4
МК, мкмоль/л	326,6±92,9	323,1±71,5	360,5±84,8
Артериальная гипертензия, %	54,1	31,6	22,4

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ШОП – шейный отдел позвоночника, DAS28-СРБ – индекс, отражающий активность РА, ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) – индекс активности АС, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – Батский индекс активности АС, DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – индекс активности ПсА.

Таблица 2. Межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне ТС при РА**Table 2. Intergroup comparison of the main quantitative parameters in rheumatoid arthritis patients with normal and low levels of testosterone (TS)**

Показатель	ТС, нмоль/л		P
	>12,0	≤12,0	
Возраст, лет	54,5±12,7	55,9±11,2	0,5
DAS28-СРБ	5,1±1,1	5,3±1,1	0,4
ЧБС	9,0±5,6	8,3±5,7	0,5
ЧПС	5,0±4,3	5,6±4,7	0,4
ИМТ, кг/м ²	26,3±4,0	29,3±5,6	0,0003*
Нб, г/л	143,3±15,2	137,3±17,6	0,037*
Гематокрит	46,6±34,9	41,3±7,6	0,3
СОЭ, мм/ч	31,0±30,9	46,5±42,2	0,012*
Глюкоза, ммоль/л	5,4±1,1	6,95±7,9	0,034*
Креатинин, ммоль/л	77,8±17,6	81,4±26,7	0,3
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73	104±20,6	100±20,5	0,3
МК, мкмоль/л	317,5±84,8	354,6±110,7	0,03*

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–5: *значимые межгрупповые различия согласно *t*-критерию Стьюдента.

Помимо этого показатели общего анализа крови также различались: при сниженном уровне ТС выявлена более высокая скорость оседания эритроцитов – СОЭ (46,5±42,2 мм/ч vs 31,0±30,9 мм/ч; *p*=0,012), а также более частая встречаемость анемии (уровень гемоглобина – Нб менее 130 г/л: 32,4% vs 16,7%; *p*=0,041). Не выявлено значимых межгрупповых различий по возрасту, основному индексу, отражающему активность РА (DAS28-СРБ), числу болезненных суставов (ЧБС) и числу припухших суставов (ЧПС), уровням ревматоидного фактора (РФ) и АЦЦП, используемым в настоящее время дозам метотрексата и метилпреднизолона, концентрации С-реактивного белка (СРБ).

У пациентов с АС при сравнении количественных показателей в подгруппах с нормальным и сниженным уровнем ТС (табл. 3) отмечен значимо более низкий уровень Нб при ГГ. Анемия (уровень Нб<130 г/л) также значимо чаще встречалась у пациентов с дефицитом ТС (40,0% vs 4,3%; *p*=0,003). Пациенты с ГГ также характеризовались более высокими средними уровнями СРБ (28,6 [16,7; 43,4] мг/л vs 4,1 [1,3; 17,4] мг/л; *p*=0,022) и СОЭ (44,0 [17,0; 64,0] мм/ч vs 16,0 [7,0; 42,0] мм/ч; *p*=0,023), а также более высокой долей пациентов с уровнем СРБ выше нормы (90,0% vs 44,7%; *p*=0,04).

Не получено значимых межгрупповых различий в отношении стадий АС, длительности заболевания, стадий сакроилеита. Не было значимой межгрупповой разницы в частоте внеаксиальных проявлений (артрита, коксита, энтезита, дактилита), а также внесклеточных проявлений (увекита, псориаза). В отношении активности АС, применяемых препаратов, а также сопутствующих заболеваний пациенты также характеризовались схожими результатами.

У пациентов с ПсА в подгруппах с нормальным и сниженным уровнем ТС (табл. 4) отмечены как более старший возраст в группе андрогенодефицита – АГД (49,8±10,1 года vs 39,2±11,5 года; *p*<0,001), так и более высокие показатели ИМТ (29,9±4,2 кг/м² vs 26,6±4,9 кг/м²; *p*=0,003) и глюкозы натощак (6,1±1,7 ммоль/л vs 5,3±0,5 ммоль/л; *p*<0,001).

Таблица 3. Межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне ТС при АС**Table 3. Intergroup comparison of the main quantitative parameters in AS patients with normal and low levels of TS**

Показатель	ТС, ммоль/л		p
	≤12,0	>12,0	
ТС, ммоль/л	9,7±2,1	18,9±4,4	<0,001*
Возраст, лет	38,6±13,8	45,9±11,2	0,076
Стаж АС, лет	9,0 [5,0; 15,0]	10,0 [5,0; 15,0]	0,6
BASDAI	4,17±2,05	4,52±1,35	0,5
ASDAS	2,9±1,3	2,9±1,0	0,95
ЧБС	2,0 [2,0; 6,0]	4,0 [2,0; 9,0]	0,3
ЧПС	1,0 [1,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,6
СОЭ, мм/ч	44,0 [17,0; 64,0]	16,0 [7,0; 42,0]	0,023**
СРБ, мг/л	28,6 [16,7; 43,4]	4,1 [1,3; 17,4]	0,022**
Ротация ШОП, градус	45,0±39,8	50,5±26,6	0,7
Расстояние «подбородок–грудина», см	2,0 [0,5; 4,0]	2,0 [1,0; 2,5]	0,8
Экскурсия грудной клетки, см	2,2±1,3	3,3±1,7	0,16
Боковые сгибания, см	8,0±3,5	9,7±4,8	0,4
Тест Шобера, см	3,3±1,6	2,8±1,5	0,4
Расстояние между лодыжками, см	78,7±33,5	84,4±16,8	0,6
ИМТ, кг/м ²	26,7±4,8	26,2±4,7	0,8
Нв, г/л	128,5±24,7	148,8±10,5	<0,001*
Гематокрит, %	39,5±7,2	43,6±4,7	0,026*
Глюкоза, ммоль/л	5,5±1,0	5,3±0,4	0,3
МК, мкмоль/л	344,6±80,3	318,6±69,8	0,3
Креатинин, мкмоль/л	72,0±16,1	83,3±13,1	0,021*
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73	122,2±24,0	105,4±16,0	0,008*

**Значимые межгрупповые различия согласно U-критерию Манна–Уитни.

Не выявлено значимых межгрупповых различий в отношении стадий сакроилеита, внеаксиальных проявлений, активности ПсА, встречаемости псориаза кожи и ногтевых пластин, класса функциональной недостаточности, а также получаемой терапии. Большинство пациентов с АГД были старше 45 лет (81,5% vs 24,1%; $p < 0,001$). Не обнаружено значимых различий во встречаемости артериальной гипертензии и СД, однако среди пациентов со сниженным уровнем ТС чаще отмечалось ожирение (44,4% vs 20,7%; $p = 0,015$). Встречаемость анемии, а также повышенного уровня СОЭ и СРБ, повышенного уровня МК сопоставима, в то время как гипергликемия (глюкоза натощак $> 6,1$ ммоль/л) встречалась значимо чаще при АГД (18,5% vs 1,7%; $p = 0,005$).

Таблица 4. Межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне ТС при ПсА**Table 4. Intergroup comparison of the main quantitative parameters in psoriatic arthritis patients with normal and low levels of TS**

Показатель	ТС, ммоль/л		p
	≤12,0	>12,0	
ТС, ммоль/л	9,3±1,9	17,7±4,0	<0,001*
Возраст, лет	49,8±10,1	39,2±11,5	<0,001*
Стаж АС, лет	10,3±7,3	7,4±6,1	0,057
BASDAI	5,7±1,4	5,0±1,5	0,077
DAPSA	42,6±26,9	32,9±14,7	0,075
ЧБС	7,0 [4,0; 14,0]	6,0 [2,0; 14,0]	0,8
ЧПС	3,0 [0,0; 7,0]	4,0 [0,0; 8,0]	0,7
СОЭ, мм/ч	28,0 [10,0; 56,0]	11,0 [6,0; 32,0]	0,056
СРБ, мг/л	5,3 [2,0; 14,6]	3,5 [1,4; 13,3]	0,51
Ротация ШОП, градус	70,6±10,3	67,8±19,5	0,6
Расстояние «подбородок–грудина», см	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,7
Экскурсия грудной клетки, см	3,8±0,6	4,0±1,2	0,5
Боковые сгибания, см	10,7±3,4	13,1±4,1	0,04*
Тест Шобера, см	3,8±0,8	3,9±1,6	0,8
Расстояние между лодыжками, см	89,4±13,1	90,4±15,5	0,8
ИМТ, кг/м ²	29,9±4,2	26,6±4,9	0,003*
Нв, г/л	143,4±15,1	146,0±16,2	0,5
Гематокрит, %	42,5±4,4	43,3±3,7	0,4
Глюкоза, ммоль/л	6,1±1,7	5,3±0,5	<0,001*
МК, мкмоль/л	380,6±91,8	351,1±80,4	0,142
Креатинин, мкмоль/л	87,3±19,6	83,9±15,6	0,4
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73	98,4±20,9	109,7±16,1	0,007*

При межгрупповом сравнении возможных количественных и качественных показателей между пациентами с АГД при всех трех РЗ (табл. 5) не установлено значимых различий средних концентраций ТС, ЛГ, ГСПГ, длительности РЗ, лабораторных маркеров воспалительной активности, а также уровней глюкозы и МК. Отмечена схожая распространенность СД, ожирения и анемии при всех трех РЗ. Выявлены значимые различия в возрастной структуре пациентов при всех попарных сравнениях. Отмечена значимо более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний при РА по сравнению с АС и ПсА.

Таблица 5. Межгрупповое сравнение основных количественных показателей у пациентов со сниженным уровнем ТС
Table 5. Intergroup comparison of the main quantitative parameters in patients with low levels of TS

Показатель	Среднее \pm SD, Медиана [Q25; Q75], %			<i>p</i>		
	РА (<i>n</i> =41)	АС (<i>n</i> =10)	ПсА (<i>n</i> =25)	РА vs АС	РА vs ПсА	АС vs ПсА
ТС, нмоль/л	8,1 \pm 3,1	9,7 \pm 2,1	9,3 \pm 2,0	0,13	0,1	0,6
ЛГ, Ед/л	7,3 \pm 4,2	5,6 \pm 2,5	5,5 \pm 2,6	0,2	0,056	0,9
ГСПГ, нмоль/л	30,7 \pm 14,0	26,9 \pm 8,1	26,3 \pm 10,4	0,4	0,2	0,9
Возраст, лет	55,9 \pm 11,2	38,6 \pm 13,8	49,4 \pm 10,4	<0,001*	0,023*	0,016*
Стаж РЗ, лет	6,0 [2,0; 8,0]	9,0 [5,0; 15,0]	9,0 [5,0; 15,0]	0,2	0,06	0,9
СОЭ, мм/ч	25,0 [16,0; 73,0]	44,0 [17,0; 64,0]	28,0 [11,0; 50,0]	0,5	0,2	0,139
СРБ, мг/л	10,6 [4,1; 37,4]	28,6 [16,7; 43,4]	5,3 [3,1; 14,6]	0,4	0,056	0,083
ИМТ, кг/м ²	29,3 \pm 5,6	26,7 \pm 4,8	29,8 \pm 4,0	0,2	0,7	0,068
Нв, г/л	137,3 \pm 17,6	128,5 \pm 24,7	144,7 \pm 14,2	0,2	0,08	0,020*
Гематокрит, %	41,3 \pm 7,6	39,5 \pm 7,2	42,8 \pm 4,3	0,5	0,4	0,093
Глюкоза, ммоль/л	6,9 \pm 7,9	5,5 \pm 1,0	6,1 \pm 1,7	0,6	0,6	0,3
Креатинин, мкмоль/л	81,4 \pm 26,7	72,0 \pm 16,1	88,2 \pm 20,1	0,3	0,3	0,030*
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73	100,2 \pm 20,5	122,2 \pm 24,0	97,8 \pm 21,6	0,005*	0,7	0,006*
МК, мкмоль/л	354,6 \pm 110,7	344,6 \pm 80,3	385,6 \pm 93,8	0,8	0,3	0,3
Сердечно-сосудистые заболевания, %	70,7	30,0	20,0	0,017*	<0,001*	0,5
СД, %	15,0	20,0	12,0	0,7	0,7	0,5
Ожирение, %	41,0	22,2	44,0	0,7	0,7	0,3
Анемия, %	29,3	40,0	16,0	0,8	0,4	0,3

Обсуждение

Взаимосвязь между уровнем андрогенов и некоторыми ИВРЗ отмечена в исследованиях [4, 5]. Так, ГГ у мужчин, не получавших тестостерон-заместительную терапию, ассоциировался с повышенным риском развития как РА (отношение рисков 1,31, 95% доверительный интервал 1,22–1,44), так и системной красной волчанки (отношение рисков 1,58, 95% доверительный интервал 1,28–1,94) [4], в то время как прием андроген-депривационной терапии также связан с увеличением риска развития РА [5].

Данные результаты могут быть обусловлены возможным влиянием половых гормонов на иммунную систему и наоборот. В патогенезе ряда ИВРЗ важную роль играет повышение синтеза провоспалительных цитокинов, в то время как при ГГ может увеличиваться количество жировой ткани, макрофаги и адипоциты которой также способны продуцировать провоспалительные цитокины, с одной стороны. С другой стороны, такие провоспалительные цитокины, как интерлейкин (ИЛ)-1 β и фактор некроза опухоли (ФНО)- α , способны снижать выработку ТС, оказывая влияние на ось «гипоталамус–гипофиз–яичко», а также непосредственно в клетках Лейдига за счет угнетения активности ферментов стероидогенеза и активации ароматазы. Кроме того, снижение уровня ТС сопровождается активацией врожденного иммунитета [1]. Напротив, терапия ТС оказывает ингибирующий эффект на продукцию провоспалительных цитокинов, угнетая экспрессию молекул адгезии и ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в различных типах клеток [6].

Исследования изучения взаимосвязи снижения уровня ТС и развития ИВРЗ варьируют от небольших описательных работ их распространенности у пациентов с тяжелым

нелеченым ГГ [7] до сравнительной оценки уровня половых гормонов при разных ИВРЗ и с группой контроля [8–12].

Одной из первых таких работ является исследование T. Spector и соавт. [8], в котором оценивались уровни общего и свободного ТС, а также ГСПГ у пациентов с РА (*n*=87), АС (*n*=48) и группой контроля (*n*=141). По результатам данного исследования средние уровни всех показателей при АС не отличались от группы контроля, однако уровень общего ТС был значимо выше, чем у пациентов с РА (16,9 \pm 4,6 нмоль/л vs 12,5 \pm 4,7 нмоль/л; *p*<0,001).

В итальянском исследовании 10 пациентов с диагнозом АС или ПсА (*n*=5/5, средний возраст 28,7 \pm 8,6 года и длительностью заболевания 6,5 \pm 5,5 года) и 20 пациентов сопоставимой по возрасту группы контроля средние уровни гонадотропинов были значимо выше при спондилоартрите (уровень ЛГ 7,2 [4,5; 7,9] Ед/л vs 3,6 [3,1; 4,2] Ед/л и фолликулостимулирующего гормона – ФСГ 5,7 [3,5; 12,1] Ед/л vs 3,4 [2,6; 4,1] Ед/л; *p*<0,01), а уровень общего ТС – ниже (14,2 [9,9; 18,1] нмоль/л vs 20,4 [18,1; 22,5] нмоль/л; *p*<0,01). После 1 года лечения ингибиторами ФНО уровни ТС и гонадотропина были сопоставимы с исходными показателями группы контроля (ЛГ – 6,0 [3,3; 7,7] Ед/л, ФСГ – 4,0 [2,8; 5,7] Ед/л и общий ТС – 18,9 [11,1; 20,4] нмоль/л) [9].

В другом исследовании среди 20 пациентов с АС и 20 человек группы контроля получены сопоставимые уровни ФСГ, ЛГ, ингибина В и общего ТС [10]. Следует отметить, что большинство больных в данном исследовании имели легкую и умеренную активность спондилоартрита, что говорит о невозможности распространения результатов на пациентов с более высокой активностью заболевания.

В шведском исследовании по типу «случай-контроль», проведенном на выборке 104 мужчин с ранним РА в воз-

расте от 30 до 69 лет (медиана – 59 лет), выявлена отрицательная корреляция между уровнем ТС и активностью РА [11]. ГГ выявлен у 31,7% пациентов с РА в сравнении с 7,1% группы контроля. Отмечено также, что больные старше 50 лет имели низкий уровень ЛГ ($4,3 \pm 3,3$ Ед/л vs $6,2 \pm 2,1$ Ед/л; $p=0,001$) при низком уровне ТС, что может указывать на центральный генез АГД.

В исследовании А.А. Кондрашова и соавт. [12] среди 59 пациентов с РА в возрасте 50–70 лет снижение уровня общего ТС менее 12 нмоль/л выявлено у 13,6%, в то время как снижение уровня свободного ТС менее 225 нмоль/л – у 49,2%.

В нашем исследовании не выявлено значимых различий в отношении активности или стадий ревматических заболеваний, однако пациенты с ГГ в зависимости от нозологии характеризовались более высокими показателями ИМТ и распространенностью ожирения, что согласуется с предыдущими данными о том, что ожирение является фактором риска снижения уровня ТС [13]. Следует отметить, что в нашем исследовании большая часть пациентов не страдала ожирением, хотя и имела избыточную массу тела. Кроме того, выявлены более высокие лабораторные показатели воспалительной активности при АС и РА, что может быть также взаимосвязано с дефицитом ТС, поскольку ФНО- α , сопровождающий активное воспаление, как указано ранее, способен ингибировать ароматазу [6]. Более низкие уровни Нб и более частая встречаемость анемии требуют дальнейшего уточнения происхождения данного феномена, поскольку известно, что ТС увеличивает выработку эритропоэтина, однако в совокупности с более высокими показателями СОЭ и СРБ это также может быть связано с развитием анемии хронического заболевания. Это первое исследование межгрупповой оценки с ГГ с тремя различными по патогенезу ИВРЗ.

Одним из путей уточнения первичности взаимовлияния ТС и избытка массы тела, а также снижения уровня Нб может быть проведение проспективного исследования с назначением тестостерон-заместительной терапии и динамической оценки ИМТ, объема талии, показателей углеводного и пуринового обменов, а также активности АС.

Ограничением исследования является отсутствие клинической оценки ГГ. Однако наиболее часто используемый для скрининга симптомов опросник возрастных симптомов андрогенного дефицита мужчины (AMS – Aging Male Screening) по результатам предшествующих исследований показал низкую специфичность, что, вероятно, связано с наличием хронического воспалительного поражения суставов, которое может влиять как на сексуальные аспекты, так и на результативность ответов на соматические и психологические вопросы данного опросника [12]. Кроме того, присутствовали значимые различия в возрасте пациентов с различными РЗ, а также неравный объем выборок, что может тоже отражаться на полученных результатах, поскольку с возрастом уровень ТС физиологически снижается. В последующем планируется продолжение работы и представление результатов с равным объемом выборок пациентов сопоставимого возраста.

Заключение

Уровень ТС и наличие ГГ не связаны со стадией и активностью РЗ, однако дефицит ТС может сопровождаться более высокими лабораторными показателями воспалительной активности, более низкими показателями Нб, а также метаболическими нарушениями. Пациенты с ГГ вне зависимости от нозологии имели схожие уровни половых гормонов и показатели, отражающие РЗ и сопутствующие состояния. Необходимы дальнейшие исследования с большей выборкой пациентов, а также проведение научных изысканий, оценивающих влияние тестостерон-заместительной терапии на метаболические показатели и активность 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. Исследование было поддержано правительством. Госзадание № 1021051503137-7 «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии».

Funding source. The study was supported by the Government. State Assignment No. 1021051503137-7 "Development of a personalized program for the treatment of refractory rheumatoid arthritis based on the study of molecular genetic and molecular biological predictors. Development and testing of a register of patients with rheumatoid arthritis resistant to disease-modifying anti-rheumatic therapy."

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 and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АГД – андрогенодефицит

АС – анкилозирующий спондилит

ГГ – гипогонадизм

ГСПП – глобулин, связывающий половые гормоны

ИВРЗ – иммуновоспалительное ревматическое заболевание

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МК – мочевая кислота

ПсА – псориатический артрит

РА – ревматоидный артрит

РЗ – ревматическое заболевание

РФ – ревматоидный фактор

СД – сахарный диабет

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТС – тестостерон

ФНО – фактор некроза опухоли

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЧБС – частота болезненных суставов

ЧПС – частота припухших суставов

Hb – гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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
- 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
- Паневин Т.С., Роживанов Р.В., Насонов Е.Л. Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов. *Терапевтический архив.* 2023;95(5):429-33 [Panevin TS, Rozhivanov RV, Nasonov EL. Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint diseases: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(5):429-33 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202199
- 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
- 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
- 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
- Jiménez-Balderas FJ, Tápiá-Serrano R, Fonseca ME, et al. High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. *Arthritis Res.* 2001;3(6):362-7. DOI:10.1186/ar328
- Spector TD, Ollier W, Perry LA, et al. Free and serum testosterone levels in 276 males: A comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls. *Clin Rheumatol.* 1989;8(1):37-41. DOI:10.1007/BF02031066
- 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 [published correction appears in *Fertil Steril.* 2014;101(5):1058]. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.10.048
- 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
- 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
- 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):700-7 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-700-707
- 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024

Минеральная плотность костной ткани у женщин с ревматоидным артритом: связь с иммунологическими и биохимическими маркерами

О.В. Добровольская[✉], Н.В. Демин, М.В. Козырева, Е.Ю. Самаркина, М.Е. Диатроптов, Н.В. Торопцова

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

Аннотация

Цель. Изучить связь минеральной плотности кости (МПК) с биохимическими и иммунологическими маркерами сыворотки крови у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. Обследованы 173 женщины с РА (возраст 61,0 [56,0; 66,0] года). Проведены опрос, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для определения МПК поясничного отдела позвоночника (L_1-L_{IV}), шейки бедра (ШБ) и проксимального отдела бедра (ПОБ), рутинный биохимический анализ крови, определение С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D_3 , миостатина, фоллистатина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), рецепторов к ИЛ-6, инсулиноподобного фактора роста 1, адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов 23, фактора некроза опухоли SF12.

Результаты. Из 23 изученных гуморальных факторов независимую от возраста, индекса массы тела и длительности постменопаузы связь с МПК всех отделов продемонстрировали ПТГ ($\beta=-0,22, -0,35$ и $-0,30$ для L_1-L_{IV} , ШБ и ПОБ соответственно), СРБ ($\beta=-0,18, -0,23$ и $-0,22$ для L_1-L_{IV} , ШБ и ПОБ соответственно) и лептин ($\beta=0,35, 0,32$ и $0,42$ для L_1-L_{IV} , ШБ и ПОБ соответственно). Выявлены также ассоциации между адипонектином и МПК L_1-L_{IV} и ПОБ ($\beta=-0,36$ и $-0,28$ соответственно), АЦЦП и МПК ШБ и ПОБ ($\beta=-0,21, -0,24$ соответственно) и ИЛ-6 и МПК ШБ ($\beta=0,37$).

Заключение. Таким образом, проведенное исследование биохимических и иммунологических маркеров у женщин с РА продемонстрировало, что на МПК оказывали влияние СРБ, АЦЦП, ПТГ, ИЛ-6, адипонектин и лептин.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, минеральная плотность кости, остеопороз, паратиреоидный гормон, цитокины, интерлейкин-6, адипонектин, лептин

Для цитирования: Добровольская О.В., Демин Н.В., Козырева М.В., Самаркина Е.Ю., Диатроптов М.Е., Торопцова Н.В. Минеральная плотность костной ткани у женщин с ревматоидным артритом: связь с иммунологическими и биохимическими маркерами. Терапевтический архив. 2024;96(5):494–499. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202705

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Bone mineral density in women with rheumatoid arthritis: A link between immune and biochemical markers

Olga V. Dobrovolskaya[✉], Nikolay V. Demin, Maria V. Kozyreva, Elena Yu. Samarkina, Mikhail E. Diatroptov, Natalia V. Toroptsova

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the association of bone mineral density (BMD) with serum biochemical and immunological markers in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. The study included 173 women with RA (age 61.0 [56.0; 66.0] years). A survey, dual-energy X-ray absorptiometry to measure the BMD of the lumbar spine (L_1-L_{IV}), femoral neck (FN) and total hip (TH), routine blood chemistry, measurement of C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor, cyclic citrullinated peptide antibodies (CCPA), parathyroid hormone (PTH), vitamin D_3 , myostatin, follistatin, interleukin-6 (IL-6), IL-6 receptors, insulin-like growth factor 1, adiponectin, leptin, fibroblast growth factor 23, and tumor necrosis factor SF12 were performed.

Results. PTH ($\beta=-0.22, -0.35$ and -0.30 for L_1-L_{IV} , FN and TH, respectively), CRP ($\beta=-0.18, 0.23$ and -0.22 for L_1-L_{IV} , FN and TH, respectively) and leptin ($\beta=0.35, 0.32$ and 0.42 for L_1-L_{IV} , FN and TH, respectively) were shown a significant association with BMD in all sites of measurement. It was independent of age, body mass index and postmenopause duration. Associations were also found between adiponectin and BMD of L_1-L_{IV} and TH ($\beta=-0.36$ and -0.28 , respectively), CCPA and BMD of FN and TH ($\beta=-0.21, -0.24$, respectively) and IL-6 and BMD of FN ($\beta=0.37$).

Conclusion. The study of biochemical and immunological markers in women with RA demonstrated that CRP, CCPA, PTH, IL-6, adiponectin, and leptin influenced BMD.

Keywords: rheumatoid arthritis, bone mineral density, osteoporosis, parathyroid hormone, cytokines, interleukin-6, adiponectin, leptin

For citation: Dobrovolskaya OV, Demin NV, Kozyreva MV, Samarkina EYu, Diatroptov ME, Toroptsova NV. Bone mineral density in women with rheumatoid arthritis: A link between immune and biochemical markers. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(5):494–499. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202705

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Добровольская Ольга Валерьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. остеопороза. E-mail: olgavdobr@mail.ru

Демин Николай Викторович – мл. науч. сотр. лаб. остеопороза

Козырева Мария Витальевна – мл. науч. сотр. лаб. остеопороза

Самаркина Елена Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний

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

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

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

Elena Yu. Samarkina. ORCID: 0000-0001-7501-9185

Введение

Несмотря на длительную историю изучения механизмов развития остеопороза (ОП) при ревматоидном артрите (РА), она продолжает развиваться, пополняясь новыми фактами, вследствие которых происходит смена некоторых стереотипов. Например, ранее низкая масса тела считалась независимым фактором риска ОП и переломов, а к настоящему моменту показана высокая частота ожирения у женщин в постменопаузе с низкоэнергетическими переломами и выявлена роль ОП в качестве независимого фактора риска РА [1, 2].

Остеобласты, хондроциты и адипоциты происходят от общих мезенхимальных стволовых клеток-предшественников и обладают некоторыми едиными регуляторными факторами [3], что может объяснять перекрестные влияния этих клеток на ткани, составляющие органы опорно-двигательной системы. Некоторые исследователи изучали возможность прогнозирования ОП и риска переломов на основании определения уровня адипокинов в сыворотке крови [4, 5]. Однако в настоящее время невозможно сделать однозначных выводов о закономерностях связи между величиной минеральной плотности кости (МПК) и уровнем различных адипокинов. D. Mangion с соавт. привели сводные данные изучения связи между адипонектином, лептином и МПК в различных отделах скелета, которые оказались весьма противоречивыми как у практически здоровых лиц, так и у пациентов с различными хроническими заболеваниями [6]. Причем почти 1/2 проанализированных исследований проведена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или хронической болезнью почек, а работы с участием больных РА в данном обзоре не упоминаются.

Известно, что состояние костной ткани ассоциируется со здоровьем скелетной мускулатуры, что определяется не только механической нагрузкой на кости и активностью пациентов, напрямую связанными с мышечным статусом, но и влиянием миокинов. Например, B. Dankbar и соавт. на основании экспериментальных работ предположили, что миостатин участвует в дифференцировке остеокластов и способствует костной резорбции [7].

Помимо классических регуляторов костного обмена и цитокинов изучается роль в развитии ОП при РА и специфических для данного заболевания маркеров. В отдельных работах отмечена связь между серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и низкой МПК [8, 9], которая не всегда подтверждалась другими исследователями. Показано также, что антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) могут способствовать активации остеокластогенеза [10].

В целом только накопление и анализ больших массивов данных способны прояснить вопросы влияния специфических гуморальных факторов на костную ткань, и поэтому любые исследования взаимосвязи состояния МПК у больных РА с биохимическими и иммунологическими маркерами являются актуальными и представляют научный интерес.

Целью работы явилось изучение связи МПК с иммунологическими и биохимическими маркерами сыворотки крови у женщин в постменопаузе с РА.

Таблица 1. Характеристика обследованных женщин в постменопаузе с РА

Table 1. Characteristics of the examined postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA)

Показатель	N=173
Возраст, лет, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	61,0 [56,0; 66,0]
ИМТ, кг/м ² , Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	26,1 [23,5; 30,3]
Длительность постменопаузы, лет, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	11,5 [6,0; 17,0]
Потребление кальция с пищей, мг, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	626,4 [463,0; 843,0]
Низкоэнергетические переломы после 40 лет, абс. (%)	51 (29,5)
Длительность РА, лет, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	8,0 [4,0; 14,0]
Прием ГК, абс. (%):	94 (54,3)
длительность приема ГК, лет, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	3,5 [2,0; 8,0]
суточная доза в течение последнего года, мг, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	5,0 [2,5; 7,5]
Базисная противовоспалительная терапия, абс. (%)	140 (80,9)
Биологическая терапия, абс. (%)	52 (30,1)

Материалы и методы

В исследование включены 173 женщины в возрасте 40–75 лет в постменопаузе с РА, диагностированным согласно критериям ACR/EULAR (2010 г.), подписавшие информированное согласие. Медиана возраста и длительности постменопаузального периода составила 61,0 [56,0; 66,0] года и 11,5 [6,0; 17,0] года соответственно (табл. 1).

Критериями невключения являлись наличие эндопротезов и металлоконструкций, искажающих результаты денситометрии, асептические некрозы тазобедренных суставов, тяжелая органная недостаточность, заболевания или прием лекарственных препаратов, вызывающих снижение МПК, кроме необходимых для терапии РА. Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

Всем пациенткам проведено клиническо-инструментальное обследование, включавшее сбор анамнеза, осмотр и антропометрические измерения, двуэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (Dual X-ray Absorptiometry, DXA; аппарат Lunar Prodigy GE, USA). МПК оценивали в поясничном отделе позвоночника (L₁–L_{IV}) и проксимальном отделе бедра (ПОБ): общий показатель бедра и шейки бедра (ШБ).

Лабораторное обследование состояло из «референсных» и «поисковых» исследований. К 1-й группе отнесены широко применяемые в клинической практике анализы, имеющие общепринятые нормативные значения или референ-

Информация об авторах / Information about the authors

Диатроптов Михаил Евгеньевич – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний

Тороптова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, зав. лаб. остеопороза

Mikhail E. Diatroptov. ORCID: 0000-0001-6404-0042

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

Таблица 2. Иммунологические и биохимические показатели у женщин с ОП (ОП+) и без ОП (ОП-), Me [Q₂₅; Q₇₅]

Table 2. Immunological and biochemical parameters in women with osteoporosis – OP (OP+) and without OP (OP-), Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	ОП+	ОП-	p
СРБ, мг/л	7,8 [2,1; 21,2]	4,8 [1,3; 15,4]	0,048
РФ, МЕ/мл	59,6 [17,6; 245,0]	64,0 [15,3; 199,0]	>0,05
АЦЦП, Ед/мл	150,7 [8,5; 237,9]	53,5 [15,0; 150,0]	0,039
ПТГ, пг/мл	30,9 [20,5; 44,1]	19,7 [12,1; 28,6]	0,001
25(ОН)D, нг/мл	26,5 [21,0; 33,1]	23,8 [18,1; 32,3]	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,9; 5,5]	5,2 [4,9; 5,7]	>0,05
АЛТ, Ед/л	13,8 [10,8; 18,9]	17,5 [12,2; 23,8]	0,009
АСТ, Ед/л	18,3 [14,3; 23,5]	19,5 [15,4; 23,6]	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	64,1 [58,9; 74,2]	68,0 [57,85; 77,9]	>0,05
Клиренс креатинина, мл/мин	74,0 [61,0; 82,0]	86,0 [72,0; 102,0]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 [4,7; 6,0]	5,3 [4,8; 6,0]	>0,05
Общий белок, г/л	72,7 [69,2; 75,0]	73,0 [69,7; 77,1]	>0,05
Альбумин, г/л	42,8 [39,2; 44,8]	44,6 [41,2; 46,6]	0,036
ЩФ, Ед/л	85,0 [73,0; 107,0]	77,0 [67,0; 77,1]	0,039
Кальций общий, ммоль/л	2,42 [2,33; 2,54]	2,48 [2,42; 2,53]	>0,05
Фосфор, ммоль/л	1,16 [1,07; 1,24]	1,18 [1,08; 1,24]	>0,05

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза.

ные показатели, различающиеся в зависимости от методики исследования: биохимический анализ крови, С-реактивный белок (СРБ), РФ, антитела к АЦЦП, паратиреоидный гормон (ПТГ) и витамин D₃ – 25(ОН)D. Кроме «рутинных» методом иммунофлуоресцентного анализа определены уровни цитокинов: миостатина, фоллистатина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), рецепторов к ИЛ-6, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1), адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов 23, фактора некроза опухоли SF12 (ФНО SF12).

Статистический анализ проводили, используя программное обеспечение Statistica 12.0 (StatSoft, США). Количественные данные большинства параметров не соответствовали закону нормального распределения, поэтому результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q₂₅; Q₇₅]). При сравнительном анализе двух независимых групп использовали непараметрические методы: U-тест Манна–Уитни, критерий χ^2 . Проводили корреляционный

Таблица 3. Сравнительная характеристика всей когорты больных РА и выборки пациентов, у которых проводилось определение уровня различных цитокинов, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Table 3. Comparative characteristics of the entire cohort of RA patients and the sample of patients with various cytokines measured, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	N=173	N=73	p
Возраст, лет	61,0 [56,0; 66,0]	63,0 [56,0; 67,0]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	26,1 [23,5; 30,3]	24,5 [20,9; 26,4]	>0,05
Длительность постменопаузы, лет	11,5 [6,0; 17,0]	10,5 [5,5; 17,5]	>0,05
Потребление кальция с пищей, мг	626,4 [463,0; 843,0]	632,6 [454,5; 876,5]	>0,05
Длительность РА, лет	8,0 [4,0; 14,0]	9,0 [4,0; 23,0]	>0,05

анализ по Спирмену и линейный регрессионный анализ. При $p < 0,05$ говорили о статистической значимости результатов.

Результаты

В обследованной группе преобладали пациентки с умеренной и высокой активностью РА – 73 (42,2%) и 84 (48,6%) соответственно. Медианные показатели скорости оседания эритроцитов, СРБ и индекса DAS28 (Disease Activity Score – индекс активности РА, включающий 28 суставов) составили 22,0 [13,0; 43,0] мм/ч, 6,4 [1,4; 19,0] мг/л и 5,17 [4,40; 5,86] соответственно.

По данным денситометрического обследования 98 (56,6%) пациенток нуждались в назначении противоостеопоротического лечения: 68 (39,3%) имели ОП, а у 30 (17,3%) пациенток, принимавших пероральные глюкокортикоиды (ГК), выявлена остеопения с T-критерием <1,5 стандартного отклонения.

Пациентки с ОП были старше, имели большую продолжительность постменопаузального периода и индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с женщинами без ОП: 64,0 [59,0; 69,0] и 59,0 [54,0; 64,0] года; 14,0 [9,0; 19,0] и 10,0 [4,0; 15,0] года; 24,5 [21,2; 26,4] и 27,6 [24,7; 31,9] кг/м² соответственно; $p = 0,001$. По длительности РА, частоте применения ГК, ежедневной дозе ГК за прошедший год и кумулятивной дозе ГК значимых различий между группами не было. Проведен сравнительный анализ рутинных иммунологических и биохимических маркеров в зависимости от наличия ОП (табл. 2).

В обследованной группе у пациенток с ОП определялись значимо более высокие уровни СРБ, АЦЦП, ПТГ, щелочной фосфатазы (ЩФ), а аланинаминотрансфераза (АЛТ), альбумин и клиренс креатинина были значимо меньше, чем у женщин без ОП. Значимых различий по частоте серопозитивности по РФ и АЦЦП между группами не выявлено.

Цитокины определены у 73 пациенток, которые сопоставимы со всей когортой по возрасту, длительности РА и постменопаузы, показателям активности РА (табл. 3).

В табл. 4 представлены результаты определения уровня цитокинов у женщин с РА в зависимости от наличия ОП.

Для выявления ассоциаций иммунологических и биохимических маркеров сыворотки крови и МПК различных областей осевого скелета проведен корреляционный ана-

Таблица 4. Сравнение уровня цитокинов у женщин с ОП и без ОП**Table 4.** Comparison of cytokine levels in women with and without OP

Показатель	ОП+	ОП-	<i>p</i>
Миостатин, нг/мл, <i>Me</i> [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	32,5 [9,5; 73,0]	51,0 [9,0; 75,0]	>0,05
Фоллистатин, пг/мл, <i>Me</i> [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	778,2 [606,6; 994,5]	624,6 [498,8; 969,3]	>0,05
Миостатин/фоллистатин, <i>Me</i> [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0,05 [0,01; 0,12]	0,05 [0,01; 0,17]	>0,05
ИФР1, нг/мл, <i>Me</i> [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0,65 [0,15; 2,90]	0,40 [0,12; 1,75]	>0,05
ФНО SF12, пг/мл, <i>Me</i> [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	90,0 [66,0; 136,0]	67,6 [48,0; 114,0]	0,015
ИЛ-6, пг/мл, <i>Me</i> [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	4,36 [0,05; 8,05]	4,5 [0,10; 29,28]	>0,05
Рецепторы к ИЛ-6, нг/мл, <i>Me</i> [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	387,5 [250,0; 487,5]	275,0 [200,0; 450,0]	0,014
Адипонектин, мкг/мл, <i>Me</i> [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	64,0 [46,3; 75,5]	48,1 [32,8; 61,4]	0,002
Лептин, нг/мл, <i>Me</i> [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	4,9 [2,6; 5,7]	5,4 [3,7; 6,9]	>0,05

лиз, значимые результаты которого (коэффициенты корреляции *r*) представлены в **табл. 5**.

Не выявлены ассоциации между МПК в различных областях измерения и уровнем СРБ, РФ, АЦЦП, 25(ОН)D, миостатина, ИФР1, ФНО SF12 и рецепторов к ИЛ-6, а также с рутинными биохимическими показателями (глюкозой, альбумином, общим холестерином, ЩФ, креатинином, общим кальцием, фосфором).

Для установления силы связи между МПК и иммунологическими и биохимическими маркерами выполнен линейный регрессионный анализ (**табл. 6**).

Для каждого из выявленных факторов также проведен линейный регрессионный анализ с включением в качестве кофакторов возраста, длительности постменопаузы и ИМТ, при этом статистическая значимость сохранилась для всех маркеров, представленных в **табл. 6**, следовательно, все они независимо связаны с МПК отдельных областей измерения.

Обсуждение

Наибольший интерес в настоящее время вызывает изучение связи МПК с цитокинами как менее изученными факторами, потенциально влияющими на костную ткань. В то же время проводятся исследования с известными гуморальными маркерами в более узких группах, сформированных в зависимости от возраста и пола, фертильного статуса женщин, а также от наличия того или иного хронического заболевания. Мы обследовали женщин в постменопаузе с РА.

Результаты проведенного исследования не выявили различий по величине уровня большинства рутинных биохимических показателей, в том числе фосфорно-кальциевого обмена и 25(ОН)D в зависимости от наличия ОП, что может быть связано с назначением большинству пациенток с РА препаратов кальция и витамина D₃. Мы обнаружили, что у лиц с ОП показатели сывороточного альбумина были меньше, чем у женщин без ОП (*p*=0,036). В работе

Таблица 5. Ассоциация биохимических и иммунологических маркеров с показателями МПК (*p*<0,05)**Table 5.** Association of biochemical and immunological markers with bone mineral density parameters (*p*<0.05)

Маркер	МПК L _I -L _{IV}	МПК _{ШБ}	МПК _{ПОБ}
АЛТ	0,22	0,24	0,30
Клиренс креатинина	0,26	0,30	0,32
ПТГ	-0,29	-0,38	-0,34
Фоллистатин	-	-0,26	-
ФНО SF12	-	-	-0,27
ИЛ-6	0,34	0,38	0,29
Адипонектин	-0,35	-	-
Лептин	0,34	0,33	0,41

Y. Nagayama с соавт. при обследовании 197 женщин в постменопаузе с РА установлено, что низкая сывороточная концентрация альбумина независимо и значимо ассоциировалась с риском ОП (отношение шансов 4,54, 95% доверительный интервал 1,64–12,50; *p*=0,003) [11].

Несмотря на отсутствие различий по частоте серопозитивности по АЦЦП между группами пациенток с ОП и без такового его уровень был больше у лиц с ОП (*p*=0,039). Отмечена также и более высокая концентрация СРБ (*p*=0,048) при наличии ОП. При проведении регрессионного анализа выявлена ассоциация между АЦЦП и МПК в ШБ и ПОБ. Аналогично в работе A. Ketabforoush с соавт. при обследовании 300 пациентов с длительностью РА не более 1 года оказалось, что у лиц с ОП или остеопенией значимо чаще выявлялся повышенный уровень СРБ и позитивность по АЦЦП по сравнению с пациентами с нормальной величиной МПК [12].

У пациенток с ОП выявлены более высокие концентрации рецепторов к ИЛ-6 и ФНО SF12 по сравнению с лицами без ОП (*p*=0,014 и 0,015 соответственно). Однако уровень ИЛ-6 не различался между группами в зависимости от наличия ОП. В то же время в корреляционном анализе, напротив, выявлена положительная ассоциация МПК к ИЛ-6, а связь с уровнем рецепторов к ИЛ-6 отсутствовала. В настоящее время результаты работ о влиянии ИЛ-6 на состояние костной ткани достаточно противоречивы. Например, в эксперименте Y. Moritani с соавт. показали, что в состоянии дефицита ИЛ-6 усиливалась активность как остеобластов, так и остеокластов и наблюдалось ухудшение минерализации костной ткани на мышинной модели [13]. Z. Huang с соавт. по результатам исследования MIDUS II (Midlife in the United States) отметили ассоциацию концентрации рецепторов к ИЛ-6 с величиной МПК в ШБ и отсутствие взаимосвязи с уровнем ИЛ-6 [14]. В исследовании J. Qiu с соавт. уровень ИЛ-6 у пациенток с РА, имевших ОП, был значимо больше, чем у больных без ОП [15].

Ни у одной из обследованных нами пациенток не зафиксирован повышенный уровень ПТГ, тем не менее его сывороточная концентрация была значимо выше у женщин с ОП, обратная корреляция с МПК установлена для всех областей измерения, а регрессионный анализ подтвердил независимую связь с МПК ШБ и ПОБ. Сходные данные по различиям в уровне ПТГ в зависимости от наличия ОП получены и в других исследованиях как в популяции, так и у лиц с РА [16, 17].

У женщин с РА имелась значимая прямая корреляционная связь между МПК во всех областях измерения

Таблица 6. Однофакторная линейная регрессия между иммунологическими и биохимическими маркерами и МПК у женщин с РА в постменопаузе ($p < 0,05$)

Table 6. Univariate linear regression between immunological and biochemical markers and bone mineral density in postmenopausal women with RA ($p < 0.05$)

Параметр	СРБ	АЦЦП	ИЛ-6	ПТТ	Ади-поне-ктин	Леп-тин
МПК _{L₁-L_{IV}} :						
β	-0,18	-	-	-0,22	-0,36	0,35
SEE*	0,08			0,10	0,12	0,12
МПК _{ШБ} :						
β	-0,23	-0,21	0,37	-0,35	-	0,32
SEE*	0,08	0,08	0,12	0,10		0,12
МПК _{ПОБ} :						
β	-0,22	-0,24	-	-0,30	-0,28	0,42
SEE*	0,08	0,08		0,10	0,12	0,11

*SEE (standard error of estimate) – стандартная ошибка оценки.

с уровнем лептина, а обратная ассоциация с адипонектином – только в области L₁-L_{IV}. Подобные результаты представлены в метаанализе S. Lee и соавт., проведенном по данным исследований среди женщин в постменопаузе [18]. В исследовании Л.Г. Угай с соавт. выявлена прямая связь между содержанием лептина и МПК в L₁-L_{IV} и ШБ и обратная связь между МПК в этих областях и уровнем адипонектина [19]. Кроме того, в указанной работе отмечены различия в уровнях адипокинов в группе пациентов с ОП: более высокий уровень адипонектина и более низкий уровень лептина по сравнению с лицами без ОП. В нашем исследовании также женщины с ОП имели значимо более высокое содержание сывороточного адипонектина, чем пациентки без ОП. В то же время мы не выявили различий по уровню лептина в зависимости от наличия ОП.

В исследовании П.А. Птичкиной с соавт. выявленные ассоциации адипонектина с МПК в ШБ и ПОБ не подтвердились при проведении регрессионного анализа, а связь лептина и МПК как в L₁-L_{IV}, так и в ПОБ осталась статистически значимой [20], что позволило предположить, что влияние жировой массы на костную ткань опосредовано через продукцию лептина. X. Gong с соавт. изучали связь содержания лептина с ОП в китайской когорте больных РА. У пациентов с остеопенией или ОП уровень лептина значимо отличался от показателей у лиц с нормальной МПК. Логистический регрессионный анализ показал, что повышенный уровень лептина был фактором риска наличия ОП ($p < 0,001$) [21]. Мы также подтвердили в регрессионном анализе значимую связь лептина с МПК во всех областях измерения, в том числе с поправкой на возраст, ИМТ и длительность постменопаузы.

Список сокращений

25(OH)D – витамин D₃
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
 ГК – глюкокортикоиды
 ИЛ-6 – интерлейкин-6
 ИМТ – индекс массы тела
 ИФР1 – инсулиноподобного фактора роста 1
 МПК – минеральная плотность кости
 ОП – остеопороз

Заключение

Проведенное исследование связи биохимических и иммунологических маркеров и костной ткани у женщин с РА продемонстрировало, что на МПК независимо от возраста, ИМТ и длительности постменопаузы оказывали влияние СРБ, АЦЦП, ИЛ-6, ПТТ, адипонектин и лептин. В связи с неоднозначностью полученных результатов требуется продолжение 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 поддержано правительством. Госзадание №1021051403074-2 «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)».

Funding source. The study was supported by the Government. State Assignment No. 1021051403074-2 "Development of an interdisciplinary personalized model of care for patients with autoinflammatory degenerative diseases (osteoarthritis, osteoporosis, sarcopenia, gout, pyrophosphate arthropathy) and multimorbidity (obesity, cardiovascular diseases)."

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 and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике 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. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ПОБ – проксимальный отдел бедра
 ПТТ – паратиреоидный гормон
 РА – ревматоидный артрит
 РФ – ревматоидный фактор
 СРБ – С-реактивный белок
 ФНО SF12 – фактор некроза опухоли SF12
 ШБ – шейка бедра
 ЩФ – щелочная фосфатаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, et al. Obesity and fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):292-7. DOI:10.1359/jbmr.091004
2. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM 3rd, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):71-7. DOI:10.1002/acr.21660
3. Ko DS, Kim YH, Goh TS, Lee JS. Altered physiology of mesenchymal stem cells in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *World J Clin Cases.* 2020;8(11):2102-10. DOI:10.12998/wjcc.v8.i11.2102
4. Aguirre L, Napoli N, Waters D, et al. Increasing adiposity is associated with higher adipokine levels and lower bone mineral density in obese older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3290-7. DOI:10.1210/jc.2013-3200
5. Lee S, Kim JH, Jeon YK, et al. Effect of adipokine and ghrelin levels on BMD and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1044039. DOI:10.3389/fendo.2023.1044039
6. Mangion D, Pace NP, Formosa MM. The relationship between adipokine levels and bone mass – A systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2023;6(3):e408. DOI:10.1002/edm2.408
7. Dankbar B, Fennen M, Brunert D, et al. Myostatin is a direct regulator of osteoclast differentiation and its inhibition reduces inflammatory joint destruction in mice. *Nat Med.* 2015;21(9):1085-90. DOI:10.1038/nm.3917
8. Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N, et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1624-31. DOI:10.1002/art.24551
9. Van der Goes MC, Jacobs JW, Jurgens MS, et al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteoporos Int.* 2013;24(4):1429-36. DOI:10.1007/s00198-012-2073-z
10. Hauser B, Harre U. The role of autoantibodies in bone metabolism and bone loss. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(5):522-32. DOI:10.1007/s00223-017-0370-4
11. Nagayama Y, Ebina K, Tsuboi H, et al. Low serum albumin concentration is associated with increased risk of osteoporosis in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *J Orthop Sci.* 2022;27(6):1283-90. DOI:10.1016/j.jos.2021.08.018
12. Ketabforoush AHME, Aleahmad M, Qorbani M, et al. Bone mineral density status in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Diabetes Metab Disord.* 2023;22(1):775-85. DOI:10.1007/s40200-023-01200-w
13. Moritani Y, Hasegawa T, Yamamoto T, et al. Histochemical assessment of accelerated bone remodeling and reduced mineralization in Il-6 deficient mice. *J Oral Biosci.* 2022;64(4):410-21. DOI:10.1016/j.job.2022.10.001
14. Huang Z, Xu Z, Wan R, et al. Associations between blood inflammatory markers and bone mineral density and strength in the femoral neck: findings from the MIDUS II study. *Sci Rep.* 2023;13(1):10662. DOI:10.1038/s41598-023-37377-6
15. Qiu J, Lu C, Zhang L, et al. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis is associated with serum immune regulatory cellular factors. *Clin Rheumatol.* 2022;41(9):2685-93. DOI:10.1007/s10067-022-06212-0
16. Kota S, Jammula S, Kota S, et al. Correlation of vitamin D, bone mineral density and parathyroid hormone levels in adults with low bone density. *Indian J Orthop.* 2013;47(4):402-7. DOI:10.4103/0019-5413.114932
17. Tan LM, Long TT, Guan XL, et al. Diagnostic value of vitamin D status and bone turnover markers in rheumatoid arthritis complicated by osteoporosis. *Ann Clin Lab Sci.* 2018;48(2):197-204. PMID: 29678847
18. Lee S, Kim JH, Jeon YK, et al. Effect of adipokine and ghrelin levels on BMD and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1044039. DOI:10.3389/fendo.2023.1044039
19. Угай Л.Г., Невзорова В.А., Кочеткова Е.А., и др. Состояние адипокиновой регуляции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различной минеральной плотностью костной ткани. *Пульмонология.* 2015;25(5):517-23 [Ugay LG, Nevzorova VA, Kochetkova EA, et al. Adipokine regulation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different bone mineral density. *Pulmonologiya.* 2015;25(5):517-23 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2015-25-5-517-523
20. Птичкина П.А., Скрипникова И.А., Новиков В.Е., и др. Композитный состав тела, костная масса и адипокины у женщин в постменопаузе с разным кардиоваскулярным риском (SCORE). *Остеопороз и остеопатии.* 2012;15(1):3-6 [Ptichkina PA, Skripnikova IA, Novikov VE, et al. Body composition, bone mass and adipokines in postmenopausal women with different cardiovascular risk (SCORE). *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2012;15(1):3-6 (in Russian)]. DOI:10.14341/osteo201213-6
21. Gong X, Tang Y, Yu SS, et al. Elevated serum leptin may be associated with disease activity and secondary osteoporosis in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2023;42(12):3333-40. DOI:10.1007/s10067-023-06725-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024

Эффективность и безопасность применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование

Л.И. Алексеева¹, Н.Г. Кашеварова^{✉1}, Е.А. Таскина¹, Е.А. Стребкова¹, Т.А. Короткова¹, Е.П. Шарапова¹, Н.М. Савушкина¹, А.М. Лиля¹, Н.А. Шостак², В.И. Мазуров³⁻⁵, И.И. Нестерович^{6,7}, В.А. Дедкова⁸, В.Б. Василюк⁸, Н.В. Егорова⁹, М.А. Леонтьева¹⁰, С.П. Якупова¹¹, И.Б. Виноградова¹², В.Н. Сорочкая¹³, Л.Ю. Широкова^{14,15}

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ООО «МСЧ №157», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ООО «Мейли», Санкт-Петербург, Россия;

⁸ООО «НИЦ “Эко-безопасность”», Санкт-Петербург, Россия;

⁹ООО «Энергия Здоровья», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰ООО «Клиника Звездная», Санкт-Петербург, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

¹²ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия;

¹³ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия;

¹⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

¹⁵ЧОУ ДПО «Институт профессиональной подготовки кадров», Ярославль, Россия

Аннотация

Обоснование. Немедикаментозные методы лечения, основанные на приеме коллагена в качестве биологически активной добавки, позиционируют как новый объект интереса для поддержки профилактического или терапевтического эффекта у пациентов с остеоартритом (ОА). **Цель.** В многоцентровом проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании оценить эффективность и безопасность применения комплекса Артнео, содержащего неденатурированный куриный коллаген II типа, у пациентов с ОА коленных суставов (КС).

Материалы и методы. В исследование включены 212 амбулаторных пациентов из 12 центров Российской Федерации с диагнозом ОА КС II и III стадии по Келлгрену–Лоуренсу: 171 (80,7%) женщина, 41 (19,3%) мужчина, средний возраст которых составил 60,2±9,0 года (40–75 лет). Исследуемую популяцию случайным образом с использованием интерактивной системы веб-ответа (IWRS) распределили в равном соотношении на 2 группы: группа «Артнео» (основная группа) – 106 пациентов, принимавших препарат по 1 капсуле 1 раз в день на протяжении 180 дней; группа «Плацебо» (группа сравнения) – 106 больных, у которых форма выпуска и режим приема были идентичны. На фоне терапии проводили оценку индекса WOMAC, KOOS, боли по Визуальной аналоговой шкале, качества жизни по опроснику EQ-5D, потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах. Всем пациентам выполнили клинический, общий и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование целевого КС.

Результаты. Комбинация Артнео, содержащая неденатурированный куриный коллаген II типа, позитивно влияет на все клинические проявления ОА: эффективно уменьшает боль, скованность, улучшает функциональное состояние суставов и качество жизни. Кроме того, она обладает хорошим профилем безопасности и превосходит плацебо по всем исследуемым параметрам.

Заключение. Результаты проведенного исследования подтверждают хорошую эффективность и безопасность комбинации Артнео у пациентов с ОА КС.

Ключевые слова: остеоартрит, неденатурированный коллаген II типа, Артнео, плацебо, эффективность, безопасность

Для цитирования: Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Стребкова Е.А., Короткова Т.А., Шарапова Е.П., Савушкина Н.М., Лиля А.М., Шостак Н.А., Мазуров В.И., Нестерович И.И., Дедкова В.А., Василюк В.Б., Егорова Н.В., Леонтьева М.А., Якупова С.П., Виноградова И.Б., Сорочкая В.Н., Широкова Л.Ю. Эффективность и безопасность применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Терапевтический архив. 2024;96(5):500–510. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202788

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Кашеварова Наталья Гавриловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: nat-kash@yandex.ru

✉Natalia G. Kashevarova. E-mail: nat-kash@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8732-2720

Алексеева Людмила Ивановна – д-р мед. наук, нач. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

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

Таскина Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Elena A. Taskina. ORCID: 0000-0001-8218-3223

Efficacy and safety of undenatured type II collagen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial

Liudmila I. Alekseeva¹, Natalia G. Kashevarova^{✉1}, Elena A. Taskina¹, Ekaterina A. Strebkova¹, Tatiana A. Korotkova¹, Evgeniia P. Sharapova¹, Natalya M. Savushkina¹, Aleksander M. Lila¹, Nadezhda A. Shostak², Vadim I. Mazurov³⁻⁵, Irina I. Nesterovich^{6,7}, Viktoriia A. Dedkova⁸, Vasiliy B. Vasilyuk⁸, Natalia V. Egorova⁹, Marina A. Leontyeva¹⁰, Svetlana P. Yakupova¹¹, Irina B. Vinogradova¹², Valentina N. Sorotskaya¹³, Larisa Yu. Shirokova^{14,15}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint Petersburg, Russia;

⁵Medical and Sanitary Unit No. 157 LLC, Saint Petersburg, Russia;

⁶Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁷Meili LLC, Saint Petersburg, Russia;

⁸Research Center "Eco-safety" LLC, Saint Petersburg, Russia;

⁹Health Energy LLC, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰Zvezdnaya Clinic LLC, Saint Petersburg, Russia;

¹¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

¹²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

¹³Tula State University, Tula, Russia;

¹⁴Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

¹⁵Institute of Professional Training, Yaroslavl, Russia

Abstract

Background. Non-pharmacological treatments based on collagen as a dietary supplement are emerging as a new area of interest to support preventive or therapeutic effects in patients with osteoarthritis (OA).

Aim. In a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study, to evaluate the effectiveness and safety of the use of the Artno complex containing undenatured chicken collagen type II in patients with OA of the knee joints.

Materials and methods. The study enrolled 212 outpatients from 12 centers in the Russian Federation with knee OA, stages II and III according to the Kellgren–Lawrence classification. The participants included 171 women (80.7%) and 41 men (19.3%), with an average age of 60.2±9.0 years (range: 40 to 75 years). The study population was randomly allocated in equal proportions into two groups using an interactive web response system (IWRS). Group 1 (Artno) consisted of 106 patients who took one capsule of the drug once daily for 180 days. Group 2 (Placebo) also had 106 patients, with the dosage form and regimen identical to Group 1. During the treatment period, the following outcomes were assessed: WOMAC index, KOOS, pain according to VAS, quality of life using the EQ-5D questionnaire, and the need for NSAIDs. All patients underwent a clinical blood test, general urine analysis, biochemical blood test, and ultrasound examination of the affected knee joint.

Results. In a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study, it was demonstrated that the Artno combination, containing undenatured chicken collagen type II, has a positive effect on all clinical manifestations of OA: it effectively reduces pain, stiffness, and improves the functional state of joints and quality of life. It has a good safety profile and is superior to placebo in all parameters studied.

Conclusion. The results of the study confirm the good effectiveness and safety of the Artno combination in patients with OA of the knee joints.

Keywords: osteoarthritis, undenatured type II collagen, Artno, placebo, effectiveness, safety

For citation: Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, Strebkova EA, Korotkova TA, Sharapova EP, Savushkina NM, Lila AM, Shostak NA, Mazurov VI, Nesterovich II, Dedkova VA, Vasilyuk VB, Egorova NV, Leontyeva MA, Yakupova SP, Vinogradova IB, Sorotskaya VN, Shirokova LYu. Efficacy and safety of undenatured type II collagen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(5):500–510. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202788

Остеоартрит (ОА) – распространенное прогрессирующее многофакторное заболевание суставов, которое характеризуется хронической болью и функциональной нетрудоспособностью [1]. Исследование суммарного «бремени болезни» дает исчерпывающую картину смертности и инва-

ливности в разных странах по времени, возрасту и полу. Так, ОА занимает почти 4/5 бремени во всем мире с тенденцией к увеличению с возрастом и наличием ожирения [2]. При такой высокой распространенности объем рынка терапевтических средств для лечения ОА быстро растет и, соглас-

Информация об авторах / Information about the authors

Стребкова Екатерина Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Ekaterina A. Strebkova. ORCID: 0000-0001-8130-5081

Короткова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, зав. 1-м ревматологическим отд-нием с терапевтическими койками ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Tatiana A. Korotkova. ORCID: 0000-0003-0394-9249

Шарапова Евгения Павловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Evgeniia P. Sharapova. ORCID: 0000-0003-4242-8278

Савушкина Наталья Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Natalya M. Savushkina. ORCID: 0000-0001-8562-6077

Лила Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

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

но прогнозам, к 2025 г. достигнет 11,0 млрд дол. США [3]. Вместе с тем не существует препаратов, которые смогли бы прервать прогрессию ОА. Соответственно, огромное внимание уделяется возможности диагностики ОА на ранней стадии развития процесса, когда реабилитационные и фармакологические вмешательства могут быть более эффективными и с большей вероятностью замедлят или приостановят прогрессию заболевания [4].

Современные варианты лечения ОА основаны на комплексном применении нефармакологических и фармакологических методов. Среди медикаментозных средств для купирования боли при ОА наиболее часто используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [5], однако они нередко вызывают нежелательные явления (НЯ), имеют противопоказания, а у пациентов с сопутствующими заболеваниями длительный их прием нежелателен по соображениям безопасности [6, 7].

В последних европейских и российских клинических рекомендациях симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA) названы базисными средствами для лечения ОА, которые рекомендовано назначать сразу после установления диагноза. Приведенная группа препаратов имеет широкую доказательную базу в плане симптоматического и структурного эффектов, характеризуется высоким профилем безопасности. Тем не менее, учитывая то, что некоторые пациенты выражают неудовлетворенность результатами такого лечения, научное сообщество активно исследует новые альтернативные терапевтические подходы. Целью исследований является разработка

методов, способных восстановить или по меньшей мере замедлить процесс дегенерации суставного хряща, при этом сохраняя высокий уровень безопасности для пациента [8]. В данном контексте нефармакологические методы, такие как использование коллагена в качестве пищевой добавки (ПД), привлекают внимание как потенциально новые направления для поддержания профилактических и терапевтических эффектов у больных ОА [9].

Коллагены являются одним из наиболее распространенных белков у млекопитающих, которые содержатся во внеклеточном матриксе соединительных тканей, включая кожу, кости, сухожилия, связки, хрящи, межпозвоночные диски и кровеносные сосуды [10]. Они не только участвуют в поддержании архитектуры и прочности тканей, но и выполняют регуляторные функции во время роста и восстановления тканей [11]. Благодаря своей природе коллагены биологически активны, биосовместимы и биоразлагаемы [12]. Следовательно, их ценят как наиболее востребованные биоматериалы, которые используют во многих областях, в частности в медицинской, косметической, нутрицевтической, пищевой и фармацевтической промышленности, в виде растворов для инъекций, субстратов, пористых губок, нановолокнистых матриц, микро- и наносфер [13–15].

В настоящее время, основываясь на историческом порядке их открытия, идентифицированы и описаны 28 типов коллагенов – от I до XXVIII, которые отличаются друг от друга молекулярным составом, а также надмолекулярной организацией во внеклеточном матриксе [16–19].

Информация об авторах / Information about the authors

Шостак Надежда Александровна – д-р мед. наук, проф., почет. проф., проф. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Мазуров Вадим Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., гл. науч. конс., дир. Научно-исследовательского института ревматологии, зав. каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», рук. Центра аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ КРБ №25, ООО «МСЧ №157»

Нестерович Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой, рук. отд. кардио-ревматологии НИИ ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», ООО «Мейли»

Дедкова Виктория Алексеевна – врач-терапевт ООО «НИЦ “Эко-безопасность”»

Васильюк Василий Богданович – д-р мед. наук, проф., рук. госпиталя ООО «НИЦ “Эко-безопасность”»

Егорова Наталья Владимировна – глав. врач ООО «Энергия Здоровья»

Леонтьева Марина Александровна – врач-кардиолог отд. клинических исследований ООО «Клиника Звездная»

Якупова Светлана Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

Виноградова Ирина Борисовна – канд. мед. наук, зав. ревматологическим центром ГУЗ УОКБ

Сороцкая Валентина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО ТулГУ

Широкова Лариса Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ», ЧОУ ДПО ИППК

Nadezhda A. Shostak. ORCID: 0000-0003-4669-1006

Vadim I. Mazurov. ORCID: 0000-0002-0797-2051

Irina I. Nesterovich. ORCID: 0000-0002-3199-9537

Viktoriia A. Dedkova

Vasiliy B. Vasilyuk. ORCID: 0000-0003-2503-4402

Natalia V. Egorova

Marina A. Leontyeva

Svetlana P. Yakupova. ORCID: 0000-0002-8590-4839

Irina B. Vinogradova. ORCID: 0000-0001-5052-912X

Valentina N. Sorotskaya. ORCID: 0000-0003-3684-7310

Larisa Yu. Shirokova

Наиболее распространенными и тщательно изученными являются коллаген I типа (присутствует почти во всех тканях и органах), II типа (содержится в хрящах, стекловидном теле и студенистом ядре), III типа (имеется в коже, кровеносных сосудах, легких, печени и селезенке), которые используют в тканевой инженерии и реконструктивной медицине, а также в фармацевтической промышленности в качестве соединений, усиливающих действие лекарств [20].

Коллаген I типа составляет более 70% всего семейства коллагенов и достигает более 90% коллагена в организме человека. В основном он содержится в соединительных тканях, таких как суставы, кости, склеры, связки, сухожилия, межпозвоночные диски, роговица, кожа и большинство полых органов, включая желудочно-кишечную и мочеполовую системы [14, 21].

Коллаген II типа является структурной составляющей хряща, пульпозного ядра межпозвоночного диска, сетчатки, склеры и хрусталика глаза.

Коллаген III типа содержится в коже, легких, стенках кишечника и кровеносных сосудах.

подавляющее большинство коллагенов, которые представлены на рынке, получают из сырья животного происхождения, богатых коллагеном, таких как хрящи, кожа и кости. Традиционными видами животных, выбираемыми для производства, являются свиньи, крупный рогатый скот, птицы (хрящ куриной грудины), рыба [22, 23].

В зависимости от производственного процесса могут быть получены различные продукты на основе коллагена с совершенно разной структурой, составом и свойствами, такие как денатурированный (нативный) коллаген, сохраняющий структуру тройной спирали, желатин (денатурированный коллаген) и гидролизованный коллаген (пептиды/аминокислоты), которые, в свою очередь, могут иметь разную степень гидролиза [24].

Молекулярная структура коллагена, принимаемого перорально, определяет механизм его действия на здоровье суставов. Нативный коллаген устойчив к действию протеиназ и, соответственно, не разрушается в желудочно-кишечном тракте, будучи способным поддерживать структуру тройной спирали, а также он с помощью механизма оральной иммунной толерантности подавляет воспаление и тканевой катаболизм на суставном уровне, что приводит к улучшению состояния суставов [25].

Опубликованы клинические исследования, касающиеся использования денатурированного (нативного) куриного коллагена II типа (НК-II) в качестве ПД при ОА. Продемонстрированы положительные результаты с точки зрения облегчения боли и улучшения функции суставов по сравнению с плацебо и другими препаратами контроля.

В недавно опубликованном систематическом обзоре R. Kumar и соавт. (2023 г.) проведена оценка 8 рандомизированных контролируемых исследований при участии 243 лиц с ОА коленных суставов – КС (91 мужчина и 152 женщины). Средний возраст пациентов составил от 53,5±0,99 до 68,7±5,3 года, а средний период наблюдения – 3–6 мес. В рамках исследований проводили сравнение эффективности НК-II с плацебо, хондроитина сульфатом (ХС), глюкозамина гидрохлоридом (ГГ) и ацетаминофеном. Результаты показали статистически значимое улучшение показателей интенсивности боли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и функции суставов согласно индексу WOMAC при приеме НК-II по сравнению с плацебо (MD -1,65 [95% доверительный интервал – ДИ -2,77--0,54; p=0,004]) и по сравнению с другими активными контролями (MD -8,91 [95% ДИ -13,74--4,08; p=0,0003]). В данном

обзоре в большинстве исследований назначали НК-II по 40 мг/сут, что явилось стандартным принятым режимом, при котором определяли эффективность в виде уменьшения боли, улучшения функции КС и снижения показателя WOMAC [26].

На основании имеющихся публикаций о влиянии коллагенов на уменьшение симптомов ОА рабочая группа EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) в 2021 г. отметила, что определенные нутрицевтики обладают умеренной эффективностью при ОА, но требуются более качественные и обширные доказательства для их использования при данном заболевании [27].

Для получения собственного опыта при внедрении нового препарата в российскую терапевтическую практику мы провели клиническое исследование высокого методологического качества – многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, цель которого – оценка эффективности и безопасности применения биологически активной добавки (БАД) к пище Артнео – капсул для приема внутрь комбинации НК-II (40 мг) + метилсульфонилметан (300 мг) + экстракт *Boswellia serrata* (босвеллиевые кислоты, 32,5 мг) + витамин С (80 мг) + витамин D₃ (10 мкг) производства ООО «НПО Петровакс Фарм» (Россия) в сравнении с плацебо – капсулами желатиновыми (96 мг/95 мг) комбинации магниевая соль стеариновой кислоты (магния стеарат, E470 – 4,850 мг/3 мг) + микрокристаллическая целлюлоза E460(i) [до 585 мг] у пациентов с первичным ОА КС II и III стадии.

Материалы и методы

В исследование включены 212 амбулаторных пациентов с ОА КС: 171 (80,7%) женщина, 41 (19,3%) мужчина, средний возраст которых составил 60,2±9,0 года (40–75 лет).

Набор пациентов проводили в 12 центрах Российской Федерации.

Критерии включения: возраст 40–75 лет; женщины в постменопаузе и мужчины, согласные на протяжении исследования и в течение 30 дней после его завершения использовать методы контрацепции, с первичным тиббиофemorальным ОА КС, соответствующие критериям American College of Rheumatology (ACR); II или III рентгенологическая стадия по классификации Kellgren–Lawrence; больные, способные к самостоятельному передвижению; с выраженностью боли в оцениваемом КС на момент визита скрининга от 40 мм и более по 100-миллиметровой ВАШ при ходьбе; с индексом массы тела (ИМТ) 18–30 кг/м²; способные понять правила исследования и готовые им следовать; готовые к ограничению диеты, предусмотренной протоколом данного исследования; добровольно подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: содержали общепринятые положения, такие как наличие травм в анамнезе или операций на целевом КС – ЦКС (кроме артроскопии более 60 дней назад), аортокоронарного шунтирования, онкологических заболеваний в последние 2 года (кроме излеченной карциномы *in situ*), ревматических заболеваний, патологий пищеварения (мальабсорбции, целиакии, синдрома короткой кишки, лимфангиэктазии), активных язв желудочно-кишечного тракта, геморрагических расстройств, обострений ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких или астмы, тяжелой почечной или печеночной недостаточности, психоневрологических расстройств, зависимости, недавние инъекции в КС, постоянное использование глюкокортикоидов, прием определенных натуральных продуктов, ХС/ГГ, ω-3-полиненасыщенных жирных кислот,

рыбьего жира, акульего хряща и НК-II за установленный период до рандомизации, а также наличие индивидуальной непереносимости компонентов Артнео, плацебо, ибупрофена, куриного белка и моллюсков.

На каждого больного заполняли унифицированную индивидуальную карту, включавшую антропометрические данные (рост, вес, ИМТ), жалобы, анамнез заболевания, физикальное обследование по всем системам органов, данные клинического обследования, в том числе оценку боли в ЦКС по ВАШ, показатели опросников Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (индекса, оценивающего состояние больных ОА) – WOMAC, Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score – KOOS (шкалы оценки функции КС и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни), оценку общего состояния здоровья по опроснику EQ-5D, потребность в препарате «спасения» – ибупрофене, а также сопутствующие заболевания и их терапии. Всем пациентам проведены: клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови на общий белок, глюкозу, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, креатинин, билирубин; ультразвуковое исследование ЦКС с определением синовита, при котором оценивали такие параметры, как выраженность количества жидкости в суставе, толщина синовиальной оболочки и повышение васкуляризации синовиальной оболочки с использованием полуколичественной оценки по 4-балльной (0–3 балла) шкале.

Рентгенографию КС выполняли пациентам, которым не проводили данное обследование более 6 мес до скрининга.

Длительность терапии составила 180 дней. Исследуемую популяцию случайным образом с использованием интерактивной системы веб-ответа (Interactive Web Response System – IWRS) распределили в равном соотношении по 2 группам: группа «Артнео» – 106 пациентов, принимавших препарат по 1 капсуле 1 раз в день в течение 6 мес; группа «Плацебо» – 106 больных, у которых форма выпуска и режим приема были идентичны. Обеим группам рекомендовано включение одинакового комплекса лечебной гимнастики для КС.

План исследования включал 7 визитов: визит 1 (В1) – скрининг (дни -7–0), В2 – рандомизация, начало лечения (день 1), при этом В1 и В2 могли совпадать по дате, В3 (день 30±2), В4 (день 60±2), В5 (день 90±3), В6 (день 120±3), В7 (день 180±4). В3 и В5 провели по телефонному звонку.

Для оценки эффективности терапии использовали следующие критерии: изменение общего балла по индексу WOMAC-T на В7 по сравнению с началом терапии (В2); изменение среднего балла по индексу WOMAC (боли, скованности и функциональной недостаточности – ФН) на В3–В7 по сравнению с В2; изменение общего балла по индексу WOMAC-T на В3–В6 по сравнению с В2; изменение шкалы оценки функции КС и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни KOOS на В3–В7 по сравнению с В2; интенсивность боли в КС при ходьбе по ВАШ на В3–В7 по сравнению с базовым уровнем; изменения общего состояния здоровья по ВАШ и качества жизни (КЖ) по EQ-5D на тех же визитах; потребность в приеме НПВП (препарата «спасения» – ибупрофена); выраженность синовита по результатам ультразвукового исследования ЦКС относительно В2 на В7; регистрация неблагоприятных явлений.

Статистическую обработку данных, полученных в ходе исследования, проводили с использованием специализированного программного обеспечения – SAS (версия 9.4). Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Используются методы описательной

Таблица 1. Характеристика больных ОА, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of osteoarthritis patients included in the study

Параметр	Группа «Плацебо» (n=105)*, абс. (%)	Группа «Артнео» (n=104)*, абс. (%)	p**
Пол			0,8
Женский	86 (82)	83 (80)	
Мужской	19 (18)	21 (20)	
Возраст, лет	60±9	60±9	>0,9
Рост, см	167±8	168±8	0,7
Вес, кг	74±10	76±10	0,074
ИМТ	26,36±3,04	27,09±2,48	0,057

*среднее ± стандартное отклонение, **критерий хи-квадрат Пирсона; t-критерий Стьюдента.

статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного размаха (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск и 95% ДИ. Для выявления взаимной зависимости между переменными использовали корреляционный анализ, а взаимосвязь между признаками оценивали методом ранговой корреляции по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat – ИТТ-популяция), и в популяции больных, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol – РР-популяция). В ИТТ-популяцию вошли 209 (98,6%) пациентов, в РР – 192 (90,6%). Завершили исследование в полном объеме по протоколу 208 пациентов: 103 – в группе «Артнео», 105 – в группе «Плацебо». Результаты для ИТТ- и РР-популяций не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популяции. Зарегистрировано на ClinicalTrials.gov ID NCT05975879.

В исследование включены 212 пациентов из 12 исследовательских центров Российской Федерации в возрасте 40–75 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

При оценке сопутствующей патологии наиболее часто регистрировали в группе «Артнео» гипертоническую болезнь (59,4%), дислипидемию (11,3%), сахарный диабет 2-го типа (8,5%), а в группе «Плацебо» – гипертоническую болезнь (49,1%), дислипидемию (9,4%), заболевания щитовидной железы (8,5%).

Результаты

Продemonстрировано достижение первичной конечной точки (ПКТ) и значительной положительной динамики по другим основным параметрам, оценивающим эффективность терапии. Так, рассчитанная при помощи ковариационного анализа (ANCOVA) оценка изменения общего балла по шкале WOMAC-T на В7 по сравнению с исходным значением на В2 в группе «Артнео» по сравнению с группой «Плацебо» составила -116 (95% ДИ -214–17); $p=0,021$, что демонстрирует более выраженное статистически значимое уменьшение общего балла по шкале WOMAC-T в основной группе (**табл. 2**).

Таблица 2. ПКТ: изменение общего балла по шкале WOMAC (WOMAC-T) на B7 (день 180±4) от начала приема исследуемой БАД/плацебо по сравнению с базальным значением (на B2, день 1), ANCOVA

Table 2. Bone density: change in WOMAC total score (WOMAC-T) on B7 (day 180±4) from the start of study supplement/placebo compared to baseline (on B2, day 1), ANCOVA

Эффект	Оценка	Стандартная ошибка	<i>p</i>	Нижняя граница, 95% ДИ	Верхняя граница, 95% ДИ	Степень свободы
Свободный член	192,9609	87,6087	0,028737	20,2363	365,6855	206,0
Группа «Артнео»	-115,9873	50,1020	0,021596	-214,7657	-17,2090	206,0
Группа «Плацебо»	0,0000	0,0000				
Исходный уровень	-0,5050	0,0741	0,000000	-0,6511	-0,3589	206,0

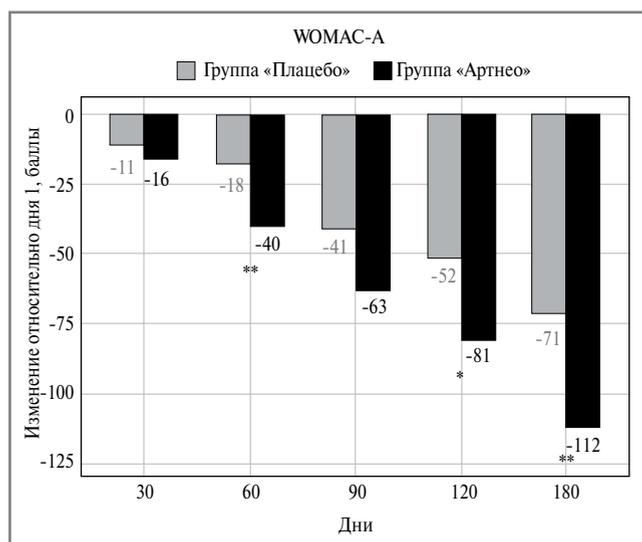


Рис. 1. Динамика снижения балла по шкале боли WOMAC (WOMAC-A) и его изменение от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением.

На графике представлены медианы. Здесь и далее на рис. 2–5: * $p < 0,05$ при сравнении между группами (*U*-критерий Манна–Уитни); ** $p < 0,01$ при сравнении между группами (*U*-критерий Манна–Уитни).

Fig. 1. Change over time of a decrease in the WOMAC pain score (WOMAC-A) and its change from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plot show medians: * $p < 0.05$ when compared between groups (*U* – criterion Mann–Witney); ** $p < 0.01$ when compared between groups (Mann–Whitney *U*-test).

При анализе изменений интенсивности боли (WOMAC-A) продемонстрировано статистически значимо более выраженное снижение среднего балла в основной группе в дни 60, 120, 180 (B4, B6, B7; $p < 0,05$) по сравнению с исходным значением на B2 (рис. 1).

При оценке скованности по шкале WOMAC (WOMAC-B) показано статистически значимо более выраженное уменьшение медианного значения балла в группе «Артнео» по сравнению с группой «Плацебо» на B4 по сравнению с исходным значением на B2 (рис. 2).

Динамика медианного значения балла по шкале ФН WOMAC (WOMAC-C) показала статистически значимо более выраженное уменьшение нарушений в повседневной деятельности в группе «Артнео» по сравнению с группой «Плацебо» в день 60 и через 6 мес лечения (рис. 3).

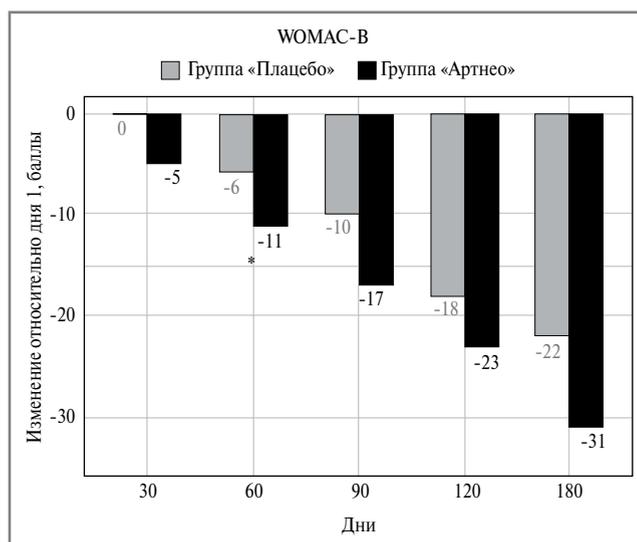


Рис. 2. Динамика снижения балла по шкале скованности WOMAC (WOMAC-B) и его изменение от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением.

На графике представлены медианы.

Fig. 2. Change over time of a decrease in the WOMAC stiffness score (WOMAC-B) and its change from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plot show medians.

Анализ изменения суммарного значения WOMAC (WOMAC-T) показал более выраженное статистически значимое снижение показателя в день 60 и через 6 мес (по сравнению с исходным значением на B2) в основной группе по сравнению с группой сравнения (рис. 4).

При сравнении основных клинических параметров в дни 30, 60, 90, 120 и 180 значимые отличия между группами с преобладанием в группе «Артнео» отмечены на B4, B6 и B7 (дни 60, 120 и 180 от начала лечения) при оценке боли, на B4 (день 60) – при оценке скованности, на B4 и B7 (дни 60 и 180) – ФН, на B7 – суммарного показателя. При анализе данных показателей внутри каждой группы наблюдали статистически значимые изменения на всех визитах (кроме B3 в группе «Плацебо» для показателя по шкале WOMAC-B) с преобладанием в основной группе ($p < 0,01$), что свидетельствует о выраженном симптоматическом эффекте БАД по сравнению с группой «Плацебо». Анальгетический эффект сохранялся в течение всего периода наблюдения.

При анализе изменения среднего значения индекса KOOS выявлено значимо более выраженное улучшение в

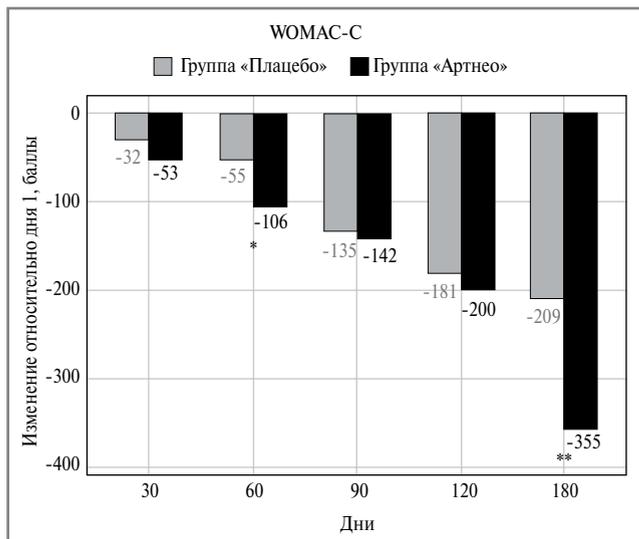


Рис. 3. Динамика снижения балла по шкале ФН WOMAC (WOMAC-C) и его изменение от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением. На графике представлены медианы.

Fig. 3. Change over time of a decrease in the WOMAC functional deficit score (WOMAC-C) and its change from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plot show medians.

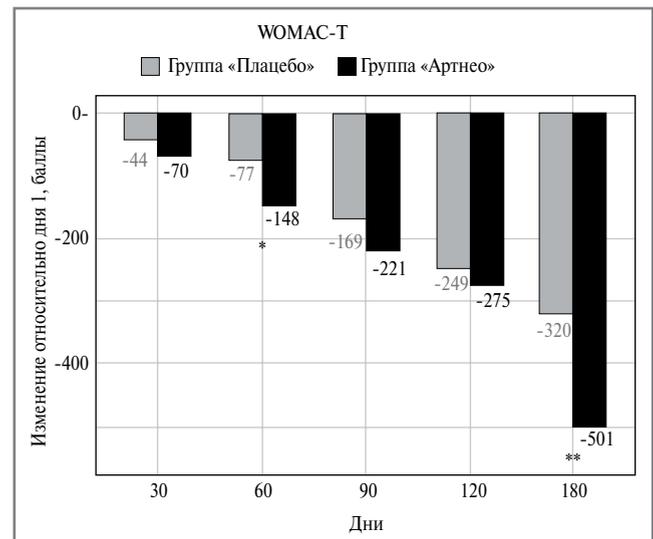


Рис. 4. Динамика снижения общего балла по шкале WOMAC (WOMAC-T) и его изменение от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением. На графике представлены медианы.

Fig. 4. Change over time of a decrease in the total WOMAC score (WOMAC-T) and its change from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plot show medians.

группе «Артнео» по сравнению с группой «Плацебо» в дни 60, 90, 120 и 180 (B4–B7) по сравнению с исходным значением на B2 (рис. 5).

При оценке улучшения общего состояния здоровья по опроснику EQ-5D различия между группами были статистически значимы к концу периода терапии в день 180 ($p=0,0429$); табл. 3.

В основной группе по сравнению с группой сравнения к дню 60 терапии отмечено статистически значимое снижение выраженности боли при ходьбе по ВАШ относительно исходного уровня – 3,0 см ($p=0,0355$), что является клинически (>1,37 см) значимым преимуществом над группой «Плацебо» [28].

Оценка потребности в приеме НПВП не показала статистически значимых различий между группами. Оценку выраженности синовита по результатам ультразвукового исследования ЦКС проводили на B7 по сравнению с исходным уровнем (на B2). Результаты показали отсутствие статистически значимых различий между группами.

Дополнительно проведен анализ доли пациентов, достигших критериев эффективности по шкале WOMAC на B5 и B7. В данном анализе оценивали следующие параметры:

- долю пациентов, у которых отмечено улучшение (уменьшение количества баллов) по шкале боли WOMAC в ЦКС по крайней мере на 20, 50, 70% по сравнению с исходным уровнем, – WOMAC_20P, WOMAC_50P, WOMAC_70P соответственно;
- долю пациентов, у которых отмечено улучшение (уменьшение количества баллов) по шкале скованности WOMAC в ЦКС по крайней мере на 20, 50, 70% по сравнению с исходным уровнем, – WOMAC_20T, WOMAC_50T, WOMAC_70T соответственно;
- долю пациентов, у которых отмечено улучшение (уменьшение количества баллов) по шкале боли и по

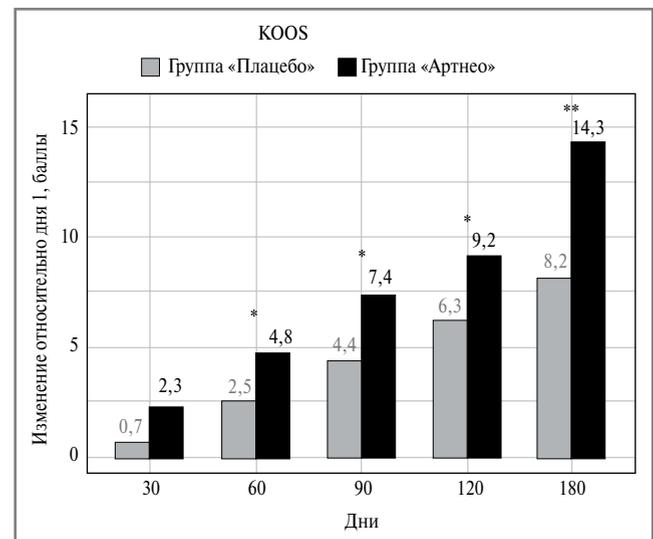


Рис. 5. Динамика изменения балла по шкале KOOS и его изменение от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением. На графике представлены медианы.

Fig. 5. Change over time of a change in the KOOS score and its change from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plot show medians.

шкале скованности или шкале функциональных нарушений WOMAC в ЦКС по крайней мере на 20, 50, 70% по сравнению с исходным уровнем, – WOMAC_20PFS, WOMAC_50PFS, WOMAC_70PFS соответственно.

Статистический анализ различий между группами в отношении перечисленных показателей продемонстрировал,

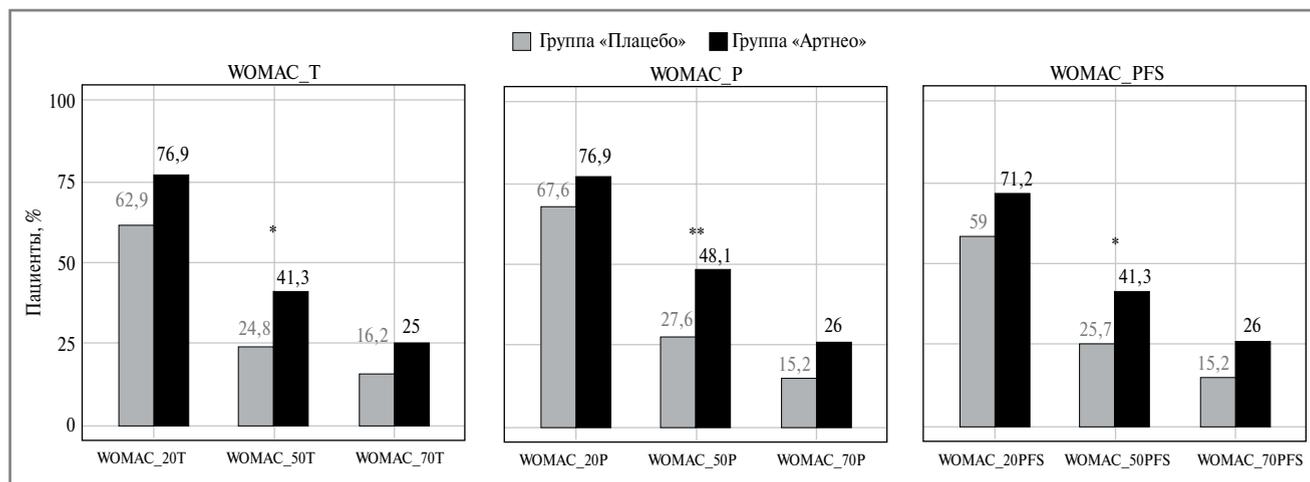


Рис. 6. Пациенты, достигшие критериев эффективности по шкале WOMAC на В7, %; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ при сравнении между группами (двусторонний точный критерий Фишера)

Fig. 6. Patients who met the efficacy criteria according to the WOMAC scale on B7, %; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ when compared between groups (two-sided Fisher's exact test)

Таблица 3. Изменение оценки общего состояния здоровья по опроснику EQ-5D относительно базального уровня

Table 3. Change in rating of overall health according to the EQ-5D questionnaire compared to the baseline

Визит	Группа «Артнео» (n=104), Me (Q1; Q3)	Группа «Плацебо» (n=105), Me (Q1; Q3)	p (U-критерий Манна-Уитни)
3 (день 30±2)	0 (0; 0,071)	0 (0; 0,071)	0,3430
4 (день 60±2)	0 (0; 0,11525)	0 (0; 0,071)	0,2345
5 (день 90±3)	0,07 (0; 0,12725)	0,036 (0; 0,138)	0,3183
6 (день 120±3)	0,0535 (0; 0,14)	0,069 (0; 0,14)	0,7128
7 (день 180±4)	0,104 (0; 0,22775)	0,071 (0; 0,175)	0,0429

что на В5 различия между группами были статистически незначимыми ($p > 0,05$, двусторонний точный критерий Фишера). Однако при оценке данных показателей на В7 наблюдали статистически значимые отличия с преобладанием в группе «Артнео» по сравнению с группой «Плацебо» (рис. 6).

В данном исследовании проведена оценка комплекса Артнео в отношении улучшения состояния пациентов с первичным ОА КС. Анализ ПКТ подтвердил превосходство терапии исследуемой БАД над плацебо при оценке по шкале WOMAC-T на В7 по сравнению с исходным значением. Анализ вторичных КТ включал в себя оценку изменения интенсивности боли, скованности и функциональных нарушений по сравнению с исходным уровнем, оценку функционального состояния целевого сустава по шкале KOOS, оценку боли при ходьбе, оценку КЖ. Результаты продемонстрировали статистически значимо более выраженное снижение интенсивности боли (шкала WOMAC-A) на В7 в группе «Артнео» по сравнению с группой «Плацебо»,

уменьшение скованности (шкала WOMAC-B) на В4, значимо меньшее нарушение в повседневной деятельности (шкала WOMAC-C) на В4 и В7, более выраженное снижение общего балла по шкале WOMAC-T на В4 и В7, значимо большую долю пациентов, достигших 50% улучшения общего балла по шкале WOMAC, шкале боли и шкале скованности или шкале функциональных нарушений к В7, а также достигших 20% улучшения общего балла по шкале WOMAC к В7. Кроме того, показаны статистически значимое более выраженное увеличение показателя оценки функционального состояния целевого сустава по шкале KOOS в основной группе по сравнению с группой «Плацебо» на В4, В6 и В7, более значимое снижение уровня боли при ходьбе по ВАШ на В4. Оценка КЖ при приеме препарата Артнео с использованием опросника EQ-5D показала статистически значимо более выраженное улучшение на В7 по сравнению с исходным уровнем. Случаев выбывания пациентов из исследования по причине необходимости назначения НПВП и иных обезболивающих лекарственных препаратов (за исключением препарата «спасения» – ибупрофена – в дозах до 1200 мг/сут) не выявлено.

За весь период в исследовании НЯ зарегистрированы у 41 (19,3%) пациента: у 22 (20,8%) в группе «Артнео», у 19 (17,9%) в группе «Плацебо». Из всех зарегистрированных НЯ ни одно не классифицировано как серьезное. Все НЯ охарактеризованы как легкой степени тяжести. Одно НЯ в группе «Артнео» привело к выбыванию из исследования. Для статистики по НЯ рассчитаны уровни значимости межгрупповых различий. Анализ с помощью двустороннего точного теста Фишера не выявил значимой разницы между группами по числу пациентов с НЯ ($p = 0,7$); табл. 4.

Наиболее частыми НЯ в основной группе стали ринит – у 4 (3,8%) пациентов, головная боль – 4 (3,8%), отечность в области сустава – 2 (1,9%), а в группе «Плацебо» – артралгия – 5 (4,7%), артрит – 2 (1,9%), головная боль – 2 (1,9%), тошнота – 2 (1,9%), повышение артериального давления – 2 (1,9%). Одно НЯ в группе «Артнео» привело к выбыванию пациента из исследования в связи с развитием аллергической реакции: крапивницы, отека слизистых глаз и полости рта.

В исследовании на В1 и В7 проводили оценку лабораторных показателей. При исследовании клинического

анализа крови ни по одному из показателей не зарегистрировано клинически значимых отклонений от нормы в обеих группах. Такие же данные получены и при оценке показателей биохимического анализа крови и общего анализа мочи. Соответственно, результаты оценки НЯ, данных лабораторных анализов, жизненно важных параметров и физикального осмотра показали, что исследуемая БАД при использованных в данном исследовании дозировке (1 капсула в день) и длительности приема (6 мес) имеет благоприятный профиль безопасности, который не отличается от плацебо.

Обсуждение

Основные результаты нашего исследования показали, что боль, скованность суставов, ФН и КЖ улучшились при приеме комбинации Артнео у пациентов с ОА КС и были значимо лучше при сравнении с плацебо. Значимость полученных в данном исследовании результатов для улучшения КЖ пациентов с ОА отражена в Резолюции Экспертного совета, состоявшегося в августе 2023 г. в Москве. Участниками заседания Совета экспертов в итоговой Резолюции рекомендовано применение Артнео в составе комплексной терапии у пациентов с ОА КС II и III стадии общим курсом до 6 мес [29].

Подобные результаты получены и в других похожих клинических исследованиях, касающихся использования НК-II в качестве ПД для здоровья суставов. Так, в работе J. Lugo и соавт. (2016 г.) 191 пациент с ОА КС рандомизирован в 3 группы, получавшие суточную дозу НК-II (40 мг), ХС+ГГ (1500 мг + 1200 мг) или плацебо в течение 180 дней. ПКТ стало изменение общего индекса WOMAC и его составляющих от исходного уровня до 180-го дня в группе НК-II по сравнению с плацебо и ХС+ГГ. Вторичные КТ включали функциональный индекс Лекена, оценку боли по ВАШ. На 180-й день исследования в группе НК-II продемонстрировано значимое снижение общего показателя WOMAC по сравнению с плацебо ($p=0,002$) и ХС+ГГ ($p=0,04$). Прием БАД также привел к значительным изменениям по всем 3 субшкалам WOMAC: боли ($p=0,0003$ по сравнению с плацебо; $p=0,016$ по сравнению с ХС+ГГ), скованности ($p=0,004$ по сравнению с плацебо; $p=0,044$ по сравнению с ХС+ГГ), физической функции ($p=0,007$ по сравнению с плацебо). Показатели безопасности не различались между группами. Как и в нашей работе, не зарегистрировано клинических или статистически значимых изменений ни в одном из результатов гематологии, биохимии крови, анализов мочи или жизненно важных показателей [30].

Целью исследования С. Schön и соавт. (2022 г.) являлась оценка влияния НК-II на функциональное состояние КС у здоровых испытуемых, которые испытывали дискомфорт в суставах, связанный с физической активностью. Так, 96 пациентов в возрасте 20–55 лет рандомизированы для получения либо плацебо ($n=48$), либо НК-II 40 мг ($n=48$) ежедневно в течение 24 нед. Диапазон сгибания и разгибания движений измеряли с помощью цифрового гониометра. В конце исследования наблюдали статистически значимое увеличение сгибания КС в основной группе по сравнению с группой сравнения (3,23 против 0,21; $p=0,025$). Кроме того, в группе НК-II с течением времени наблюдали увеличение разгибания КС на 2,21 ($p=0,0061$), в то время как в группе «Плацебо» – незначительное увеличение на 1,27 ($p>0,05$). В целом приведенные результаты свидетельствуют о том, что ежедневный прием 40 мг НК-II улучшает подвижность КС [31].

Таблица 4. Обзор НЯ. Популяция безопасности
Table 4. Overview of adverse events. Safety population

	Группа «Артнео» ($n=106$), абс. (%) / m	Группа «Плацебо» ($n=106$), абс. (%) / m	Всего ($n=212$), абс. (%) / m
НЯ	22 (20,8) / 26	19 (17,9) / 23	41 (19,3) / 49
<i>p</i> -значение*		0,7283	
Серьезные НЯ	0	0	0
<i>p</i> -значение*		1,0000	
НЯ, приведшие к выбыванию из исследования	1 (0,9) / 1	0	1 (0,5) / 1
<i>p</i> -значение*		1,0000	
НЯ с определенной связью с исследуемым препаратом, приведшие к выбыванию из исследования	0	0	0
<i>p</i> -значение*		1,0000	
	<i>Степень тяжести</i>		
Легкая	22 (20,8) / 26	19 (17,9) / 23	41 (19,3) / 49
Средняя	0	0	0
Тяжелая	0	0	0
	<i>Категория связи с исследуемым препаратом</i>		
Определенная	0	0	0
Вероятная	1 (0,9) / 1	0	1 (0,5) / 1
Возможная	1 (0,9) / 1	1 (0,9) / 1	2 (0,9) / 2
Сомнительная	10 (9,4) / 13	4 (3,8) / 4	14 (6,6) / 17
Условная	2 (1,9) / 2	4 (3,8) / 4	6 (2,8) / 6
Неопределенная	9 (8,5) / 9	12 (11,3) / 14	21 (9,9) / 23

*Двусторонний точный тест Фишера; n – число пациентов (рассчитывается отдельно для каждой категории), m – количество случаев.

В обсервационном исследовании А. Jain и соавт. (2020 г.) при участии 40 пациентов с ОА КС сообщено о снижении боли и улучшении функции при введении НК-II (40 мг/сут) в сочетании с экстрактом босвеллии (1500 мг/сут) в течение 90 дней [32].

В целом исследования, оценивающие использование НК-II при ОА, показали положительные результаты с точки зрения облегчения боли и улучшения функции суставов, несмотря на огромные различия в дизайне исследований и методологиях. Следует отметить, что во всех приведенных исследованиях использовали БАД с одной и той же дозировкой – 40 мг/сут, состоящие из коллагена куриного происхождения.

В сентябре 2023 г. в Санкт-Петербурге состоялось открытое междисциплинарное заседание Совета экспертов, в котором приняли участие ведущие ревматологи, травматологи, ортопеды, хирурги, терапевты, геронтологи и реабилитологи.

литологи из различных субъектов Российской Федерации. Одним из вопросов данного заседания стало обсуждение результатов исследований и перспектив применения комбинации НК-II, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D₃ (Артнео) в составе комплексной терапии ОА. Эксперты, опираясь на результаты исследования, заключили, что Артнео у пациентов с ОА КС I–III стадий не только не уступает по эффективности комбинации ХС и ГГ, но и превосходит ее по уменьшению признаков синовита по данным магнитно-резонансной томографии и динамике снижения тяжести течения ОА КС по индексу Лекена [33]. Доказанная эффективность, а также высокий профиль безопасности позволяют рекомендовать данный препарат к широкому внедрению в клиническую практику, в первую очередь при лечении пациентов с признаками умеренного синовита и/или с отягощенным коморбидным фоном [34].

Таким образом, НК-II позиционируется как развивающийся объект исследований в области здоровья суставов. Доклинические и клинические исследования демонстрируют его хорошую эффективность и безопасность. В рамках исследования не проведена оценка различных фенотипов ОА, что можно отнести к его ограничениям. Соответственно, для оценки потенциальной пользы профилактического применения в группах населения с факторами риска ОА, а также применения у пациентов с различными фенотипами ОА и связанными с ними нарушениями, с точки зрения не только улучшения симптомов, но и прогрессирования заболевания, требуются дополнительные исследования для выявления групп, у которых комбинация Артнео будет наиболее эффективна.

Заключение

В нашем исследовании комплекс Артнео показал высокую эффективность и хороший профиль безопасности применения у пациентов с ОА II и III степени, а также про-

демонстрировал более значимое влияние на уменьшение боли, скованности в суставах, улучшение функции и КЖ по сравнению с плацебо, что позволяет рекомендовать его в комплексной терапии пациентам с ОА.

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

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

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

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

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Государственное задание №1021051403074-2.

Funding source. The article was prepared as part of the research work of Nasonova Research Institute of Rheumatology. State assignment No. 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 and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БАД – биологически активная добавка
 ВАШ – Визуальная аналоговая шкала
 ГГ – глюкозамина гидрохлорид
 ДИ – доверительный интервал
 ИМТ – индекс массы тела
 КЖ – качество жизни
 КС – коленный сустав
 КТ – конечная точка
 НК-II – неденатурированный (нативный) куриный коллаген II типа

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 НЯ – нежелательное явление
 ОА – остеоартрит
 ПД – пищевая добавка
 ПКТ – первичная конечная точка
 ФН – функциональная недостаточность
 ХС – хондроитина сульфат
 ЦКС – целевой коленный сустав

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745–59. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30417-9
- Vos T, Allen C, Arora M. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–602.
- Markets and Markets (2020) Osteoarthritis Therapeutics Market – Global Forecast to 2025. Available at: https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/osteoarthritis-therapeutics-market-209565994.html?gclid=CjwKCAjw2bmLBhBREiwAZ6ugo5Mqec4ajgZ8UxP4N6eR59eIluOockof56d8Qu1ivJEQxmLS79_PVxoCKksQAvD_BwE. Accessed: 25.11.2023.
- Liew JW, King LK, Mahmoudian A, et al. A scoping review of how early-stage knee osteoarthritis has been defined. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(9):1234–41. DOI:10.1016/j.joca.2023.04.015
- Yusuf E. Pharmacologic and Non-Pharmacologic Treatment of Osteoarthritis. *Curr Treat Options Rheum*. 2016;2:111–25. DOI:10.1007/s40674-016-0042-y
- Curtis E, Fuggle N, Shaw S, et al. Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):25–44. DOI:10.1007/s40266-019-00664-x
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–50. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
- Reginster JY, Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(1):37–47. DOI:10.1007/s40520-020-01643-8

9. Honvo G, Lengelé L, Charles A, et al. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. *Rheumatol Ther.* 2020;7(4):703-40. DOI:10.1007/s40744-020-00240-5
10. Nimni ME, Harkness RD. Collagen. Volume 1. CRC Press; Boca Raton, FL, USA. 2018.
11. Mahmood A, Patel D, Hickson B, et al. Recent Progress in Biopolymer-Based Hydrogel Materials for Biomedical Applications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3). DOI:10.3390/ijms23031415
12. Castile JD, Taylor KM, Buckton G. The influence of incubation temperature and surfactant concentration on the interaction between dimyristoylphosphatidylcholine liposomes and poloxamer surfactants. *Int J Pharm.* 2001;221(1-2):197-209. DOI:10.1016/s0378-5173(01)00685-8
13. Sbricoli L, Guazzo R, Annunziata M, et al. Selection of Collagen Membranes for Bone Regeneration: A Literature Review. *Materials (Basel).* 2020;13(3). DOI:10.3390/ma13030786
14. Xu Q, Torres JE, Hakim M, et al. Collagen- and hyaluronic acid-based hydrogels and their biomedical applications. *Mater Sci Eng R Rep.* 2021;146. DOI:10.1016/j.mser.2021.100641
15. El Bliidi O, Omari NE, Balahbib A, et al. Extraction Methods, Characterization and Biomedical Applications of Collagen: A Review. *Biointerface Res Appl Chem.* 2021;11:13587-613. DOI:10.33263/BRIAC115.1358713613
16. Rajabimashhadi Z, Gallo N, Salvatore L, Lionetto F. Collagen Derived from Fish Industry Waste: Progresses and Challenges. *Polymers (Basel).* 2023;15(3). DOI:10.3390/polym15030544
17. Carr BP, Chen Z, Chung JHY, Wallace GG. Collagen Alignment via Electro-Compaction for Biofabrication Applications: A Review. *Polymers (Basel).* 2022;14(20). DOI:10.3390/polym14204270
18. Sklenářová R, Akla N, Latorre MJ, et al. Collagen as a Biomaterial for Skin and Corneal Wound Healing. *J Funct Biomater.* 2022;13(4). DOI:10.3390/jfb13040249
19. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens – structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(12):1531-46. DOI:10.1016/j.addr.2003.08.002
20. Inoue Y, Itoh H, Aoki M, et al. Accelerating effect of soy peptides containing collagen peptides on type I and III collagen levels in rat skin. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012;76(8):1549-51. DOI:10.1271/bbb.120088
21. Minor AJ, Coulombe K. Engineering a collagen matrix for cell-instructive regenerative angiogenesis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2020;108(6):2407-16. DOI:10.1002/jbm.b.34573
22. Abedinia A, Mohammadi Nafchi A, Sharifi M, et al. Poultry Gelatin: Characteristics, Developments, Challenges, and Future Outlooks as a Sustainable Alternative for Mammalian Gelatin. *Trends Food Sci Technol.* 2020;104:14-26. DOI:10.1016/j.tifs.2020.08.001
23. Oliveira VDM, Assis CRD, Costa BDAM, et al. Physical, Biochemical, Densitometric and Spectroscopic Techniques for Characterization Collagen from Alternative Sources: A Review Based on the Sustainable Valorization of Aquatic by-Products. *J Mol Struct.* 2021;1224:129023. DOI:10.1016/j.molstruc.2020.129023.
24. Fu Y, Therkildsen M, Aluko RE, Lametsch R. Exploration of collagen recovered from animal by-products as a precursor of bioactive peptides: Successes and challenges. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(13):2011-27. DOI:10.1080/10408398.2018.1436038
25. Park KS, Park MJ, Cho ML, et al. Type II Collagen Oral Tolerance; Mechanism and Role in Collagen-Induced Arthritis and Rheumatoid Arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009;19:581-9. DOI:10.3109/s10165-009-0210-0
26. Kumar P, Bansal P, Rajnish RK, et al. Efficacy of undenatured collagen in knee osteoarthritis: review of the literature with limited meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2023;15(9):5545-55.
27. Gwinnutt JM, Wiczorek M, Rodríguez-Carrio J, et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open.* 2022;8(2). DOI:10.1136/rmdopen-2021-002167
28. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl. 11:S240-52. DOI:10.1002/acr.20543
29. Лила А.М., Алексеева Л.И., Беляева И.Б., и др. Резолюция Совета экспертов «Итоги многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Артнео у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава II–III стадии. Современная ревматология. 2023;17(6):136-42 [Lila AM, Alekseeva LI, Belyaeva IB, et al. Resolution of the Council of Experts “Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ARTNEO in patients with stage II–III primary knee osteoarthritis”. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(6):136-42 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2023-6-136-142
30. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J.* 2016;15:14. DOI:10.1186/s12937-016-0130-8
31. Schön C, Knaub K, Alt W, et al. UC-II Undenatured Type II Collagen for Knee Joint Flexibility: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *J Integr Complement Med.* 2022;28(6):540-8. DOI:10.1089/jicm.2021.0365
32. Jain AV, Jain KA, Vijayaraghavan N. AflaB2® and Osteoarthritis: A Multicentric, Observational, Post-Marketing Surveillance Study in Indian Patients Suffering from Knee Osteoarthritis. *Int J Res Orthop.* 2020;7:110. DOI:10.18203/issn.2455-4510.IntJResOrthop20205570
33. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А., и др. Сравнение эффективности комбинации неденатурированного коллагена II типа, босвеллиевых кислот, метилсульфонилметана, витаминов С и D₃ и комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида в терапии первичного остеоартрита коленного сустава. *Терапевтический архив.* 2023;95(12):1141-50 [Mazurov VI, Belyaeva IB, Trofimov EA, et al. Comparative efficacy of a combination of undenatured type II collagen, Boswellic acids, methylsulfonylmethane, vitamins C and D₃ and a combination of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride in the treatment of primary osteoarthritis of the knee joint. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(12):1141-50 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202540
34. Мазуров В.И., Алексеева Л.И., Беляева И.Б., и др. Эффективность, безопасность и перспективы применения комбинации нативного коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D₃ при остеоартрите коленных суставов: резолюция Совета экспертов. *Терапевтический архив.* 2024;96(1):68-74 [Mazurov VI, Alekseeva LI, Belyaeva IB, et al. Efficacy, safety and prospects of using a combination of native type II collagen, methylsulfonylmethane, boswellic acids, vitamin C and vitamin D₃ in knee osteoarthritis: a resolution of the Expert panel. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(1):68-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.1.202590

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Особенности течения периодической болезни в сочетании с серонегативным спондилоартритом

К.В. Гиносян^{1,2}, В.С. Варданян¹, Н.Г. Егиазарян¹, З.Т. Джндоян¹, И.С. Казинян¹, А.Ю. Баблумян^{1,2}

¹Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Армения;

²Университетская больница «Гераци», Ереван, Армения

Аннотация

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка, – аутосомно-рецессивное заболевание, распространенное в популяциях средиземноморского происхождения, в частности среди армян, евреев-сефардов, арабов, турков. Существует множество клинических наблюдений о сочетании ПБ как типичного представителя аутовоспалительных заболеваний и системных заболеваний соединительной ткани как классических аутоиммунных заболеваний. В этом плане большой интерес представляют серонегативные спондилоартриты (СНСА), так как сакроилеит, являющийся патогномоничным признаком данного заболевания, довольно часто проявляется в качестве составной части суставного синдрома при ПБ. Целью данного исследования явилось изучение особенностей течения ПБ и СНСА при их сочетании. Изучены 126 больных с ПБ и СНСА, а также их сочетанием. Согласно полученным результатам сочетание ПБ-СНСА имеет относительно мягкое течение по сравнению и с СНСА, и с ПБ в отдельности. Сравнительная клинико-инструментальная характеристика ПБ-ассоциированных заболеваний выявила, что при сочетании ПБ-СНСА наблюдается менее тяжелое течение как в отношении симптомов ПБ, так и симптомов СНСА.

Ключевые слова: периодическая болезнь, серонегативный спондилоартрит, сакроилеит

Для цитирования: Гиносян К.В., Варданян В.С., Егиазарян Н.Г., Джндоян З.Т., Казинян И.С., Баблумян А.Ю. Особенности течения периодической болезни в сочетании с серонегативным спондилоартритом. Терапевтический архив. 2024;96(5):511–516.

DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202706

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Coexistence of familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthritis: peculiarities of the course

Knarik V. Ginosyan^{1,2}, Valentina S. Vardanyan¹, Nikolai G. Eghiazaryan¹, Zinaida T. Jndoyan¹, Irina S. Ghazinyan¹, Aren Yu. Bablumyan^{1,2}

¹Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia;

²Geratsi University Clinic, Yerevan, Armenia

Abstract

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease distributed among populations of Mediterranean origin – Armenians, Sephardi Jews, Arabs, Turks. There are numerous clinical observations regarding combination of FMF, as a classical representative of autoinflammatory diseases, with systemic diseases of connective tissue. Seronegative spondyloarthritis (SpA) are the most interesting disorders from this point of view, as far as sacroiliitis – an essential feature of SpA, may also present as a part of joint syndrome in FMF. The main objective of this clinical study was the investigation of the peculiarities of courses of FMF and SpA in case of their coexistence. We studied 126 patients with FMF, SpA and coexistence of both. According to results, patients with the overlap of FMF with SpA had relatively milder course of disease in comparison with each disease separately. Comparative clinical and instrumental characteristics of FMF-associated disorders had shown that in FMF-SpA overlap the symptoms of both diseases are less severe.

Keywords: familial Mediterranean fever, seronegative spondyloarthritis, sacroiliitis

For citation: Ginosyan KV, Vardanyan VS, Eghiazaryan NG, Jndoyan ZT, Ghazinyan IS, Bablumyan AYU. Coexistence of familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthritis: peculiarities of the course. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(5):511–516.

DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202706

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Гиносян Кнарлик Вардановна – зав. каф. ревматологии ЕГМУ, зав. ревматологической службы Университетской больницы «Гераци». E-mail: kginosyan@gmail.com

Варданян Валентина Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. ревматологии ЕГМУ

Егиазарян Николай Гагикович – ассистент каф. ревматологии ЕГМУ

Джндоян Зинаида Титаловна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ЕГМУ

Казинян Ирина Самвеловна – преподаватель каф. пропедевтики внутренних болезней ЕГМУ

Баблумян Арен Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ЕГМУ, глав. врач Университетской больницы «Гераци»

✉ Knarik V. Ginosyan. E-mail: kginosyan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8241-8501

Valentina S. Vardanyan. ORCID: 0000-0002-8582-7837

Nikolai G. Eghiazaryan

Zinaida T. Jndoyan. ORCID: 0000-0003-0471-8397

Irina S. Ghazinyan. ORCID: 0000-0001-5976-3078

Aren Yu. Bablumyan. ORCID: 0000-0001-8627-5942

Введение

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка, – аутосомно-рецессивное заболевание, распространенное в популяциях средиземноморского происхождения, в частности среди армян, евреев-сефардов, арабов, турков. Характеризуется приступами лихорадочных абдоминальных, торакальных, моноартритов, а также эризипелоидной сыпью [1, 2]. В период приступа отмечают общие признаки воспаления: увеличение скорости оседания эритроцитов, лейкоцитов, фибриногена, С-реактивного белка, сывороточного амилоида А (SAA) [1, 3, 4], активацию цитокинового каскада: гиперпродукцию фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6 [5].

ПБ является актуальной медицинской проблемой для армянского этноса, поражая 1–2% населения.

ПБ – типичное аутовоспалительное заболевание. Концепцию аутовоспаления впервые выдвинули М. McDermott и соавт. в 1999 г., обнаружив мутации в TNF-рецепторе, который широко распространен на иммунных и неиммунных клетках [6]. Известно, что TNF занимает осевое место в генетически детерминированном иммунном ответе, и работа М. McDermott и соавт. подтвердила, что этот процесс значительно отличается от аутоиммунитета на молекулярном уровне. И аутоиммунитет, и аутовоспаление приводят к воспалению собственного организма, но разными механизмами. В то время как аутоиммунитет включает адаптивную иммунную активацию, аутовоспаление вовлекает врожденную иммунную систему. В отличие от аутоиммунных заболеваний в инициации аутовоспалительных заболеваний не участвуют механизмы, связанные с синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов [6].

Существует множество клинических наблюдений о сочетании ПБ как типичного представителя аутовоспалительных заболеваний и системных заболеваний соединительной ткани как классических аутоиммунных заболеваний [7–10]. В этом плане большой интерес представляют серонегативные спондилоартриты (СНСА), так как сакроилеит, являющийся патогномичным признаком данного заболевания, довольно часто проявляется в качестве составной части суставного синдрома при ПБ. Разными авторами описано поражение крестцово-подвздошного сочленения при ПБ [11–18].

Цель исследования – изучение особенностей течения ПБ и СНСА при их сочетании, проведение сравнительного клинико-лабораторного анализа между ПБ-ассоциированными случаями и серонегативными спондилоартропатиями, с одной стороны, и ПБ – с другой.

Материалы и методы

С целью изучения особенностей течения ПБ и СНСА при их сочетании изучены 126 больных. Для сравнительного клинико-лабораторного анализа больные разделены на следующие группы:

- 1) больные с ПБ+СНСА – 1-я группа;
- 2) больные с ПБ – 2-я группа;
- 3) больные СНСА – 3-я группа.

В каждой группе – по 42 больных. Обследованные находились на стационарном или амбулаторном лечении в ревматологическом отделении Университетской клинической больницы «Гераци» в 2013–2018 гг. Критерием включения стали больные с ПБ, подтвержденной молекулярно-генетическим исследованием MEFV генного локуса хромосомы 16; больные СНСА, соответствующие критериям ASAS-EULAR.

Таблица 1. Возраст больных (лет) в дебюте заболевания
Table 1. Age of patients at the onset of the disease

	1-я группа (ПБ+СНСА; n=42)	2-я группа (ПБ; n=42)	3-я группа (СНСА; n=42)	p
Дебют ПБ	16,5±3,8	8,19±1,5	–	<0,0001
Дебют СНСА	25,7±3,8	–	22,0±2,9	0,13

Помимо рутинных методов исследования, оценки функционального состояния сакроилеальных сочленений и позвоночника по общепринятым тестам (проба Шобера, Томайера, Патрика), рентгенографии крестцово-подвздошных сочленений и поясничного отдела позвоночника у больных с ПБ проводилось молекулярно-генетическое исследование MEFV генного локуса хромосомы 16 методом полимеразной цепной реакции. Активность СНСА определялась по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [19]. Опросник для определения индекса BASDAI состоит из шести вопросов, на которые пациенты отвечали самостоятельно. Функциональная недостаточность у больных СНСА определялась с помощью специально разработанного опросника BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), который заполняет сам больной [20].

Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием компьютерной программы SPSS, версии 16.0 (SPSS Inc, IBM company, Chicago, Illinois, USA). При сравнении пропорций категориальных параметров статистическая достоверность определялась при помощи статистического метода χ^2 (хи-квадрат), в случае множественных сравнений применялась поправка по Бонферрони. Во всех случаях результат считался достоверным при величине $p < 0,05$. Определены отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Во всех случаях результат считался достоверным при величине $p < 0,05$ с 95% ДИ.

Результаты и обсуждение

Среди 126 обследованных пациентов наблюдались 78 (61,9%) больных мужского пола, 48 (38,1%) – женского. Изучен возраст обследуемых больных. Средний возраст больных в 1-й группе составил 34,05±3,4, во 2-й группе – 34,5±3,5, а в 3-й – 34,9±3,2 года. Учитывался также возраст больных в дебюте заболевания.

Как видно из **табл. 1**, во 2-й группе дебют ПБ статистически достоверно приходился на более ранний возраст, чем при сочетании с СНСА.

Нами проведен сравнительный анализ клинических проявлений ПБ и СНСА между соответствующими группами. Клинические проявления ПБ сравнивались между 1 и 2-й группами (ПБ-СНСА и ПБ), а клинические симптомы спондилоартритов – между 1 и 3-й (ПБ-СНСА и СНСА) группами.

Частота приступов ПБ 1 раз в неделю и >1 раза в месяц наиболее часто встречалась в группе больных только с

Таблица 2. Клинические проявления ПБ
Table 2. Clinical manifestations of familial mediterranean fever

	1-я группа		2-я группа		ОШ	95% ДИ	p	χ^2
	абс.	%	абс.	%				
Частота приступов – 1 раз в неделю	2	4,8	8	19	0,2	0,04–1,07	0,09	4,09
Частота приступов >1 раза в месяц	24	57,1	31	73,8	0,5	0,2–1,2	0,17	2,58
Частота приступов <1 раза в месяц	12	28,6	2	4,8	8,0	1,7–38,5	<0,05*	8,57
Т 38°C	15	35,7	3	7,1	7,2	1,9–27,4	0,003*	10,18
Т 39°C	21	50	29	69,0	0,4	0,2–1,1	0,12	3,16
Т 40°C	3	7,1	9	21,4	0,3	0,1–1,1	0,12	3,50
Абдоминалгия	31	73,8	42	100	2,4	1,8–3,1	<0,05*	12,6
Торакалгия	22	52,4	42	100	2,9	2,1–4,1	<0,05*	26,2
Артралгия	42	100	35	83,3	2,2	1,7–2,8	0,012*	7,64
Моноартрит	30	71,4	22	52,4	2,3	0,9–5,6	0,12	3,23
Полиартрит	6	14,3	0,0	0,0	0,5	0,4–0,6	0,026*	6,46
Спленомегалия	17	40,5	26	61,9	0,4	0,2–1,01	0,051	3,86
Гепатомегалия	11	26,2	23	54,8	0,3	0,1–0,7	<0,01*	7,12
Плеврит	14	33,3	24	57,1	0,4	0,2–0,9	0,03*	4,81
Перикардит	0	0,0	0	0,0	–	–	–	–
Эризипеллоид	2	4,8	5	11,9	0,4	0,1–2,0	0,43	1,45
Афты	2	4,8	0	0,0	–	–	0,5	1,12
Ангиоретинопатия	1	2,4	1	2,4	–	–	1,0	2,1

*Здесь и далее в табл. 3: $p < 0,05$.

ПБ (2-я группа) – 19 и 73,8% соответственно против 4,8 и 57,1% ПБ-СНСА (табл. 2). Достоверно больше наблюдалась частота приступов <1 раза в месяц в 1-й группе – 28,6% vs 4,8% ($p < 0,05$). Что касается длительности приступов, то в 1-й группе она составила $3,0 \pm 0,4$ дня, а во 2-й группе – $3,3 \pm 0,2$ ($p > 0,05$). Почти у 1/2 больных обеих групп наблюдалась лихорадка 39°C, но температура 38°C больше отмечалась в 1-й группе – 35,7% vs 7,1% ($p < 0,05$). Классические симптомы ПБ – абдоминалгия и торакалгия – встречались у всех больных 2-й группы – 100%, что достоверно больше, чем в 1-й группе, – 73,8 и 52,4% соответственно ($p < 0,05$). Артралгия в 100% случаев наблюдалась у больных 1-й группы против 83,3% 2-й группы ($p < 0,05$); табл. 3. Суставной синдром в виде моноартритов одинаково часто встречался в обеих группах, но полиартрит достоверно чаще встречался в 1-й группе – 14,3% против 0% ($p < 0,05$). Гепатомегалия превалировала во 2-й группе – 54,8% vs 26,2% ($p < 0,05$). Из се-

розитов перикардит не встречался ни у одного больного исследуемых групп, однако плеврит (57,1%) чаще наблюдался во 2-й группе ($p < 0,05$).

Патогномоничный симптом СНСА – спондилоартрит и артралгия – встречались у всех больных обеих групп – 100%. Моноартрит достоверно чаще встречался в 1-й группе – 71,4% против 42,9% ($p < 0,05$). Уевит, характерный симптом СНСА, не выявлен ни у одного больного 1-й группы, но в 9,5% встречался в 3-й группе, хотя достоверность по этому показателю не установлена. Один из частых клинических признаков СНСА – энтезит наблюдался у 1/2 больных 3-й группы, что достоверно больше, чем в 1-й группе, – 23,8% против 50% ($p < 0,05$). Ангиоретинопатия встречалась в единичных случаях.

Для оценки активности СНСА использовался индекс BASDAI, который рассчитан в группах только со спондилоартритом, т.е. в 1 и 3-й группах. В 1-й группе он составил

Таблица 3. Сравнительная характеристика клинических проявлений СНСА
Table 3. Comparative characteristics of clinical manifestations of spondyloarthritis

	1-я группа		3-я группа		ОШ	95% ДИ	p	χ^2
	абс.	%	абс.	%				
Артралгия	42	100	42	100	–	–	–	–
Моноартрит	30	71,4	18	42,9	3,3	1,3–8,3	0,015*	7
Полиартрит	6	14,3	8	19	0,7	0,2–2,2	0,7	0,3
Спондилоартрит	42	100	42	100	–	–	–	–
Ангиоретинопатия	1	2,4	7	16,7	0,1	0,01–1,0	0,05	4,9
Увеит	0	0,0	4	9,5	–	–	0,1	4,2
Энтезиты	10	23,8	21	50	0,3	0,1–0,8	0,02*	6,2

Таблица 4. Оценка ограничения подвижности позвоночника

Table 4. Assessment of limitation of lumbar motion

Симптом Шобера	1-я группа (ПБ +СНСА), абс. (%)	3-я группа (СНСА), абс. (%)
0–1,5 см	6 (14,3)*	20 (47,6)*
2–3 см	18 (42,9)	18 (42,9)
3,5–4 см	18 (42,9)*	4 (9,5)*

* $p < 0,05$ (для сравнений между несколькими парами категорий применялся метод исправления по Бонферрони).

4,0±0,2, а в 3-й – 4,7±0,1, что соответствует высокой степени активности заболевания ($p < 0,05$); **рис. 1**.

Степень функциональной недостаточности больных СНСА определена с помощью индекса BASFI. Средний показатель BASFI среди больных 1-й группы составил 4,7±0,2, а у больных 3-й группы – 5,8±0,4 ($p < 0,05$). Среднее значение показателя соответствовало высокой степени функциональной недостаточности.

Важным симптомом, оценивающим выраженность ограничения подвижности позвоночника, является симптом Шобера.

Выраженное ограничение подвижности позвоночника (симптом Шобера – 0–1,5 см) достоверно чаще встречалось при изолированном течении СНСА, умеренное ограничение подвижности позвоночника одинаково часто наблюдалось в обеих группах, а менее выраженное ограничение подвижности позвоночника (симптом Шобера – 3,5–4 см) достоверно чаще выявлено при сочетанном течении ПБ и СНСА (**табл. 4**).

Рентгенография костей таза с охватом илеосакральных сочленений (по классификации Kellgren) определила, что I стадия сакроилеита достоверно чаще встречалась в 1-й группе больных, составляя 33%, IV – в 3-й группе, составляя 47,6%. Стадии II и III встречались примерно у одинакового числа больных обеих групп. Двусторонний сакроилеит встречался в обеих группах намного чаще, чем односторонний. Односторонний сакроилеит чаще наблюдался в 1-й – 26,2%, а двусторонний – в 3-й группе – 95,2% случаев ($p < 0,05$).

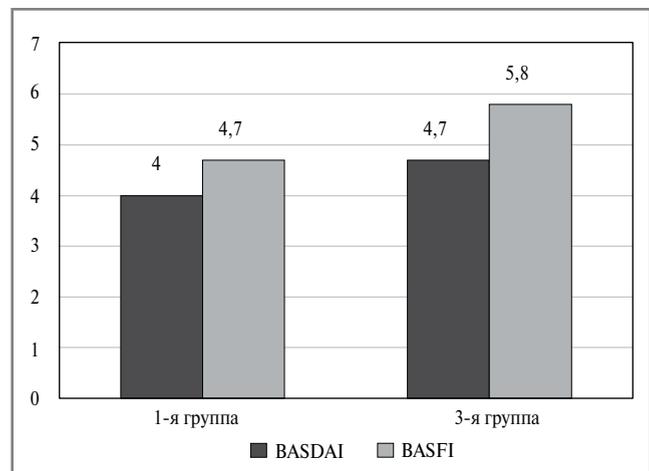


Рис. 1. Сравнительный анализ BASDAI и BASFI.

Примечание. $p < 0,05$.

Fig. 1. Comparative analyze of BASDAI and BASFI.

Обсуждение

Аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания имеют некоторые общие черты: оба начинаются с приставки «ауто», т.е. определяют патологический процесс против собственного организма; оба являются системными заболеваниями, часто поражающими мышечно-скелетную систему; оба включают моногенные и полигенные заболевания, поражения кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек могут быть частыми клиническими проявлениями в обоих случаях [21].

Существует множество публикаций о вовлечении крестцово-подвздошных сочленений при ПБ [11–18]. Р. Langevitz и соавт. среди 3 тыс. больных с ПБ у 160 выявили хронический артрит, 11 из которых соответствовали критериям диагностики СНСА, что составляет 0,4% [22]. У всех больных наблюдалась клиническая и рентгенологическая картина сакроилеита, у трех из 11 помимо билатерального сакроилеита выявлены «бамбуковая палка» и положительный HLA B-27, что соответствует критериям диагностики анкилозирующего спондилита (АС).

Все ПБ-СНСА-больные имели боли в нижней части спины (low back pain), преобладал мужской пол. Наблюда-

лись одно- или двусторонний сакроилеит, минимальные рентгенологические изменения позвоночника: отсутствие синдесмофитов, «бамбуковой палки», умеренное ограничение подвижности позвоночника, отсутствие увеита. Все больные соответствовали критериям диагностики ЧСХА согласно критериям ASAS-EULAR. Клиническое исследование группы ПБ-ЧСХА выявило, что у больных с изолированной ПБ ее дебют приходился на более ранний возраст и предшествовал клиническим проявлениям ЧСХА, что совпадает с данными рассмотренной литературы [14–16, 22–27]. Только в наблюдении I. Duman и соавт. HLA B-27 положительный АС развился за 8 лет до проявления симптомов ПБ [28].

По данным ряда исследователей, возможно АС-подобное течение болезни, где ограничение подвижности позвоночника и уменьшение грудной экскурсии сочетаются с типичными для АС рентгенологическими признаками [14, 15, 27–30].

Заключение

Таким образом, сочетание ПБ-ЧСХА имеет относительно мягкое течение по сравнению с ЧСХА, и с ПБ, о чем говорят сравнительные как клиническая, так и инструментальная характеристики больных трех групп. Сравнительная клиничко-инструментальная характеристика ПБ-ассоциированных заболеваний выявила, что при сочетании ПБ-ЧСХА наблюдается менее тяжелое течение в отношении как симптомов ПБ, так и симптомов ЧСХА. При сочетании ПБ-ЧСХА манифестация приступов ПБ приходится на более поздний возраст, а частота приступов ПБ наблюдается реже по сравнению с ПБ без ЧСХА. Активность ЧСХА по индексу BASDAI при ПБ-ЧСХА-сочетании достоверно ниже, чем при ЧСХА без ПБ. Функциональная недостаточность суставов по индексу BASFI достоверно ниже, а выраженное ограничение подвижности позвоночника и сакроилеит IV стадии при ПБ-ЧСХА встречается реже, чем при ЧСХА без ПБ.

Список сокращений

АС – анкилозирующий спондилит
ДИ – доверительный интервал
ОШ – отношение шансов
ПБ – периодическая болезнь
ЧСХА – серонегативный спондилоартрит

Исходя из проведенного клинического анализа, можно подытожить, что в ряде случаев наблюдается overlap между симптомами ПБ и ЧСХА, а именно: артралгия, моноартрит и признаки спондилоартрита, в частности сакроилеит, являются общими симптомами и ПБ, и ЧСХА. В дифференциальной диагностике ЧСХА необходимо принимать во внимание также ПБ.

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. 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 and all of accompanying images within the manuscript.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – индекс активности анкилозирующего спондилоартрита
BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) – индекс функциональной недостаточности больных анкилозирующим спондилоартритом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky T, et al. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:836-8. DOI:10.1136/ard.59.10.836
- Ozen S. Familial Mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr.* 2003;162:449-54. DOI:10.1007/s00431-003-1223-x
- Lachmann H, Sengul B, Yavuzsen T, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:746-50. DOI:10.1093/rheumatology/kei279
- Tunca M, Kirkali G, Soyuturk M, et al. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1999;353:1415. DOI:10.1016/S0140-6736(99)00990-3
- Oktem S, Yavuzsen B, Sengul B, et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2004;23:333-7. DOI:10.1007/s10067-004-0925-4
- McDermott M, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97:133-44. DOI:10.1016/S0092-8674(00)80721-7
- Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with Familial Mediterranean fever. *Rheumat Int.* 2011;31(10):1263-74. DOI:10.1007/s00296-011-1840-z
- Yildiz G, Kayatas M, Uygun Y, et al. Coexistence of systemic lupus erythematosus and familial Mediterranean fever. *Intern Med.* 2010;49:767-9. DOI:10.2169/internalmedicine.49.3102
- Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, et al. Behcet's disease in Familial Mediterranean Fever: Characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:286-95. DOI:10.1016/S0049-0172(00)80015-3
- Touitou I, Magne X, Molinari N, et al. MEFV mutations in Behcet's disease. *Hum Mutat.* 2000;16:271-2. DOI:10.1002/1098-1004(200009)16:3
- Georgin-Lavialle S, Stojanovic K, Bachmeyer C, et al. Spondyloarthritis associated with familial Mediterranean fever: successful treatment with anakinra. *Rheumatology.* 2017;56:167-9. DOI:10.1093/rheumatology/kew290
- Ozgoemren S, Ozcakar L, Ardicoglu O, et al. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clin Rheumatol.* 2006;25:83-7. DOI:10.1007/s10067-005-1122-9

13. Sarikaya S, Ozdolap S, Marasli E. Spondylitis and arthritis in Familial Mediterranean fever. *Turk J Rheumatol.* 2012;27(4):241-7. DOI:10.5606/tjr.2012.043
14. Cosan F, Ustek D, Oku B. Association of familial Mediterranean fever-related gene variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3232-6. DOI:10.1002/art.27683
15. Cinar M, Dinc A, Simsek I, et al. The rate and significance of Mediterranean fever gene mutations in patients with ankylosing spondylitis: a three-month, longitudinal clinical study. *Rheumatol Int.* 2008;29:37-42. DOI:10.1007/s00296-008-0637-1
16. Ozdolap S, Sarikaya S, Aktunc E. Familial Mediterranean fever associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatism.* 2006;21:31-3. DOI:10.1007/s00296-005-0080-5
17. Kasifoglu T, Calisir C, Cansu D, et al. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:41-6. DOI:10.1007/s10067-008-0980-3
18. Demirag M, Ozturk M, Goker M, et al. Intramuscular gold for the treatment of seronegative spondyloarthritis associated with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2008;29:77-9. DOI:10.1007/s00296-008-0631-7
19. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy L, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
20. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.
21. Doria Z, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmune Rev.* 2012;12(1):22-30. DOI:10.1016/j.autrev.2012.07.018
22. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, et al. Seronegative spondyloarthritis in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;27:67-72. DOI:10.1016/s0049-0172(97)80007-8
23. Balaban B, Yasar E, Ozgul A, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthritis: importance of differential diagnosis. *Rheumatol Int.* 2005;25:641-4. DOI:10.1007/s00296-004-0578-2
24. Borman P, Gokoglu F, Tasbas O, et al. Familial Mediterranean fever-related spondyloarthritis. *Singapore Med J.* 2009;50(3):116-9.
25. Incel N, Saracoglu M, Erdem H. Seronegative spondyloarthritis of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2003;23:41-3. DOI:10.1007/s00296-002-0239-2
26. Altindag O, Karakoc M, Soran N, et al. Ankylosing spondylitis together with familial Mediterranean fever: A concomitant disease or a feature of FMF? *Rheumatism.* 2007;22:110-3.
27. Sari I, Simsek I, Guvenc I, et al. Osteopoikilosis coexistent with ankylosing spondylitis and familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2009;29:321-3. DOI:10.1007/s00296-008-0660-2
28. Duman I, Balaban B, Tugcu I, et al. FMF unusually coexisted in an ankylosing spondylitis patient. MEFV mutation has any role? *Rheumatol Int.* 2007;27:689-90. DOI:10.1007/s00296-006-0275-4
29. Keles I, Aydin G, Tosun A, et al. Familial Mediterranean fever and ankylosing spondylitis in a patient with juvenile idiopathic arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2006;26:846-51. DOI:10.1007/s00296-005-0080-5
30. Akkoc N, Sari I, Akar S, et al. Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: Additional evidence for a link with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3059-63. DOI:10.1002/art.27598

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата риамиловира в терапии COVID-19

А.У. Сабитов¹, Д.А. Лиознов^{2,3}, К.В. Жданов⁴, Е.П. Тихонова⁵, Е.В. Эсауленко⁶, О.П. Ковтун¹, П.Л. Кузнецов^{1,7}, П.В. Сорокин⁸

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ГБУЗ СО «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия;

⁸ООО «Фармавирон», Новоуральск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность препарата риамиловира в терапии COVID-19 у взрослых лиц.

Материалы и методы. В исследование включены 180 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, полностью соответствующих критериям включения, невключения и исключения, подписавших добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Результаты. Установлена эффективность, хорошая переносимость и безопасность применения препарата риамиловира в терапии COVID-19.

Заключение. В результате проведенного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования установлена эффективность препарата риамиловира при лечебном применении у пациентов с COVID-19 по схеме 1250 мг в день (капсулы 250 мг 5 раз в день) в течение 10 дней. Препарат риамиловир в суточной дозе 1250 мг на протяжении 10 дней не отличается по безопасности от плацебо.

Ключевые слова: риамиловир, лечение, COVID-19

Для цитирования: Сабитов А.У., Лиознов Д.А., Жданов К.В., Тихонова Е.П., Эсауленко Е.В., Ковтун О.П., Кузнецов П.Л., Сорокин П.В. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата риамиловира в терапии COVID-19. Терапевтический архив. 2024;96(5):517–522. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202770

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Results of a randomized double-blind multicenter clinical trial of the efficacy and safety of riamilovir in the treatment of COVID-19

Alebai U. Sabitov¹, Dmitry A. Lioznov^{2,3}, Konstantin V. Zhdanov⁴, Elena P. Tikhonova⁵, Elena V. Esaulenko⁶, Olga P. Kovtun¹, Pavel L. Kuznetsov^{1,7}, Pavel V. Sorokin⁸

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

⁵Prof. V.F. Voino-Yasensky, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

⁶Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁷City Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia;

⁸“Pharmaviron” LLC, Novouralsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of riamilovir in the treatment of COVID-19 in adults.

Materials and methods. The study included 180 patients with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19 which fully meet the criteria for inclusion, non-inclusion and exclusion, signed a voluntary informed consent to participate in a clinical trial.

Results. The efficacy, good tolerability and safety of the drug riamilovir in the treatment of COVID-19 have been established.

Conclusion. As a result of a multicenter randomized double-blind clinical trial, the effectiveness of the drug riamilovir for therapeutic use in patients with COVID-19 according to the 1250 mg/day scheme (250 mg capsules 5 times per day) for 10 days was established. The drug riamilovir in a daily dose of 1250 mg for 10 days does not differ in safety from placebo.

Keywords: riamilovir, treatment, COVID-19

For citation: Sabitov AU, Lioznov DA, Zhdanov KV, Tikhonova EP, Esaulenko EV, Kovtun OP, Kuznetsov PL, Sorokin PV. Results of a randomized double-blind multicenter clinical trial of the efficacy and safety of riamilovir in the treatment of COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(5):517–522. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202770

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сорокин Павел Владимирович** – канд. фарм. наук, вед. науч. сотр. ООО «Фармавирон». E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com

✉ **Pavel V. Sorokin.** E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com; ORCID: 0000-0002-1477-8521

Введение

Генеральным директором Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на брифинге 5 мая 2023 г. объявлено о прекращении чрезвычайной ситуации в области глобального здравоохранения в связи с COVID-19, при этом подчеркнуто, что COVID-19 по-прежнему представляет угрозу для здоровья людей в мире, пациенты продолжают болеть и умирать, а миллионы продолжают жить с изнуряющими проявлениями постковидного синдрома. По мнению главы ВОЗ, SARS-CoV-2 никуда не денется, вирус продолжает мутировать и сохраняется риск появления новых вариантов, которые могут вызвать новые подъемы заболеваемости и смертности [1].

Согласно отчету ВОЗ по эпидемиологической информации о COVID-19 от 15 марта 2024 г. доля положительных результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2, выявленных в ходе комплексного дозорного эпиднадзора в рамках Глобальной системы эпиднадзора за гриппом и ответных мер (GISRS) по состоянию на 3 марта 2024 г., составила 11%. В мире за 28 дней в период с 5 февраля по 3 марта 2024 г. зарегистрировано более 292 тыс. новых случаев заболеваний, из которых 6200 – смертельные. По данным ВОЗ, по состоянию на 3 марта 2024 г. зарегистрировано более 774 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 7 млн смертельных исходов. С 5 февраля по 3 марта 2024 г. число новых госпитализаций из-за COVID-19 составило более 78 тыс. [2].

Приведенные данные подтверждают актуальность коронавирусной угрозы и необходимость поиска новых лекарственных препаратов (ЛП) для борьбы с COVID-19.

Согласно действующим Временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» основным подходом к терапии должно быть упреждающее назначение терапии до развития полного синдрома комплекса жизнеугрожающих состояний, таких как пневмонии, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, при этом используются в первую очередь этиотропные препараты. Применять противовирусные препараты

(ПВП) целесообразно в максимально ранние сроки от момента появления первых симптомов болезни [3].

Временные методические рекомендации постоянно совершенствуются, дополняются новыми ЛП, доказавшими эффективность и безопасность. В настоящей статье приведены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования (КИ) ПВП риамилонвира. Данный ПВП за счет прямого механизма действия, связанного с ингибированием вирусной РНК-полимеразы, продемонстрировал эффективность при различных вирусных заболеваниях (грипп, ОРВИ, COVID-19), как в рамках КИ, так и в результате применения в условиях реальной клинической практики с использованием различных схем его назначения [4–9].

Фармакокинетика риамилонвира [раннее достижение максимальной концентрации (1–1,5 ч), период полувыведения (1–1,5 ч), сохранение эффективной концентрации на протяжении около 4,5 ч, отсутствие свидетельств о кумуляции активного вещества, увеличение времени удержания эффективной концентрации и нивелирование индивидуальных различий метаболизма при многократном применении], ранее установленная безопасность ПВП при стандартной схеме применения (250 мг 3 раза в день в течение 5–7 дней), а также накопленный положительный опыт применения риамилонвира *off label* у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 на протяжении 5–10 дней позволили инициировать КИ по использованию терапевтической схемы (250 мг 5 раз в день в течение 10 дней) как эффективного и безопасного режима терапии COVID-19 [10–12].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность риамилонвира при использовании схемы 250 мг 5 раз в день в терапии COVID-19 в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

В КИ по оценке эффективности и безопасности ПВП риамилонвира включены 180 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом [обнаружение РНК SARS-CoV-2 с помощью ПЦР в мазке из носо-(рото-)глотки], соответ-

Информация об авторах / Information about the authors

Сабитов Алебай Усманович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ

Лиознов Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Жданов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ДНКЦИБ

Тихонова Елена Петровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Эсауленко Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Ковтун Ольга Петровна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ВО УГМУ

Кузнецов Павел Леонидович – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, зав. инфекционным отд.-нием №2 ГАУЗ СО «ГКБ №40»

Alebai U. Sabitov. ORCID: 0000-0003-0858-9529

Dmitry A. Lioznov. ORCID: 0000-0003-3643-7354

Konstantin V. Zhdanov. ORCID: 0000-0002-3679-1874

Elena P. Tikhonova. ORCID: 0000-0001-6466-9609

Elena V. Esaulenko. ORCID: 0000-0003-3669-1993

Olga P. Kovtun. ORCID: 0000-0002-5250-7351

Pavel L. Kuznetsov. ORCID: 0009-0002-3412-4872

ствующим шифру Международной классификации болезней 10-го пересмотра U07.1 – коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. По дизайну исследование было рандомизированным двойным слепым многоцентровым. Наблюдение за пациентами проведено в период с июня по октябрь 2022 г. в следующих клинических центрах: ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», СПб ГБУЗ «Николаевская больница», ГБУЗ ЛО «Кировская КМБ», ФГБОУ ВО БГМУ, ООО «АрсВитэ Северо-Запад». Протокол исследования одобрен локальными этическими комитетами центров. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Исследование состояло из периода скрининга, рандомизации, терапии и последующего наблюдения. Ежедневно пациенты заполняли дневник пациента с оценкой симптомов/признаков заболевания. Оценка лабораторных показателей, включая общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели (общий белок, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, лактатдегидрогеназу, щелочную фосфатазу, креатинин, мочевины, холестерин, глюкозу, билирубин общий, альбумин, лактат, ферритин, С-реактивный белок и др.), проводилась на этапе скрининга (визит 1) и на визитах 3 (3-й день после начала терапии), 4 (5-й день после начала терапии), 6 (10-й день после начала терапии) и 8 (21-й день после начала терапии); электрокардиографию и забор мазков для ПЦР проводили на 0, 1, 3, 5, 7, 10, 14 и 21-й дни.

Пациенты, включенные в исследование, принимали по 1 капсуле (ПВП риамиловира или плацебо) 5 раз в день (в 7:00, 12:00, 16:00, 20:00 и 24:00) в течение 10 дней, совместно с разрешенной протоколом симптоматической терапией.

В качестве разрешенных в ходе исследования ЛП могли быть использованы парацетамол в качестве жаропонижающего средства (при температуре тела выше 38°C) и пероральные антикоагулянты при возникновении необходимости, по мнению исследователя.

К запрещенным препаратам относились патогенетические и этиотропные (помимо исследуемого) ПВП, такие как фавипиравир, молнупиравир, ремдесивир, умифеновир, интерферон- α , ингибиторы янус-киназы, антагонисты рецептора интерлейкина (ИЛ)-6, блокатор ИЛ-6 (олокизумаб), антагонист рецептора ИЛ-1 α /ИЛ-1 β , блокаторы ИЛ-1, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, ацикловир, занамивир, рибавирин, осельтамивир, римантадин, Анаферон®, Гриппферон®, тилорон и другие, а также ЛП и БАД с основным или побочным действием, влияющим на иммунную систему, в частности иммуностимулирующие, иммуномодулирующие, иммунодепрессивные средства, а также иммуноглобулины, цитокины, ингибиторы ИЛ, интерферогены, глюкокортикостероиды и другие, при местном и/или системном применении. Кроме того, к запрещенным препаратам относились антимикробные препараты, в том числе антибиотики и др.

Оценка эффективности основана на анализе первичных и вторичных конечных точек у пациентов с COVID-19, принявших хотя бы 1 раз препарат и соответствующих критериям отбора.

В качестве первичной конечной точки определялось время (дни) с начала приема исследуемого препарата до наступления устойчивого улучшения всех оцениваемых клинических симптомов (КС)/признаков COVID-19.

Под устойчивым улучшением всех целевых признаков/симптомов COVID-19 понималось событие, возникающее в 1-й из 4 дней подряд, в которые оно сохраняется, когда

Таблица 1. Распределение больных по возрасту, полу и ИМТ

Table 1. Distribution of patients by age, sex and body mass index

Параметр	Группа	
	риамиловир	плацебо
Численность групп, абс.	90	90
Средний возраст, $M \pm m$	34,67 \pm 10,3	36,91 \pm 11,97
Доля лиц, %		
мужского пола	56,7	57,8
женского пола	43,3	42,2
ИМТ, кг/м ²	22,78 \pm 1,62	22,48 \pm 1,72

все симптомы, оцененные как умеренные или тяжелые при включении в исследование, оцениваются как легкие или отсутствующие, а все симптомы, оцененные как легкие или отсутствующие при включении в исследование, оцениваются как отсутствующие.

Оценка результатов проведена с использованием анализа выживаемости Каплана–Мейера, в котором в качестве события рассматривалось наступление стойкого улучшения всех оцениваемых КС/признаков COVID-19 с начала приема исследуемого препарата [время (дни)]. Вторичные конечные точки включали следующие показатели:

- время (дни) до устойчивого разрешения всех оцениваемых признаков/симптомов COVID-19 до 21-го дня включительно;
- продолжительность каждого оцениваемого признака/симптома COVID-19;
- доля участников с усугублением 1 или более симптомов COVID-19, не требующих госпитализации, по оценке пациента до 21-го дня включительно;
- уровень повторного выделения SARS-CoV-2 в мазках слизистой носо-(рото-)глотки у пациентов с течением времени.

Оценка безопасности проводилась на основании анализа частоты возникновения всех нежелательных явлений, динамики лабораторных и инструментальных показателей у всех пациентов, принявших хотя бы 1 раз препарат и соответствующих критериям отбора до 21-го дня включительно.

Статистическая обработка проведена с использованием программного обеспечения SAS 9.4.

Результаты

Включенные в исследование пациенты сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела – ИМТ (табл. 1).

Анализ параметра продемонстрировал, что 1-я группа (риамиловира) статистически значимо отличалась от 2-й группы (плацебо) по времени наступления стойкого улучшения КС по шкале тяжести состояния при COVID-19 ($p \leq 0,0001$). Так, медианы показателя $[Q_1 - Q_3]$ в 1 и 2-й группах составили 9,0 [5,0–10,0] и 13,0 [10,0–15,0] дня ($p \leq 0,0001$; рис. 1).

При стратификации пациентов по времени с момента появления симптомов заболевания <24 ч и от 24 до 36 ч до начала терапии наблюдался эффект препарата, аналогичный выявленному без учета страт. Первая группа (риамиловира) статистически значимо отличалась от 2-й группы (плацебо) по времени наступления стойкого улучшения КС по шкале тяжести состояния при COVID-19

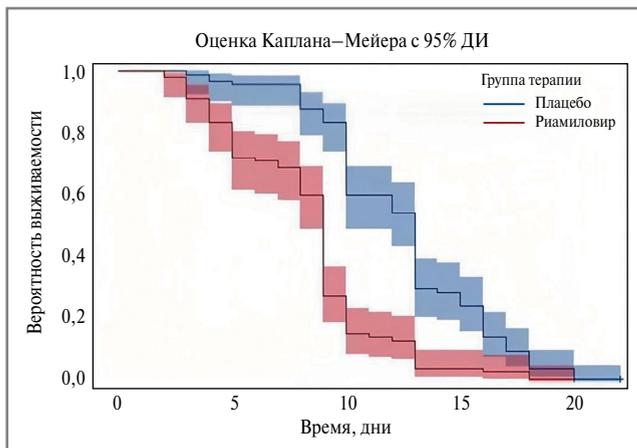


Рис. 1. Кривая анализа по времени наступления устойчивого улучшения всех целевых признаков/симптомов COVID-19 по группам.

Fig. 1. Analysis curve by onset time of sustained improvement of all target signs/symptoms of COVID-19 by groups.

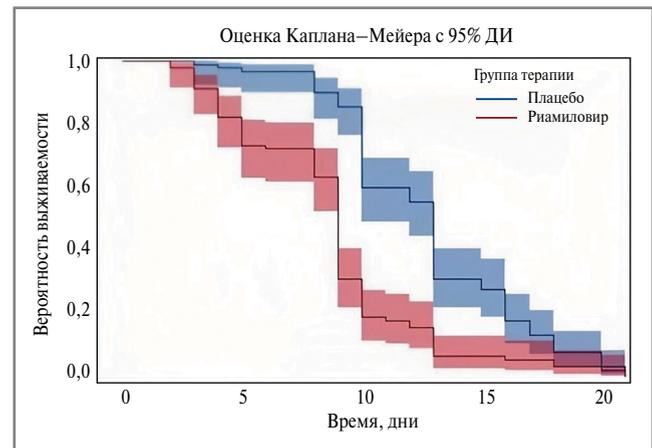


Рис. 2. Время (дни) до устойчивого разрешения всех оцениваемых признаков/симптомов COVID-19 до 21-го дня включительно.

Fig. 2. Time (days) to sustained resolution of all assessed signs/symptoms of COVID-19 through Day 21.

Таблица 2. Показатели времени наступления устойчивого улучшения всех целевых признаков/симптомов COVID-19 по группам (дни) по подгруппам стратификации

Table 2. Indicators of onset time of sustained improvement of all target signs/symptoms of COVID-19 by groups (days) by stratification subgroups

Время, ч	Группа пациентов	95% ДИ			Логранг-тест, <i>p</i>
		медиана	Q_1	Q_3	
<24	Плацебо	10,0 [10,0–15,0]	10,0 [8,0–10,0]	16,0 [13,0–16,0]	≤0,0001
	Риамиловир	9,0 [5,0–9,0]	4,0 [3,0–8,0]	9,0 [9,0–10,0]	
24–36	Плацебо	13,0 [12,0–13,0]	10,0 [8,0–12,0]	13,0 [13,0–18,0]	
	Риамиловир	9,0 [8,0–9,0]	7,0 [5,0–8,0]	10,0 [9,0–13,0]	

($p \leq 0,0001$). Так, для страты <24 ч медианы показателя [Q_1 – Q_3] в 1 и 2-й группах составили 9,0 [4,0–9,0] и 10,0 [10,0–16,0] дня ($p \leq 0,0001$) соответственно и для страты 24–36 ч медианы [Q_1 – Q_3] в 1 и 2-й группах составили 9,0 [7,0–10,0] и 13 [10,0–13,0] дня ($p \leq 0,0001$) соответственно. Значимых различий между подгруппами стратификации не наблюдалось (табл. 2).

В качестве вторичной точки определялось время (дни) до устойчивого разрешения всех оцениваемых признаков/симптомов COVID-19 до 21-го дня включительно. Анализ параметра продемонстрировал, что 1-я (риамиловира) и 2-я (плацебо) группы статически различались по времени всех оцениваемых признаков/симптомов COVID-19 ($p < 0,0001$). Медианы показателя [Q_1 – Q_3] в 1 и 2-й группах составили 9,0 [5,0–10,0] и 13,0 [10,0–16,0] дня ($p \leq 0,0001$) (рис. 2).

Важно отметить, что в 1-й группе (риамиловира) продолжительность таких симптомов, как «лихорадка» (3,76 сут против 6 сут), «слабость, повышенная утомляемость» (7 сут против 10,5 сут), «боль в горле» (2,5 сут против 5 сут), «озноб или дрожь» (0 сут против 1 сут), «насморк или заложенность носа» (3 сут против 5 сут), «кашель» (1 сут против 2,54 сут), «затрудненное дыхание, ощущение заложенности в грудной клетке» (0 сут против 5 сут), «признаки конъюнктивита» (0 сут против 1 сут) была статистически значимо ниже, чем во 2-й группе (плацебо). Критерий Манна–Уитни $p < 0,0001$.

По доле участников с усугублением 1 или более симптомов COVID-19, не требующих госпитализации, по оценке пациента до 21-го дня включительно наблюдались статистические различия между группами в симптомах «слабость, повышенная утомляемость» и «головная боль». Усугубление обоих симптомов наблюдалось у пациентов во 2-й группе (плацебо). Так, усиление симптома «слабость, повышенная утомляемость» на 5-й день во 2-й группе отмечалось у 19 (21,11%) пациентов и у 7 (7,78%) больных в 1-й группе (риамиловира) (точный критерий Фишера – ТКФ $p = 0,0184$), различия сохранялись до 10-го дня. Усиление симптома головной боли на 5-й день во 2-й группе отмечалось у 7 (7,78%) пациентов и отсутствовало в 1-й группе (ТКФ $p = 0,013$).

При статистическом анализе уровня повторного выделения SARS-CoV-2 в мазках слизистой носо-(рото-)глотки у пациентов с течением времени продемонстрировано, что снижение показателя происходило быстрее в 1-й группе (риамиловира) и различия достигали статистической значимости уже через 1 день терапии (ТКФ $p \leq 0,0001$): вирус не определялся у 31 (34,4%) пациента в 1-й группе и у 5 (5,6%) больных во 2-й группе.

Обращает внимание и длительность выделения возбудителя из носо-(рото-)глотки. Так, в 1-й группе (риамиловира) на 3-й день терапии прекратилось вирусовыделение у 79 (87,7%) пациентов против 27 (30%) больных контрольной

ной группы. На 7-й день вирус не выявлялся ни у одного пациента в 1-й группе (риамиловира).

В ходе КИ не выявлено серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов. Все нежелательные явления были легкой степени тяжести (повышенный уровень эритроцитов в крови встречался у 1 пациента в 1-й группе и у 1 пациента во 2-й группе, пониженная скорость оседания эритроцитов установлена у 1 пациента в 1-й группе и, наоборот, повышенная – у 1 пациента во 2-й группе, увеличенный уровень фибриногена встречался у 1 пациента во 2-й группе и др.) и не требовали коррекции терапией. Не выявлено статистически значимых различий между группой пациентов, принимавших препарат риамиловира, и контрольной группой пациентов, принимавших плацебо, в уровне референсных значений жизненно важных показателей, клинического, биохимического анализа крови, коагулограммы, общего анализа мочи и электрокардиограмме.

Заключение

По результатам проведенного многоцентрового КИ установлена эффективность препарата риамиловира при лечебном применении у пациентов с COVID-19 по схеме 1250 мг в день (капсулы 250 мг 5 раз в день) в течение 10 дней. Препарат риамиловира не отличается по безопасности от плацебо.

На основании полученных результатов многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в июне 2023 г. Минздравом России внесена информация в инструкцию по медицинскому применению препарата риамиловира (торговое наименование Триазавирин®) о том, что в КИ эффективности и безопасности препарата у пациентов с COVID-19 при лечебном применении ПВП риамиловира показано статистически значимое ускорение наступления стойкого улучшения КС, а по безопасности препарат не отличался от плацебо.

Представляется целесообразным рассмотреть вопрос о включении ПВП риамиловира во временные и последующие постоянно действующие клинические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» в качестве лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

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

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

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

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

Источник финансирования. 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. 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 and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
КИ – клиническое исследование
КС – клинический симптом

ЛП – лекарственный препарат
ПВП – противовирусные препараты
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ТКФ – точный критерий Фишера

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023. Available at: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023>. Accessed: 05.04.2024.
2. COVID-19 epidemiological update – 15 March 2024. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-15-march-2024>. Accessed: 05.04.2024.
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Минздрава России, версия 18 от 26.10.2023. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf. Ссылка активна на 05.04.2024 [Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii, versia 18 ot 26.10.2023. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf. Accessed: 05.04.2024 (in Russian)].
4. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., и др. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(5-6):48-57 [Sabitov AU, Kovtun OP, Batskalevich NA, et al. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials of Riamilovir efficacy in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):48-57 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57
5. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., и др. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии гриппа. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(5-6):58-71 [Sabitov AU, Kovtun OP, Batskalevich NA, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials of Riamilovir efficacy in etiotropic therapy of influenza. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):58-71 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-58-71

6. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамилловир в лечении пациентов с COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(1-2):33-7 [Sabitov AU, Sorokin PV, Dashutina SYu. The efficacy and safety of Riamilovir in the treatment of patients with COVID-19. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(1-2):33-7 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-33-37
7. Тихонова Е.П., Савченко А.А., Елистратова Т.А., и др. Влияние этиотропной терапии на формирование иммунных нарушений у пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(3):61-8 [Tikhonova EP, Savchenko AA, Yelistratova TA, et al. The effect of etiotropic therapy on the formation of immune disorders in patients with COVID-19. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(3):61-8 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2022-11-3-61-68
8. Зыков К.А., Синицын Е.А., Рвачева А.В., и др. Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(3-4):49-61 [Zykov KA, Sinitsyn EA, Rvacheva AV, et al. Rationale for a new outpatient drug therapy algorithm in COVID-19 patients based on the principle of "multi-hit" approach. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(3-4):49-61 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-49-61
9. Wu X, Yu K, Wang Y, et al. The efficacy and safety of triazavirin for COVID-19: A trial protocol. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1199-204. DOI:10.1016/j.eng.2020.06.011
10. Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., и др. Перспективы использования нуклеозидного аналога риамилловира в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1171-6 [Maltsev OV, Kasyanenko KV, Kozlov KV, et al. Prospects of using the nucleoside analogue riamilovir in patients with SARS-CoV-2 infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(10):1171-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.10.201920
11. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., и др. Оценка эффективности Риамилловира в комплексной терапии больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):290-4 [Kasyanenko KV, Kozlov KV, Maltsev OV, et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):290-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200719
12. Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., и др. Практический опыт применения препарата Риамилловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(7-8):27-30 [Sabitov AU, Belousov VV, Edin AS, et al. Practical experience of using Riamilovir in treatment of patients with moderate COVID-19. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(7-8):27-30 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.04.2024



OMNIDOCTOR.RU

Хронический гепатит В при ревматических заболеваниях: вопросы скрининга и реактивации инфекции

Г.И. Гриднева[✉], Б.С. Белов, Е.С. Аронова

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

Аннотация

Пациенты с ревматическими заболеваниями, инфицированные вирусом гепатита В (*hepatitis B virus* – HBV), трудны для курации вследствие не только наличия факторов риска развития и быстрого прогрессирования цирроза печени, но и вероятности реактивации данной инфекции. Несмотря на достигнутые успехи в борьбе с HBV, вирус не может быть полностью побежден в связи с имеющимися скрытыми формами течения болезни, ускользающими из поля зрения ревматолога и инфекциониста. В статье на основании результатов анализа актуальных публикаций представлено обоснование полного иммунологического скрининга пациентов с ревматическими заболеваниями при назначении антиревматической терапии. Затронуты вопросы роли коронавирусной инфекции в обострении хронического вирусного гепатита В, противовирусной профилактики и мониторинга, представлена классификация антиревматических препаратов по степени риска реактивации HBV с учетом новейших данных.

Ключевые слова: иммуносупрессивная терапия, антиревматические препараты, хронический вирусный гепатит В, поверхностный антиген вируса гепатита В, скрининг, реактивация, профилактика

Для цитирования: Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. Хронический гепатит В при ревматических заболеваниях: вопросы скрининга и реактивации инфекции. Терапевтический архив. 2024;96(5):523–530. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202707

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Chronic hepatitis B in rheumatic diseases: issues of screening and reactivation of infection: A review

Galina I. Gridneva[✉], Boris S. Belov, Evgeniia S. Aronova

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Patients with rheumatic diseases infected with hepatitis B virus (HBV) are difficult to manage not only due to the presence of risk factors for the development and rapid progression of liver cirrhosis, but also due to the likelihood of reactivation of this infection. Despite the successes achieved in the fight against HBV, the virus cannot be completely defeated due to the presence of hidden forms of the disease, escaping the field of vision of a rheumatologist and an infectionist. Based on the results of the analysis of current publications, the paper presents the rationale for a complete immunological screening of patients with rheumatic diseases when prescribing antirheumatic therapy. The issues of the role of COVID-19 in the exacerbation of chronic viral hepatitis B, antiviral prevention and monitoring are discussed, the classification of antirheumatic drugs according to the risk of HBV reactivation is presented.

Keywords: immunosuppressive therapy, antirheumatic drugs, chronic viral hepatitis B, HBSAg, screening, reactivation, prevention

For citation: Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Chronic hepatitis B in rheumatic diseases: issues of screening and reactivation of infection: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(5):523–530. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202707

Введение

Гепатит В – инфекционное заболевание печени, возбудителем которого является вирус гепатита В (*hepatitis B virus* – HBV). Особенность данного заболевания состоит в его склонности к хроническому течению с высоким риском потенциально летальных осложнений, таких как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома. «Второй стороной медали» хронического гепатита В (ХГВ) является потенциально опасное для жизни состояние реактивации инфекции (HBV-r), которое может привести к фульминантному течению болезни. Предполагается, что HBV распространен гораздо шире, чем принято считать. Так, по оценкам 2016 г., в США зарегистрированы 875 тыс. пациентов с хроническим

вирусным гепатитом В (ВГВ) [с поверхностным антигеном HBV – HBSAg(+)], при этом формы HBSAg(-) выявлены у 11 млн человек, что в 12,5 раза больше [1]. Е. Сапкин и соавт. (2023 г.) опубликовали результаты крупной многоцентровой работы, включившей 4060 пациентов с различными ревматическими заболеваниями (P3) из 23 центров, которым перед назначением антиревматической терапии (АРТ) проведен полный скрининг [2]. Показано, что только 79 (2%) пациентов являлись положительными по HBSAg, 486 (12%) – отрицательными по HBSAg и положительными по антителам иммуноглобулина G к ядерному (core) антигену (анти-HBcor IgG), 20 (0,5%) – положительными по суммарным антителам к HBV (анти-HCV). Приведенные дан-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гриднева Галина Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. E-mail: gigridneva@mail.ru

Белов Борис Сергеевич – д-р мед. наук, зав. лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики

Аронова Евгения Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики

[✉]Galina I. Gridneva. E-mail: gigridneva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0928-3911

Boris S. Belov. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Evgeniia S. Aronova. ORCID: 0000-0002-1833-5357

ные подчеркивают то, насколько велик в настоящее время потенциальный риск недостоверной оценки вероятности HBV-инфекции в рутинной практике.

Несмотря на то что в последние годы отмечается постепенное снижение показателей заболеваемости хроническими вирусными гепатитами [3], она по-прежнему не является «нулевой», а учитывая все более уверенное назначение иммуносупрессивной терапии (ИСТ) HBV-инфицированным пациентам, темп данного снижения может несколько замедлиться. По данным за 2012–2016 гг., частота госпитализаций пациентов с HBSAg(+) в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» составила 0,33% [4]. М. Canzoni и соавт. (2020 г.) опубликовали результаты исследования, включившего 272 пациента с иммуновоспалительными РЗ, которые не получали вакцинацию против HBV [5]. В ходе скрининга HBSAg выявлен у 2%, а наличие любого маркера данной инфекции – у 70 (24%), из них у каждого 3-го иммунологически признаки перенесенного контакта с HBV-инфекцией обнаружены впервые в жизни. Данные упомянутого исследования [2] в целом согласуются с приведенной информацией: 2% пациентов являлись HBSAg(+), 12% – HBSAg(-)/HBsCo(+), причем частота выявления HBSAg составила 2,5% при ревматоидном артрите (РА), 2% – при анкилозирующем спондилите, 0,9% – при псориатическом артрите (ПсА). Частота HBV-инфекции при системных с РЗ изучена крайне мало и, согласно данным отдельных поперечных исследований, составляет 0–3,26% для HBSAg(+) и 9,8–5,61% для HBSAg(-)/HBsCo(+) при системной красной волчанке [6, 7].

В национальном масштабе вакцинопрофилактика гепатита В и применение высокоэффективных противовирусных препаратов позволили значительно снизить заболеваемость и риск быстрого прогрессирования поражения печени. Тем не менее курация больных с РЗ, инфицированных HBV, по-прежнему является не до конца решенной задачей. Все более широкое использование иммунодепрессантов у пациентов с РЗ актуализировало вопросы, связанные с HBV-г. Имеющиеся данные о риске этого события в ассоциации с конкретными препаратами ограничены и фрагментарны, особенно в отношении лекарственных средств, недавно внедренных в клиническую практику. При этом следует уделять более пристальное внимание скринингу (должный объем которого для больных ревматологического профиля – РП – по-прежнему не ясен), мониторингу и профилактическому лечению HBV-инфицированных пациентов. Недавние результаты доклинических и обсервационных исследований продемонстрировали возможную связь хронической HBV-инфекции с возникновением рака внепеченочной локализации, в первую очередь желудочно-кишечного тракта. Кроме того, у приведенных пациентов HBV-инфекция оказывала значимое негативное влияние на длительную выживаемость [8]. В ходе многоцентрового исследования показано, что большинство пациентов с недавно диагностированным раком и сопутствующим гепатитом В не знали о наличии у них вирусной инфекции на момент постановки онкологического диагноза [9].

Рекомендации по HBV-скринингу у больных с иммуновоспалительными РЗ

Европейский альянс ревматологических ассоциаций (EULAR) рекомендует скрининг на HBV всем пациентам с РЗ перед началом противоревматической терапии. Скрининг подразумевает тестирование как минимум на наличие 3 основных наиболее информативных маркеров – HBSAg, анти-HBS и анти-HBсCo IgG – для уточнения фазы HBV-инфекции и принятия решения о назначении базис-

ных противовоспалительных препаратов (БПВП) или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Для анти-HBсCo-позитивных пациентов показано определение вирусной нагрузки (ВН) [10]. Другие иммунологические маркеры HBV-инфекции (HBSAb IgM, внутренний антиген HBV – HBEAg, HBEAb) относят к дополнительным (факультативным) и не включают в основной скрининг [1].

А. Aguirre и соавт. (2022 г.) в статье, посвященной анализу текущей эпидемиологической ситуации в популяции больных РЗ, обобщают «всеобщий» полный скрининг на HBV перед назначением АРТ. По мнению авторов, именно это может стать эффективным методом защиты пациентов в период накопления информации о рисках HBV-г, связанных с недавно одобренными препаратами [1]. Руководства по применению некоторых антиревматических препаратов, например уадацитиниба, содержат прямые указания на необходимость развернутого скрининга на гепатит В (viral hepatitis panel), а также мониторинга данной инфекции на фоне лечения [11]. Однако не только «полный» скрининг, но и обследование на носительство HBV в меньшем объеме проводят далеко не всем пациентам, что является общемировой проблемой. В ретроспективном кросс-национальном сравнительном исследовании, включавшем больных РА из США и Тайваня, обнаружено, что только у 20,3% пациентов в США и 24,5% на Тайване выполнено тестирование на HBV [12, 13]. Аналогичные результаты получены в Японии, где лабораторные тесты на HBSAg, анти-HBS и анти-HBсCo выполнены только у 28,33, 12,52 и 14,63% пациентов с РА перед началом лечения [14]. В исследовании, цитированном ранее, при проспективном наблюдении HBV-г выявлена у 13 больных на фоне приема биологических препаратов, при этом у 9 из них HBSAg(+) [2]. А. Mohareb и соавт. (2022 г.) представили результаты обследования 678 пациентов, которым инициировано лечение тоцилизумабом или тофацитинибом. Показано, что полный скрининг (HBSAg, анти-HBSAb, HBSAb) выполнен только у 29 и 24% больных соответственно и не проведен вовсе у 26% пациентов в каждой из групп лечения [15]. Данная работа вызвала большой резонанс, обратив внимание на остроту проблемы недостаточного скрининга, особенно перед назначением ГИБП.

Реактивация HBV: иммуносупрессия и роль COVID-19

Следует напомнить о том, что критерием реактивации HBV-инфекции является серореверсия HBSAg (повторное появление HBSAg) после документированного его исчезновения [16], и/или увеличение ВН на 1 десятичный логарифм копий/мл, или повторное появление определяемой ВН после периода, когда ДНК HBV не определялась. Принято считать, что самый высокий риск HBV-г характерен для больных, позитивных по HBEAg, поскольку наличие последнего свидетельствует о значительной вирусной активности. После появления анти-HBE и исчезновения HBEAg данный риск несколько снижается. Следующий этап в порядке убывания риска – статус неактивного носительства: HBEAg(-), анти-HBE(-), HBSAg(+), анти-HBсCo(+). С течением времени происходит выработка анти-HBS (стадия post-инфекции), а риск HBV-г снижается еще больше. По мере нарастания титра анти-HBS и снижения титров анти-HBE и анти-HBсCo в крови перестает определяться ВН (ДНК HBV), что соответствует разрешившейся инфекции и является наименее опасным состоянием с точки зрения риска HBV-г [16].

Градации препаратов для лечения онкологических и системных воспалительных заболеваний по степеням риска HBV-г предложена в 2015 г. экспертами Амери-

канской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association – AGA) [17]. К настоящему времени расшифрованы механизмы воздействия на жизненный цикл вируса большинства антиревматических препаратов и цитокинов. Так, сульфасалазин, такролимус и интерлейкин (ИЛ)-6 предотвращают проникновение вируса в клетку путем ингибирования ко-транспортирующего полипептида таурохолатата натрия. Кроме того, ИЛ-6 ингибирует репликацию замкнутой ковалентной кольцевой ДНК (зккДНК). Закономерно, ингибирование ИЛ-6 способствует репликации зккДНК и, соответственно, могут повышать вероятность HBV-г. Лефлуномид способствует репликации вируса за счет увеличения фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы р38. Фактор некроза опухоли α (ФНО- α) расщепляет зккДНК, активируя белок Аробес (apolipoprotein B mRNA editing enzyme). Ингибирование ФНО- α способствует обратному эффекту. Дендритные клетки захватывают антигены HBV и представляют их наивным Т-клеткам (Т-лимфоцитам), где ИЛ-23 (ингибируемый устекинумабом и гуселькумабом) побуждает наивные Т-клетки дифференцироваться в клетки Th17. ИЛ-17 (ингибируемый секукинумабом), секретируемый клетками Th17, индуцирует дифференцировку В-клеток, секретируя специфические антитела для нейтрализации свободного HBV. Наивные Т-клетки дифференцируются в Th1-клетки, индуцированные ИЛ-12 (ингибируются устекинумабом), а Th1-клетки индуцируются интерфероном γ (ингибируются тофацитинибом и барицитинибом) и становятся Тс-клетками (ингибируются ФНО- α). Клетки Th1 и Тс могут ингибировать HBV [18].

С течением времени и введением в практику новых препаратов с иммуносупрессивным действием список лекарственных средств с различным риском HBV-г, первоначально опубликованный AGA, значительно расширился и продолжает пополняться новыми данными. Традиционно наиболее опасными в этом плане считаются анти-В-клеточные препараты, способствующие подавлению выработки специфических антител. В недавно вышедшей статье, посвященной обновленной информации о лечении рефрактерной кожной красной волчанки ритуксимабом, отдельно упоминается HBV-г как серьезная, потенциально летальная нежелательная реакция, зарегистрированная Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) [19]. В некоторых случаях новые данные не подтверждают имеющиеся или противоречат им (табл. 1).

Неоднократно подтвержден факт того, что риск HBV-г неодинаков у пациентов с разным иммунологическим статусом. Т. Lan и соавт. (2023 г.) провели ретроспективное исследование 900 пациентов РП с HBSAg(-), получавших как минимум один цикл ритуксимаба. Медиана наблюдения составила 3,3 года. За это время HBV-г имела место у 21 пациента, из них у 17 – с анти-НВсog-положительным результатом. У 13 пациентов отмечено клинически явное обострение гепатита, у 8 – бессимптомная сероверсия HBSAg. В качестве факторов риска HBV-г фигурировали пожилой возраст, положительный результат на анти-НВсog и более высокая средняя доза ритуксимаба. Исходно положительный результат на анти-НВс был связан с более низким риском HBV-г. Существенных различий риска HBV-г между РА и другими аутоиммунными заболеваниями не выявлено. Среди анти-НВсog-негативных пациентов, не вакцинированных против HBV, отмечена более высокая частота HBV-г (4/368, 1,1%) по сравнению с теми, кто получил вакцину (0/126, 0%) [43].

Таблица 1. Категории рисков HBV-г при лечении различными иммуносупрессивными препаратами в соответствии с рекомендациями AGA (по: [12, 14, 15, 17, 20–41]) в модифицированном и дополненном виде), %

Table 1. HBV-R risk categories of immunosuppressive drugs (according to: [12, 14, 15, 17, 20–41]) in modified and supplemented form), %

Группы риска	Препараты, HBV-статус, риск HBV-г
Группа высокого риска (>10)	Анти-В-клеточные препараты: ритуксимаб*, офатумумаб, обинутузумаб HBSAg(+)/анти-НВсog(+): 30–60 HBSAg(-)/анти-НВсog(+): >10, до 41,5
	Тоцилизумаб HBSAg(+): 3 из 3, не получавших профилактики; 0 из 4, получавших профилактику HBSAg(-)/анти-НВсog(+): 1–8
	Лефлуномид HBSAg(+)/анти-НВсog(+) или анти-НВсog(-): высокий риск, противопоказан HBSAg(-): нет данных
	Секукинумаб HBSAg(+)/анти-НВсog(+): 27,3 (без профилактического лечения)
	Тофацитиниб HBSAg(+)/анти-НВсog(+): 33–50 (без профилактического лечения. По другим данным, HBV-г у больных с HBSAg(+) составляет 100) HBSAg(-)/анти-НВсog(+): 3,1****
	ГК-терапия ≥ 4 нед более 20 мг в день HBSAg+анти-НВсog(+): >10
	Циклофосфамид HBSAg(+)/анти-НВсog(+): >10 HBSAg(-)/анти-НВсog(+): 1,9
	Абатацепт, устекинумаб HBSAg(+)/анти-НВсog(+): 1–10
	Абатацепт, устекинумаб HBSAg(-)/анти-НВсog(+): 1–6
	Группа умеренного риска (1–10)
Барицитиниб** HBSAg(-)/анти-НВсog(+): 1–1,8	

Таблица 1. Категории рисков HBV-г при лечении различными иммуносупрессивными препаратами в соответствии с рекомендациями AGA (по: [12, 14, 15, 17, 20–41]) в модифицированном и дополненном виде), % (Окончание)

Table 1. HBV-R risk categories of immunosuppressive drugs (according to: [12, 14, 15, 17, 20–41]) in modified and supplemented form), % (End)

Группы риска	Препараты, HBV-статус, риск HBV-г
Группа низкого риска	Азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат
	HBSAg(+)/анти-HBcor(+): <1
	HBSAg(-)/анти-HBcor(+): <<1
	ГК внутрисуставно
	HBSAg(+)/анти-HBcor(+): <<1
	HBSAg(-)/анти-HBcor(+): <<1
Данные отсутствуют или ограничены	Терапия ГК≥4 нед (низкие дозы)***, состояние после пульстерапии ГК
	HBSAg(-)/анти-HBcor(+): <1
	Микофенолата мофетил
	HBSAg(-)/анти-HBcor(+): <1 (единичные публикации)
	Апремиласт. По некоторым данным, риск HBV-г при долгосрочном лечении сопоставим с плацебо
	Анакинра
Данные отсутствуют или ограничены	Гуселькумаб (наблюдение 12-месячного лечения гуселькумабом пациента с ладонно-подошвенным псориазом без HBV-г)
	Иксекизумаб (описание 2 случаев длительного лечения без HBV-г)

Примечание. иФНО-α – ингибитор ФНО-α; * в случае предшествующей терапии адалимумабом частота HBV-г составляет 100% [42], **данные 4 завершённых испытаний III фазы и одного продолжающегося длительного исследования (2890 пациентов получили по крайней мере одну дозу барицитиниба в III фазе), 215 пациентов со статусом HBSAg(-)/анти-HBcor(+), ***низкая суточная доза ГК в пересчете на преднизолон составляет ≤20 мг, ****до 14% при лечении ингибиторами янус-киназ пациентов со статусом HBSAg(-)/анти-HBcor(+).

В недавно опубликованном метаанализе G. Papatheodoridis и соавт. (2022 г.), в котором рассматривали вклад иммуносупрессивных препаратов (ИСП) в развитие HBV-г (59 исследований, 3424 HBSAg(+)) и 5799 HBSAg(-)/анти-HBcor(+) больных), частота HBV-г при применении ингибитора ФНО-α у HBSAg(-)/анти-HBcor(+) больных составила всего 1% и не зависела от проведения противовирусной профилактики (ПВП) [39].

Для корректного суждения о риске HBV-г того или иного препарата важным является не только число больных в когорте, но и продолжительность наблюдения. Так, L. Ridola и соавт. (2021 г.) опубликовали результаты исследования, включавшего 817 больных РЗ и 167 с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших ИСТ, из которых 43 пациента были инфицированы HBV [44]. Зафиксировано 2 случая HBV-г у больных, получавших абатацепт, через 49 и 47 мес данной терапии, оба пациента не получали профилактического лечения.

Проведение ПВП не защищает от развития HBV-г. Авторы данной статьи наблюдали пациентку, постоянно принимающую энтекавир, у которой HBV-г развилась, по-видимому, в результате «синдрома иммунного рикошета» после отмены упадацитиниба, несмотря на продолжение профилактического лечения [45]. Напомним, что «синдром иммунного рикошета» может отмечаться после прекращения или перерыва в ИСТ, когда наблюдается восстановление иммунной системы, которая осуществляет массивный лизис вирусинфицированных гепатоцитов, что приводит к обострению гепатита [46].

В настоящее время в качестве еще одного триггера реактивации ХГВ обсуждается коронавирусная инфекция (COVID-19), как с точки зрения воздействия вируса SARS-CoV-2 на клетки печени, так и с учетом применения ИСП для лечения цитокинового шторма. Однако подтверждения гипотезы взаимодействия между ранее существовавшей инфекцией HBV и SARS-CoV-2 до сих пор нет, а результаты публикаций противоречивы. В доступной литературе мало данных о больных ХГВ, получающих ИСТ и нуждавшихся в применении антицитокиновой терапии по поводу тяжелого COVID-19. Имеющееся единичное описание случая HBV-г при применении ГК во время госпитализации и в течение дальнейших нескольких недель [47] не противоречит хорошо известным данным о риске реактивации при длительном лечении данными препаратами, а выявленная HBV-г вряд ли может быть непосредственно связана с инфекцией SARS-CoV-2. Подобное суждение справедливо для антицитокиновых препаратов (в первую очередь тоцилизумаба) и ингибиторов янус-киназ (Janus Kinase – JAKi), поскольку маловероятно, что кратковременное их применение в рамках лечения тяжелых форм COVID-19 послужит причиной HBV-г у больных, ранее **не получавших ИСТ** [48]. Интересны данные испанских ученых, наблюдавших 61 пациента, пролеченного тоцилизумабом (72%) или высокими дозами ГК (28%). Профилактическое лечение энтекавиром получали 38 больных, однако при последующем наблюдении случаев сероинверсии HBSAg не отмечено, и только у 2 (3%) пациентов (не получавших профилактики) с помощью высокочувствительного метода обнаружена сывороточная ДНК HBV в низком титре (<15 МЕ/мл) [49]. Тем не менее при возникновении необходимости подобной терапии у пациентов, принимающих иммуносупрессоры, рекомендуется провести подробный иммунологический скрининг для определения показаний к назначению ПВП [50].

Вопросы ПВП и мониторинга

В современной литературе отсутствуют однозначные, подтвержденные рандомизированными клиническими исследованиями данные о необходимых сроках противовирусной терапии (ПВТ) после завершения лечения препаратами высокого риска HBV-г. По мнению большинства экспертов, ПВП следует начинать за 4 нед до ИСТ и продолжать в течение 6–12 мес после ее прекращения, а в случае применения препаратов высокого риска – на протяжении 12–18 мес [51]. Рекомендации ACR 2021 г. по лечению больных РА содержат ряд указаний, касающихся профилактики и мониторинга у больных РА с HBV-инфекцией, которые, как это особо подчеркивается, должны находиться под наблюдением гепатолога. Рабочая группа выделила 2 категории таких больных, которым настоятельно рекомендована профилактическая ПВТ:

1. Пациенты, начинающие лечение ритуксимабом с положительными anti-HBcor, независимо от статуса

HBSAg. При условии постоянного профилактического лечения мониторинг ВН им не нужен, достаточным будет лишь мониторинг печеночных ферментов.

2. Пациенты, позитивные по anti-HBcog и HBSAg, начинающие лечение ГИБП или JAKi. При условии постоянного противовирусного лечения частое наблюдение гепатологом таким больным не показано.

Если же пациент, начинающий прием ГИБП (за исключением ритуксимаба или JAKi), негативен по HBSAg и позитивен по anti-HBcog, то ему условно рекомендуется частый мониторинг только ВН и ферментов печени вместо профилактической ПВТ. Последняя рекомендация является условной, поскольку не ясно, перевешивает ли польза профилактики риски и стоимость данного лечения в указанной популяции пациентов. Приведенные рекомендации сформулированы на основе риска реактивации гепатита В из-за наличия либо отсутствия основных антител и HBsAg, а также начато лечения БПВП и опираются на руководство Американской ассоциации по изучению заболеваний печени от 2018 г. [52]. Согласно более новым данным, AGA рекомендует ПВП (но не ее отсутствие) для пациентов, получающих лекарственную ИСТ высокого риска HBV-г. AGA предлагает ПВП (но не мониторинг) для пациентов, получающих ИСТ умеренного риска HBV-г, причем лечение следует продолжать в течение 6 мес после прекращения приема ИСП. Однако пациенты, которые придадут большее значение отказу от длительного применения ПВТ и затратам, связанным с ее применением, и меньшее – предотвращению небольшого риска реактивации (особенно при отсутствии HBSAg), могут обоснованно сделать выбор в пользу отсутствия профилактики. Наконец, AGA предлагает отказаться от рутинного использования ПВП у пациентов, получающих лекарственную ИСТ, с низким риском HBV-г [26]. Альтернативной и вполне обоснованной позицией является, на наш взгляд, необходимость длительной ПВТ, направленной на улучшение прогноза и снижение ассоциированных с ХГВ заболеваемости и смертности, поскольку персистирующая репликация HBV независимо связана с прогрессированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [18]. В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) описана превентивная терапевтическая стратегия (pre-emptive therapy strategy), которая основана на мониторинге HBSAg и/или ДНК HBV каждые 1–3 мес во время и после иммуносупрессии, а в случае обнаружения ДНК HBV или серореверсии HBSAg – на немедленном начале лечения аналогами нуклеоз(т)идов, независимо от уровня аланинаминотрансферазы – АЛТ [53]. Подобный тщательный мониторинг может быть затруднен в некоторых регионах, а профилактическое лечение в подобной ситуации может быть предпочтительным, поскольку существуют убедительные доказательства того, что отсутствие ПВП у больных с P3, позитивных по HBSAg, существенно повышает частоту HBV-г как перед инициацией, так и на фоне текущей ИСТ [21–24]. В упомянутых рекомендациях EULAR от 2022 г. отмечено, что в случае если пациент перед началом терапии ИСП негативен по HBSAg, позитивен по anti-HBcog и ДНК HBV не определяется, показан регулярный (1 раз в 3–6 мес) мониторинг показателей активности инфекции (ВН, АЛТ, аспартатаминотрансферазы). В случае же выявления в ходе скрининга HBSAg или при выявлении ненулевой ВН рекомендована ПВТ [10].

L. Onorato и соавт. (2021 г.) суммировали результаты когортных исследований, проведенных в 2013–2020 гг., и наглядно показали, что при проведении ИСТ, даже с ис-

пользованием препаратов умеренного риска, вероятность HBV-г наиболее высока у пациентов с HBSAg(+), не получающих ПВП [54].

В недавно проведенном исследовании «случай-контроль» прослежены 32 пациента с РА и хронической HBV-инфекцией, которым назначили ГК, БПВП и биологические препараты. Через год зафиксировано ухудшение показателей АЛТ, аспартатаминотрансферазы у пациентов с хронической инфекцией HBV на фоне ИСТ без ПВП. Из 18 включенных в исследование больных, не получавших ПВП, у 7 зафиксирована HBV-г [55]. Примечательно, что у пациентов с РА и ХГВ отмечено более выраженное рентгенологическое прогрессирование через 12 мес.

В настоящее время для лечения ХГВ предпочтительно применение аналогов нуклеоз(т)идов, а ламивудин практически не используется из-за низкого барьера резистентности возбудителя [56]. Тем не менее появляются сообщения о случаях лекарственной устойчивости к энтекавиру, особенно при сочетанной инфекции диким и мутантным штаммом вируса [57].

Профилактическое лечение тенофовиrom может обсуждаться у HBV-инфицированных пациенток с P3, планирующих беременность, поскольку показано, что подобная ПВТ в прегестационном периоде уменьшает риск неблагоприятных материнских исходов. Кроме того, в группе принимавших тенофовир женщин отсутствовали случаи вертикальной передачи возбудителя [58].

Вопросы профилактики неразрывно связаны с вопросами мониторинга HBV-инфицированных пациентов P3 в отношении ВН и иммунологического статуса, что обеспечивает оптимальное ведение таких больных. Группа ученых из ОАЭ, где сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация в отношении HBV, опубликовала текст Национального консенсуса, в котором рекомендуется мониторинг HBV посредством метода полимеразной цепной реакции (ежемесячно в течение первых 3 мес и затем каждые 3 мес) в качестве рутинного наблюдения больных ПсА при лечении ГИБП [59]. В работе использованы рекомендации по ведению больных псориазом, опубликованные итальянскими авторами в 2016 г. [60], что свидетельствует об их сохраняющейся актуальности. В рекомендации Международной группы исследований и оценки псориаза и ПсА (GRAPPA) от 2021 г. содержится указание на необходимость направить пациента для назначения ПВТ при выявлении активной или перенесенной HBV-инфекции перед началом лечения противоревматическими препаратами. Соответственно, подчеркивается, что пациент с P3 может и должен получать лечение в кратчайшие сроки после установления диагноза ХГВ [61].

Заключение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в борьбе с ВГВ, вызывает беспокойство проблема скрытых и недиагностированных форм данной инфекции у больных P3. Сохраняется опасность HBV-г на фоне ИСТ и/или ее резкой отмены. Перспективным направлением может стать вакцинация против HBV взрослых пациентов с P3. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, направленные на изучение иммунологического статуса и эволюции HBV-инфекции на фоне АРТ для формирования оптимальных профилактических стратегий. Расширенный скрининг на HBV для всех больных с P3 представляется экономически эффективным, что должно быть подтверждено в дальнейших исследованиях. Внедрение стандартных методик скрининга на инфекцию ВГВ поможет существен-

но снизить расходы, связанные с лабораторными исследованиями и последствиями HBV-г, включающими необходимость лечения гепатита, а также вызванную этим смену терапии или перерыв в лечении PЗ, которые могут повлечь обострение аутоиммунного процесса.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (государственное задание №1021051503137-7).

Funding source. The article was prepared as part of the research work of Nasonova Research Institute of Rheumatology (state assignment №1021051503137-7).

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 анти-НВсog Ig G – антитела иммуноглобулина G к ядерному (сog) антигену
 анти-НСV – суммарные антитела к вирусу гепатита В
 АРТ – антиревматическая терапия
 БПВП – базисные противовоспалительные препараты
 ВГВ – вирусный гепатит В
 ВН – вирусная нагрузка
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГК – глюкокортикоиды
 зккДНК – замкнутая ковалентная кольцевая ДНК
 ИЛ – интерлейкин
 ИСП – иммуносупрессивные препараты
 ИСТ – иммуносупрессивная терапия

ПВП – противовирусная профилактика
 ПВТ – противовирусная терапия
 ПсА – псориатический артрит
 РА – ревматоидный артрит
 PЗ – ревматическое заболевание
 РП – ревматологический профиль
 ФНО-α – фактор некроза опухоли α
 ХГВ – хронический гепатит В
 COVID-19 – коронавирусная инфекция
 НВЕAg – внутренний антиген вируса гепатита В
 НБSAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
 HBV (*hepatitis A virus*) – вирус гепатита В
 HBV-г – реактивация вируса гепатита В
 JAKi (Janus Kinase) – ингибиторы янус-киназ

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Aguirre A, Yazdany J. Hepatitis B Screening Before Biologic or Targeted Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drug Therapy: Many Roads to Improvement. *J Rheumatol.* 2022;49(1):1-4. DOI:10.3899/jrheum.211000
- Capkin E, Yazıcı A, Karkucak M, et al. Evaluation of hepatitis serology and frequency of viral reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving biologic agents: a multicenter observational study. *Rheumatol Int.* 2023;43(3):523-31. DOI:10.1007/s00296-022-05169-2
- О Всемирном дне борьбы с вирусными гепатитами: информация Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 28.07.2022. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/404968409/#review>. Ссылка активна на 29.04.2023 [О Всемирном дне борьбы с вирусными гепатитами: информация Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 28.07.2022. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/404968409/#review>. Accessed: 29.04.2023 (in Russian)].
- Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В., и др. Вирусные гепатиты В и С как коморбидная патология при ревматических заболеваниях: анализ данных клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за 4 года. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):318-23 [Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV, et al. Viral hepatitis B and C as comorbidity in rheumatic diseases: Analysis of the data of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Clinic over 4 years. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):318-23 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-318-323
- Canzoni M, Marignani M, Sorgi ML, et al. Prevalence of Hepatitis B Virus Markers in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases in Italy. *Microorganisms.* 2020;8(11). DOI:10.3390/microorganisms8111792
- Makvandi M, Noormandi Pour S, Teimoori A, et al. Frequency of Hepatitis B Markers in Systemic Lupus Erythematosus Patients in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022;23(6):1921-6. DOI:10.31557/APJCP.2022.23.6.1921
- Lo Presti A, Ceccarelli F, Dorrucchi M, et al. Hepatitis B and C virus infection in patients with Systemic and Cutaneous Lupus Erythematosus. *New Microbiol.* 2022;45(4):296-303.
- Min Y, Wei X, Xia X, et al. Hepatitis B virus infection: An insight into the clinical connection and molecular interaction between hepatitis B virus and host extrahepatic cancer risk. *Front Immunol.* 2023;14:1141956. DOI:10.3389/fimmu.2023.1141956
- Ramsey SD, Unger JM, Baker LH, et al. Prevalence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, and HIV Infection Among Patients With Newly Diagnosed Cancer From Academic and Community Oncology Practices. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):497-505. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.6437
- Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(6):742-53. DOI:10.1136/ard-2022-223335
- Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Upadacitinib. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- Lin TC, Hashemi N, Kim SC, et al. Practice Pattern of Hepatitis B Testing in Rheumatoid Arthritis Patients: A Cross-National Comparison Between the US and Taiwan. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(1):30-8. DOI:10.1002/acr.23241
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-99. DOI:10.1002/hep.29800
- Fujita M, Sugiyama M, Sato Y, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of the National Database of Japan. *J Viral Hepat.* 2018;25(11):1312-20. DOI:10.1111/jvh.12933
- Mohareb AM, Patel NJ, Fu X, et al. Screening for Hepatitis B Virus Prior to Initiating Tocilizumab and Tofacitinib in Patients With Rheumatic Diseases: A Cross-sectional Study. *J Rheumatol.* 2022;49(1):104-9. DOI:10.3899/jrheum.210257

16. Chen YM, Yang SS, Chen DY. Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: A narrative review. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(1):1-8. DOI:10.1016/j.jmii.2017.10.002
17. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(1):221-44.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2014.10.038
18. Zhou Q, Zhang Q, Wang K, et al. Anti-rheumatic drug-induced hepatitis B virus reactivation and preventive strategies for hepatocellular carcinoma. *Pharmacol Res.* 2022;178:106181. DOI:10.1016/j.phrs.2022.106181
19. Verdelli A, Corrà A, Mariotti EB, et al. An update on the management of refractory cutaneous lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:941003. DOI:10.3389/fmed.2022.941003
20. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol.* 2012;31(8):1169-75. DOI:10.1007/s10067-012-1988-2
21. Kalyoncu U, Yonem O, Calguneri M, et al. Prophylactic use of lamivudine with chronic immunosuppressive therapy for rheumatologic disorders. *Rheumatol Int.* 2009;29(7):777-80. DOI:10.1007/s00296-008-0790-6
22. Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, et al. Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1188-94. DOI:10.3899/jrheum.081246
23. Wang ST, Tseng CW, Hsu CW, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(11):1362-9. DOI:10.1111/1756-185X.14217
24. Stasi C, Tiengo G, Sadalla S, Zignego AL. Treatment or Prophylaxis against Hepatitis B Virus Infection in Patients with Rheumatic Disease Undergoing Immunosuppressive Therapy: An Update. *J Clin Med.* 2021;10(12). DOI:10.3390/jcm10122564
25. Xuan D, Yu Y, Shao L, et al. Hepatitis reactivation in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy – a report of long-term follow-up of serial cases and literature review. *Clin Rheumatol.* 2014;33(4):577-86. DOI:10.1007/s10067-013-2450-9
26. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(1):215-9; quiz e16-7. DOI:10.1053/j.gastro.2014.10.039
27. Zhong Z, Liao W, Dai L, et al. Average corticosteroid dose and risk for HBV reactivation and hepatitis flare in patients with resolved hepatitis B infection. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):584-91. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221650
28. Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. Хронический вирусный гепатит В и ревматические болезни: современный взгляд на проблему. *Медицинский алфавит.* 2022;29:20-8 [Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Chronic viral hepatitis B and rheumatic diseases: modern view on problem. *Medical Alphabet.* 2022;29:20-8 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2022-22-20-28
29. Chen YM, Huang WN, Wu YD, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):780-2. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211322
30. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2020;6(1). DOI:10.1136/rmdopen-2019-001095
31. Wu YL, Ke J, Zhang BY, Zhao D. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis. *World J Clin Cases.* 2022;10(1):12-22. DOI:10.12998/wjcc.v10.i1.12
32. Lin YC, Chen YJ, Lee SW, et al. Long-Term Safety in HBsAg-Negative, HbCAb-Positive Patients with Rheumatic Diseases Receiving Maintained Steroid Therapy after Pulse Therapy. *J Clin Med.* 2021;10(15). DOI:10.3390/jcm10153296
33. Chiu HY, Hui RC, Huang YH, et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(9):829-34. DOI:10.2340/00015555-2989
34. Kuo MH, Tseng CW, Lu MC, et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Tocilizumab-Containing Treatment. *Dig Dis Sci.* 2021;66(11):4026-34. DOI:10.1007/s10620-020-06725-1
35. Lin WT, Chen YM, Chen DY, et al. Increased risk of hepatitis B virus reactivation in systemic lupus erythematosus patients receiving immunosuppressants: a retrospective cohort study. *Lupus.* 2018;27(1):66-75. DOI:10.1177/0961203317711009
36. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20912646. DOI:10.1177/1759720X20912646
37. Hong X, Xiao Y, Xu L, et al. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-/HbCAb+ patients after biologic or JAK inhibitor therapy for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Immun Inflamm Dis.* 2023;11(2):e780. DOI:10.1002/iid3.780
38. Shih CA, Chen WC. Prevention of hepatitis B reactivation in patients requiring chemotherapy and immunosuppressive therapy. *World J Clin Cases.* 2021;9(21):5769-81. DOI:10.12998/wjcc.v9.i21.5769
39. Papatheodoridis GV, Lekakis V, Voulgaris T, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: A systematic review, meta-analysis, and expert opinion. *J Hepatol.* 2022;77(6):1670-89. DOI:10.1016/j.jhep.2022.07.003
40. Busa S, Kavanaugh A. Drug safety evaluation of apremilast for treating psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(6):979-85. DOI:10.1517/14740338.2015.1031743
41. Koutsianas C, Hadziyannis E, Thomas K, et al. Kinetics of quantitative hepatitis B surface antigen in patients with rheumatic disease and chronic hepatitis B receiving biologic agents. *J Viral Hepat.* 2021;28(12):1710-8. DOI:10.1111/jvh.13610
42. Kuo MH, Tseng CW, Lee CH, et al. Moderate Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg(-)/HbCAb(+) Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep.* 2020;10(1):2456. DOI:10.1038/s41598-020-59406-4
43. Lan TY, Lin YC, Tseng TC, et al. Risk of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in HBsAg-Negative, Anti-HBc-Negative Patients Receiving Rituximab for Autoimmune Diseases in HBV Endemic Areas. *Gut Liver.* 2023;17(2):288-98. DOI:10.5009/gnl210551
44. Ridola L, Zullo A, Laganà B, et al. Hepatitis B (HBV) reactivation in patients receiving biologic therapy for chronic inflammatory diseases in clinical practice. *Ann Ist Super Sanita.* 2021;57(3):244-8. DOI:10.4415/ANN_21_03_08
45. Гриднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. Реактивация хронического гепатита В у пациентки с ревматоидным артритом. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(9):6-11 [Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Reactivation of Chronic Hepatitis B in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Effective Pharmacotherapy.* 2023;19(9):6-11 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-9-6-11
46. Белов Б.С., Абдурахманов Д.Т. Вирус гепатита В и ревматические болезни. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):207-13 [Belov BS, Abdurakhmanov DT. Hepatitis B virus and rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):207-13 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-207-213
47. Sagnelli C, Montella L, Grimaldi P, et al. COVID-19 as Another Trigger for HBV Reactivation: Clinical Case and Review of Literature. *Pathogens.* 2022;11(7). DOI:10.3390/pathogens11070816
48. Foo H, Phan F, Bagatella M, et al. Risk of hepatitis B reactivation following baricitinib or tocilizumab for treatment of COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023;42(6):799-801. DOI:10.1007/s10096-023-04599-5
49. Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, et al. Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. *J Viral Hepat.* 2021;28(1):89-94. DOI:10.1111/jvh.13410
50. Spera AM. Hepatitis B virus infection reactivation in patients under immunosuppressive therapies: Pathogenesis, screening, prevention and treatment. *World J Virol.* 2022;11(5):275-82. DOI:10.5501/wjv.v11.i5.275
51. Akiyama S, Cotter TG, Sakuraba A. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with autoimmune diseases undergoing non-tumor necrosis factor-targeted biologics. *World J Gastroenterol.* 2021;27(19):2312-24. DOI:10.3748/wjg.v27.i19.2312

52. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1108-23. DOI:10.1002/art.41752
53. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *J Hepatol.* 2017;67:370-98. DOI:10.1016/j.jhep.2017.03.021
54. Onorato L, Pisaturo M, Camaioni C, et al. Risk and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation during Immunosuppression for Non-Oncological Diseases. *J Clin Med.* 2021;10(21). DOI:10.3390/jcm10215201
55. Chen YL, Lin JZ, Mo YQ, et al. Deleterious role of hepatitis B virus infection in therapeutic response among patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):81. DOI:10.1186/s13075-018-1548-5
56. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;3:58-88 [Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayevskaya MV, et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on studying of liver diseases on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis B. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;24(3):58-88 (in Russian)].
57. Yuan C, Peng J, Xia R, et al. Reactivation of Occult Hepatitis B Virus Infection During Long-Term Entecavir Antiviral Therapy. *Front Microbiol.* 2022;13:865124. DOI:10.3389/fmicb.2022.865124
58. Zhang L, Yang S, Yu Y, et al. Prophylactic effect of tenofovir on viral reactivation in immunocompromised pregnant women living with hepatitis B virus. *Hepatol Commun.* 2022;6(9):2431-40. DOI:10.1002/hep4.1994
59. Alnaqbi KA, Hannawi S, Namas R, et al. Consensus statements for pharmacological management, monitoring of therapies, and comorbidity management of psoriatic arthritis in the United Arab Emirates. *Int J Rheum Dis.* 2022;25(10):1107-22. DOI:10.1111/1756-185X.14406
60. Bonifati C, Lora V, Graceffa D, Nosotti L. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016;22(28):6444-55. DOI:10.3748/wjg.v22.i28.6444
61. 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024

Современные вызовы терапии коморбидных пациентов: новый взгляд на целекоксиб

С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова✉

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Аннотация

Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве лекарственной терапии широкого спектра заболеваний растет, отчасти – из-за увеличения численности пожилого населения. Пациенты пожилого возраста отличаются повышенной уязвимостью для нежелательных реакций от лекарственных средств, включая побочные эффекты и неблагоприятные последствия межлекарственных взаимодействий, часто встречающихся у данной категории пациентов в связи с полиморбидностью и полипрагмазией. Одним из наиболее популярных в мире НПВП является целекоксиб. Это селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ)-2, ингибирующее действие которого на ЦОГ-2 в 375 раз сильнее, чем на ЦОГ-1. Благодаря этому целекоксиб имеет более высокий профиль безопасности для желудочно-кишечного тракта по сравнению с неселективными НПВП. Переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта является важным фактором, который врачи должны учитывать при выборе НПВП для пациентов пожилого возраста. Целекоксиб можно применять при широком спектре заболеваний опорно-двигательного аппарата и ревматологических заболеваниях, для лечения острой боли у женщин при первичной дисменорее. Он также все чаще используется как часть мультимодального режима периоперационного обезболивания. Появляются убедительные доказательства того, что ЦОГ-2 активно участвует в патогенезе ишемического повреждения головного мозга, а также в развитии и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. НПВП являются терапией 1-й линии при лечении острых приступов мигрени. Целекоксиб хорошо переносится пациентами, имеющими факторы риска развития НПВП-ассоциированной нефропатии. Данный препарат не вызывает снижения скорости клубочковой фильтрации у больных пожилого возраста и пациентов с хронической почечной недостаточностью. Многочисленные метаанализы и эпидемиологические исследования не подтвердили повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, наблюдавшийся в предыдущих клинических исследованиях, и не выявили повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний при приеме целекоксиба независимо от дозировки. Активация ЦОГ-2 является одним из ключевых факторов, способствующих воспалению, связанному с ожирением. Специфическое ингибирование ЦОГ-2 целекоксибом повышает чувствительность к инсулину у пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Использование комбинированной терапии может стать новой многообещающей областью лечения ожирения и сахарного диабета.

Ключевые слова: целекоксиб, нестероидные противовоспалительные препараты, пожилые, заболевания центральной нервной системы, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек, заболевания желудочно-кишечного тракта
Для цитирования: Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Современные вызовы терапии коморбидных пациентов: новый взгляд на целекоксиб. Терапевтический архив. 2024;96(5):531–542. DOI:10.26442/00403660.2024.05.202769

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Current challenges for therapy of comorbid patients: a new look at celecoxib. A review

Sergey K. Zyryanov, Elena A. Baybulatova✉

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Abstract

The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for a wide range of diseases is increasing, in part due to an increasing elderly population. Elderly patients are more vulnerable to adverse drug reactions, including side effects and adverse effects of drug-drug interactions, often occurring in this category of patients due to multimorbidity and polypharmacy. One of the most popular NSAIDs in the world is celecoxib. It is a selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor with 375 times more COX-2 inhibitory activity than COX-1. As a result, celecoxib has a better gastrointestinal tract safety profile than non-selective NSAIDs. Gastrointestinal tolerance is an essential factor that physicians should consider when selecting NSAIDs for elderly patients. Celecoxib can be used in a wide range of diseases of the musculoskeletal system and rheumatological diseases, for the treatment of acute pain in women with primary dysmenorrhea, etc. It is also increasingly used as part of a multimodal perioperative analgesia regimen. There is strong evidence that COX-2 is actively involved in the pathogenesis of ischemic brain damage, as well as in the development and progression of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease. NSAIDs are first-line therapy in the treatment of acute migraine attacks. Celecoxib is well tolerated in patients with risk factors for NSAID-associated nephropathy. It does not decrease the glomerular filtration rate in elderly patients and patients with chronic renal failure. Many meta-analyses and epidemiological studies have not confirmed the increased risk of cardiovascular events reported in previous clinical studies and have not shown an increased risk of cardiovascular events with celecoxib, irrespective of dose. COX-2 activation is one of the key factors contributing to obesity-related inflammation. Specific inhibition of COX-2 by celecoxib increases insulin sensitivity in overweight or obese patients. Combination therapies may be a promising new area of treatment for obesity and diabetes.

Keywords: celecoxib, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, elderly, diseases of the central nervous system, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, obesity, chronic kidney disease, gastrointestinal diseases

For citation: Zyryanov SK, Baybulatova EA. Current challenges for therapy of comorbid patients: a new look at celecoxib. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(5):531–542. DOI:10.26442/00403660.2024.05.202769

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Байбулатова Елена Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической фармакологии.
E-mail: baybulatova-ea@rudn.ru

✉ **Elena A. Baybulatova**. E-mail: baybulatova-ea@rudn.ru;
ORCID: 0000-0003-3013-5697

Зырянов Сергей Кенсариневич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии

Sergey K. Zyryanov. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто используемых препаратов в мире. Это разнообразная группа лекарственных средств (ЛС) с анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим терапевтическими свойствами [1]. На их долю приходится примерно 5–10% всех лекарств, назначаемых ежегодно [2]. Наиболее частыми причинами приема НПВП являются боль в суставах и головная боль. Основные потребители НПВП – лица пожилого (ПВ) и старческого возраста. Их получают более 1/3 лиц старше 65 лет, из них 70% – не реже 1 раза в неделю, а 10–40% – ежедневно. У амбулаторных пациентов старше 65 лет распространенность использования НПВП достигает 33–96% [3].

Использование НПВП в качестве лекарственной терапии широкого спектра заболеваний растет, отчасти – из-за увеличения численности населения ПВ, что повышает риск развития нежелательных реакций (НР), поэтому выбор подходящего НПВП с учетом соотношения риска и пользы очень важен для пожилых людей [4].

Одним из наиболее популярных в мире НПВП является целекоксиб.

Механизм действия НПВП

Действие НПВП впервые описано в 1971 г., когда J. Vane и Riper продемонстрировали, что НПВП ингибируют биосинтез простагландинов (ПГ), предотвращая связывание субстрата арахидоновой кислоты с активным центром фермента циклооксигеназы (ЦОГ) [5].

Впоследствии обнаружено, что фермент ЦОГ существует в двух изоформах. ЦОГ-1 конститутивно экспрессируется и катализирует выработку ПГ, которые участвуют в многочисленных физиологических функциях, включая поддержание нормальной функции почек, защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и синтез проагрегационного тромбосана А2 в тромбоцитах [5, 6]. Напротив, экспрессия ЦОГ-2 может индуцироваться цитокинами и другими медиаторами воспаления в ряде тканей, включая эндотелиальные клетки, и считается, что этот изофермент играет роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки [1, 5, 7].

Однако их длительное применение связано с хорошо известным спектром побочных эффектов, в частности со стороны ЖКТ [8]. Появление НПВП, селективных к ЦОГ-2, предложило альтернативу традиционным НПВП с аналогичной эффективностью и улучшенной желудочно-кишечной переносимостью [1].

Целекоксиб – высоколипофильный препарат (коэффициент распределения $\log P=3,5$), проявляющий слабощелочные свойства, растворимость целекоксиба не зависит от рН, если его исследовать в физиологических пределах [9].

Исходя из данных свойств препарат может применяться независимо от приема пищи.

После перорального приема целекоксиба относительная биодоступность препарата у человека составляет 99%, его максимальные уровни в плазме крови наблюдались примерно через 3 ч после приема внутрь, но ограниченная растворимость препарата приводила к высокой вариабельности всасывания и продолжительному периоду полувыведения ($T_{1/2}=11-15$ ч). Целекоксиб прочно связывается с белками, главным образом с альбумином (приблизительно 97%). Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Целекоксиб метаболизируется в печени путем гидроксирования, окисления и частичного глюкуроноирования. Метаболизм в основном протекает с участием цитохрома Р450 СYP 2С9. Метаболиты, обнаруживаемые в крови, фармакологически не активны в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2, выводятся с мочой и калом* [10, 11]. Основные фармакокинетические характеристики целекоксиба представлены в табл. 1.

Показания к применению целекоксиба

Целекоксиб можно применять при широком спектре заболеваний опорно-двигательного аппарата и ревматологических заболеваниях, включая анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит.

Целекоксиб также имеет показания Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) для лечения острой боли у женщин при первичной дисменорее.

Препарат все чаще используется в больничных протоколах как часть мультимодального режима периоперационного обезболивания, часто назначаемого перед операцией вместе с дополнительными обезболивающими препаратами [12].

Послеоперационная аналгезия

Наиболее распространенным способом купирования воспалительной боли является использование НПВП, снижающих выработку простаноидов, например селективных ингибиторов ЦОГ-2. ПГ, образующиеся после индукции ЦОГ-2 в иммунных клетках воспаленной ткани, способствуют как самому воспалению, так и болевой гиперчувствительности, воздействуя на периферические окончания ноцицепторов. ЦОГ-2 также индуцируется после периферического воспаления в нейронах центральной нервной системы (ЦНС), где она способствует развитию центрального компонента воспалительной болевой гиперчувствительности за счет увеличения возбуждения нейронов и уменьшения торможения.

Механическая боль является основным симптомом большинства воспалительных состояний, таких как после-

Таблица 1. Характеристика целекоксиба по селективности к ЦОГ-2, химическим и фармакокинетическим свойствам [1]

Table 1. Characteristics of celecoxib by COX-2 selectivity, chemical and pharmacokinetic properties [1]

НПВП	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Объем распределения, л	Клиренс, мл/мин	Пик, ч	Степень связывания с белками, %	Почечная элиминация, %	Клиническая доза, мг/сут*
Целекоксиб	Не указано	8–12 при повторном применении	500	500	2–3	97	27	200

*Стандартная клиническая доза для остеоартрита.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симкоксиб (<https://grls.rosminzdrav.ru>).

операционная боль и артрит, и, по-видимому, этому способствует индукция ЦОГ-2 в нервных клетках ЦНС [13].

Коксибы быстро проникают в ЦНС человека в концентрациях, достаточных для ингибирования активности ЦОГ-2. Между коксибами наблюдались значительные различия в проникновении в спинномозговую жидкость. Концентрация несвязанного (свободного) коксиба в плазме была основным фактором, определяющим концентрацию в спинномозговой жидкости. Это подтверждает гипотезу о том, что коксибы могут частично действовать на ЦНС человека, предоставляя важную новую информацию о механизме лечения боли, что поможет с определением выбора коксиба для терапевтических исследований, когда желательно проникновение препарата в ЦНС.

Ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) могут сами по себе облегчить легкую послеоперационную боль, а также снизить на 20–50% дозу опиоидов, необходимую для лечения умеренной и сильной боли [14–18].

Основным преимуществом коксибов по сравнению с неселективными НПВП является отсутствие у них влияния на функцию тромбоцитов и риск развития кровотечения. Это дает возможность введения препарата до операции, чтобы предотвратить высвобождение медиаторов воспаления, которые инициируют болевой каскад, а не после операции, после запуска каскада [19].

Целекоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, ингибирующее действие которого на ЦОГ-2 в 375 раз сильнее, чем на ЦОГ-1 [20–22]. В различных моделях воспаления и боли целекоксиб вызывает меньшее повреждение слизистой оболочки ЖКТ и меньшее нарушение функции тромбоцитов, чем обычные НПВП в дозах, демонстрирующих аналогичный противовоспалительный/болеутоляющий эффект [22]. В клинических исследованиях (КИ) обнаружено, что частота эндоскопически подтвержденных гастродуоденальных язв была значительно ниже у пациентов, получавших целекоксиб, чем у тех, кто получал неселективные НПВП, и была аналогична частоте возникновения в группе плацебо, что указывает на то, что целекоксиб безопаснее для верхних отделов ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП [23–25].

Некоторая информация предполагает роль коксибов в ЦНС в обеспечении анальгезии. Воспалительная боль является реакцией на хирургическую или другую травму [26]. Периферическая и центральная сенсibilизация (ЦС), а также нейропластичность считаются ключевыми в патогенезе посттравматической боли, особенно при переходе от острой боли к хронической [27, 28]. У животных простаноиды ЦНС ответственны за значительную часть гипералгезии и аллодинии, которые характеризуют посттравматическую гиперчувствительность, недавно определена роль ЦОГ-2 в ЦНС в опосредовании такой боли, а ингибирование ЦОГ-2 ноцицептивных путей ЦНС может быть важным механизмом анальгезии [29–31]. У грызунов ЦОГ-2 активируется в спинном и головном мозге в ответ на повреждение нервов, что приводит к увеличению синтеза ПГЕ2 в спинном мозге и его концентрации в спинномозговой жидкости, а следовательно, к ЦС, аллодинии и гиперчувствительности, тогда как ингибирование ЦОГ-2 предотвращало увеличение концентрации ПГЕ2 в спинном мозге, вызванное болезненным воспалением лапы, и ослабляло болевой ответ [30–34]. Более того, ПГЕ2 регулирует долгосрочную передачу сигналов и пластичность гиппокампа у животных [35]. Аналогичная роль ПГЕ2 у людей может объяснить развитие острой или хронической боли. Интересно, что концентрации основного метаболита про-

стациклина (6-кето-ПГ F1 α) в спинномозговой жидкости увеличивались после торакотомии, и это увеличение подавлялось селективным ингибитором ЦОГ-2 нимесулидом, хотя ПГЕ2 не оценивался [36]. Традиционно считалось, что активация и экспрессия ЦОГ-2 в спинном мозге необходимы для анальгезии НПВП и коксибов, что представляет собой «поздний» ответ [30], новые данные на животных показывают, что конститутивная экспрессия ЦОГ-2 в спинном мозге, по-видимому, выше, чем предполагалось ранее, а ингибирование конститутивной ЦОГ-2 сразу после травмы (до повышения регуляции ЦОГ-2) уменьшало связанную с травмой активацию нейронов и гипералгезию [30, 37]. Таким образом, коксибы могут иметь немедленный эффект, что позволяет предположить, что блокада конститутивной ЦОГ-2 до повреждения тканей может снизить как периферическую сенсibilизацию, так и ЦС [37].

Достоверность представления о ЦС и ее реакции на коксибы у людей зависит от демонстрации того, что коксибы достигают терапевтических концентраций в ЦНС человека [19].

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное КИ (РКИ) в параллельных группах проводилось в 79 центрах Японии. Субъектами были пациенты, перенесшие удаление остеосинтетического имплантата, остеосинтез, реконструкцию связок, артроскопическую менискэктомию или восстановление мениска, восстановление сухожилий, удаление доброкачественных опухолей и операцию по поводу синдрома запястного канала, синдрома кубитального канала, вросшего ногтя на ноге, паховой грыжи и варикозного расширения вен. В исследование подходили только пациенты, у которых послеоперационная боль могла контролироваться только пероральными НПВП. Целекоксиб, этодолак или плацебо назначали, если у пациентов возникла спонтанная боль в течение 24 ч после операции.

Степень эффективности, основанная на общей оценке исследуемого препарата каждым пациентом, была основной конечной точкой этого исследования; она составила 63,7% в группе плацебо, 76,2% – в группе целекоксиба и 68,0% – в группе этодолака. Уровень эффективности был значительно выше в группе целекоксиба, чем в группе плацебо, тогда как между группами этодолака и плацебо не наблюдалось существенных различий. Уровень эффективности также был значительно выше в группе целекоксиба, чем в группе этодолака.

Частота нежелательных явлений (НЯ) составила 33,1% (41/124 пациентов) в группе плацебо, 30,2% (75/248 пациентов) в группе целекоксиба и 34,4% (84/244 пациента) в группе этодолака, причем все показатели были одинаковыми.

Настоящее исследование продемонстрировало, что целекоксиб полезен для лечения послеоперационной боли, поскольку частота НЯ не увеличивается при введении препарата вскоре после операции. Адекватный ранний анальгетический эффект мог способствовать более высокой эффективности целекоксиба, а также низкой частоте прекращения лечения из-за отсутствия эффективности.

Между 3 группами не наблюдалось заметной разницы в безопасности. В частности, частота желудочно-кишечных симптомов и положительных результатов анализов кала на скрытую кровь в группе целекоксиба и этодолака была аналогична таковой в группе плацебо.

Это исследование показало безопасность ингибиторов ЦОГ-2 для контроля послеоперационной боли, при этом целекоксиб более эффективен, чем этодолак, по данному показанию [25].

Целекоксиб и заболевания ЦНС Послеоперационная когнитивная дисфункция

Нейровоспаление, вызванное хирургическим вмешательством, играет ключевую роль в развитии и прогрессировании послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) [38, 39]. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов нарушают неврологические функции и вызывают повреждение нейронов [40]. Ферменты ЦОГ могут индуцировать выработку цитокинов и повышать проницаемость ГЭБ [41]. Поскольку целекоксиб легко проникает через ГЭБ [42], ЦОГ-2 в ЦНС и других тканях будет ингибироваться данным препаратом. Исследования на животных показали, что ингибиторы ЦОГ-2 ослабляют нейровоспаление и ПОКД, вызванные хирургическим вмешательством. Текущие данные также продемонстрировали, что целекоксиб эффективно снижает уровни ЦОГ-2 и провоспалительных цитокинов в плазме после операции.

Широкий спектр противовоспалительных функций целекоксиба способствует смягчению повреждения нейронов. Поскольку боль приводит к нейровоспалению [43], послеоперационная боль может иметь решающее значение для облегчения ПОКД.

Целекоксиб может снизить частоту возникновения ранней ПОКД после тотального эндопротезирования коленного сустава у гериатрических пациентов, что может быть опосредовано подавлением воспаления и острой послеоперационной боли, вызванной хирургической травмой [44].

Нейродегенеративные заболевания

Терапевтическая ценность ингибиторов ЦОГ-2 не ограничивается артритическим воспалением и болью. Появляются убедительные доказательства того, что ЦОГ-2 активно участвует в патогенезе ишемического повреждения головного мозга, а также в развитии и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и боковой амиотрофической склероз [19, 45–48].

Болезнь Альцгеймера – наиболее распространенная форма деменции. Имеются данные о наличии воспаления мозга при болезни Альцгеймера *in vivo* и *in vitro* [2, 49].

Результаты тестов на поведение и память показали, что целекоксиб улучшает нейроповеденческую реакцию. Улучшение можно объяснить уменьшением нейровоспаления ($p < 0,05$) и астроглиоза ($p < 0,05$) в различных областях мозга.

Целекоксиб и психические расстройства Депрессивные расстройства

Большое депрессивное (БДР) и биполярное расстройство – это расстройства настроения, которые ухудшают качество жизни и сокращают продолжительность жизни [50]. Исследования показывают, что БДР и биполярное расстройство затрагивают 246 млн и более 39 млн человек во всем мире соответственно [51, 52]. Из-за высокого уровня резистентности к лечению рассматриваются новые методы лечения. Особо следует отметить гипотезу, включающую роль воспалительного фона в расстройствах настроения. Это происходит на основе исследований коморбидности расстройств настроения и хронических воспалительных заболеваний, нейровизуализации, уровней про- и противовоспалительных биомаркеров, а также посмертных исследований мозга.

Среди противовоспалительных средств ингибиторы ЦОГ-2 являются потенциальным средством лечения расстройств настроения [53].

В многочисленных исследованиях изучалась эффективность целекоксиба при лечении психических расстройств, таких как депрессия. Пониманию связи между воспалением и депрессией в последнее время уделяется все больше внимания. Сообщалось, что баланс между воспалительными цитокинами: интерлейкином (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактором некроза опухоли α (ФНО- α) нарушается у пациентов с БДР. Эти цитокины влияют на синтез ПГ и активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, влияя на адрен- и серотонинергические нейроны. Следователи, ингибиторы ЦОГ-2, блокирующие синтез ПГ, могут уменьшить воспалительные процессы и улучшить симптомы депрессии [54]. Результаты метаанализа, проведенного Z. Wang и соавт. [55], показали, что прием 400 мг целекоксиба в день может оказывать благотворное влияние на лечение депрессии. Препарат назначали одновременно с сертралином (50–200 мг/сут), флуоксетином (40 мг/сут), эсциталопрамом (20 мг/сут) или ребоксетином (4–10 мг/сут). Однако авторы подчеркнули, что не у всех пролеченных пациентов наблюдался аномально высокий уровень провоспалительных цитокинов. У этих пациентов целекоксиб, вероятно, не улучшит течение депрессии [2, 11, 49].

Проанализированы данные как доклинических исследований, так и КИ с учетом эффективности и безопасности целекоксиба при лечении расстройств настроения, а также корреляции параметров воспаления с эффектом терапии целекоксибом (включено 44 исследования). Получены доказательства, подтверждающие антидепрессивную эффективность целекоксиба в дозе 400 мг в день, применяемого в течение 6 нед в качестве дополнительного лечения при БДР (SMD – Standardized Mean Difference, стандартизованная разница средних $-1,12$, 95% доверительный интервал – ДИ $-1,71$ – $-0,52$; $p=0,0002$) и мании (SMD $-0,82$, 95% ДИ $-1,62$ – $-0,01$; $p=0,05$). Антидепрессивная эффективность целекоксиба в указанной выше дозировке, используемого в качестве монотерапии, также подтверждена у пациентов с депрессией и сопутствующими соматическими заболеваниями (SMD $-1,35$, 95% ДИ $-1,95$ – $-0,75$; $p < 0,0001$) [53].

Мигрень

НПВП являются терапией 1-й линии при лечении острых приступов мигрени [56]. Несмотря на связанные с этим риски, НПВП обеспечивают доказанную безопасность и эффективность и остаются неотъемлемой частью лечения острой мигрени.

В 2020 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США также одобрило пероральный раствор селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба из-за его доказанной эффективности при лечении острых приступов мигрени [57, 58]. Результаты 2 основных исследований подтверждают, что пероральный раствор целекоксиба демонстрирует значительную эффективность при остром лечении приступов мигрени [57, 58]. Участники сообщили о значительном улучшении избавления от наиболее беспокоящих симптомов и головной боли через 2 ч после приема дозы препарата по сравнению с плацебо [57–59].

Целекоксиб и влияние на функцию органов ЖКТ у пациентов ПВ

Старение само по себе может увеличить риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖККТ) [60]. Известно, что ЖККТ и изъязвления, вызванные приемом НПВП, увеличиваются по тяжести и частоте с возрастом [61]. Использование НПВП повышает риск ЖККТ у пожилых людей в 4 раза [60]. Механизм, лежащий в основе развития побоч-

ных эффектов со стороны ЖКТ, заключается в том, что эти препараты ингибируют синтез гастропротективных ПП, вызывая ослабление защитного барьера слизистой оболочки ЖКТ, предрасполагая к ЖККТ.

Гастроудоденальные язвы, вызванные НПВП, можно предотвратить с помощью гастропротективных средств, таких как мизопростол, антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов или ингибиторов протонной помпы [62]. Эта стратегия используется примерно у 20% пациентов ПВ, постоянно принимающих НПВП [63]. Другая стратегия минимизации побочных эффектов со стороны ЖКТ заключается в замене неселективных НПВП на селективные препараты. Многочисленные исследования показали, что ингибиторы ЦОГ-2, такие как лумиракоксиб, цецекоксиб и рофекоксиб, вызывают меньшее повреждение слизистой оболочки ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП [64–66]. E. Rahme и соавт. подтвердили эти результаты, когда изучали пациентов ПВ, принимавших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Они обнаружили, что цецекоксиб имеет более высокий профиль безопасности для ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП [2, 67].

Переносимость со стороны ЖКТ является важным фактором, который врачи должны учитывать при выборе НПВП для пациентов ПВ с артритом. Целью данного исследования было сравнение желудочно-кишечной переносимости селективного ингибитора ЦОГ-2 цецекоксиба и неселективных НПВП у пациентов с артритом в возрасте 65 лет и старше.

Всего отобрано 21 исследование с участием 9461 пациента ПВ (средний возраст – 71,9 года). Из них 5872 получали цецекоксиб, 1104 – напроксен, 151 – ибупрофен и 2334 – диклофенак. Совокупная частота НЯ, связанных с желудочно-кишечной непереносимостью, зарегистрирована у значительно меньшего числа пациентов, получавших цецекоксиб (16,7%), чем напроксен (29,4%; $p < 0,0001$), ибупрофен (26,5%; $p = 0,0016$) или диклофенак (21,0%; $p < 0,0001$). Частота прекращения лечения из-за НЯ, связанных с желудочно-кишечной непереносимостью, была значительно ниже для цецекоксиба (4,0%) по сравнению с напроксеном (8,1%; $p < 0,0001$) и ибупрофеном (7,3%; $p < 0,05$), но не для диклофенака (4,2%; $p = 0,75$).

Среди пациентов ПВ с артритом частота возникновения НЯ, связанных с желудочно-кишечной непереносимостью, была ниже при приеме цецекоксиба, чем при приеме напроксена, ибупрофена или диклофенака. Меньше пациентов ПВ прекратили лечение из-за непереносимости со стороны ЖКТ при приеме цецекоксиба, чем при приеме напроксена или ибупрофена [68].

Влияние цецекоксиба на функцию почек у пациентов ПВ

По сравнению с желудочно-кишечными и сердечно-сосудистыми рисками побочные эффекты НПВП со стороны почек считаются редкостью. Однако ПВ подвергает пациентов более высокому риску развития нефротоксических реакций при приеме НПВП [2].

Со старением связано прогрессивное снижение функции почек. Исследования здоровых мужчин и женщин демонстрируют снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) примерно на 10 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ за десятилетие начиная с 30 лет [69, 70]. Это снижение функции почек – СКФ – имеет особое значение для безопасного применения терапии НПВП у пожилых людей, поскольку снижение почечной перфузии может подвергать их повышенному риску развития острой почечной недостаточности,

вызванной НПВП [71–73]. В почках относительная физиологическая роль 2 изоферментов ЦОГ остается невыясненной. Хотя теперь очевидно, что ЦОГ-2 конститутивно экспрессируется в почках [74–78], дифференциальная экспрессия и локализация ЦОГ-1 и ЦОГ-2 позволяют предположить, что 2 изофермента могут иметь разные физиологические функции, а также видовые различия в своих эффектах. Таким образом, некоторые или, возможно, все НР НПВП можно устранить или значительно уменьшить, ингибируя только ЦОГ-2, сохраняя при этом ЦОГ-1-опосредованную выработку почечных ПП [79].

Цецекоксиб хорошо переносится пациентами, имеющими факторы риска нефротоксичности, например пожилыми людьми, пациентами с артериальной гипертензией или ранее существовавшими хроническими заболеваниями сердца [80, 81] (табл. 2).

В простом слепом перекрестном РКИ сравнивалось влияние цецекоксиба, селективного ингибитора ЦОГ-2, с неселективным ингибитором ЦОГ-1 и ЦОГ-2 напроксеном на функцию почек у 29 здоровых пожилых людей. После приема 1-й дозы наблюдалась тенденция к большему снижению СКФ при применении напроксена ($-5,31 \text{ мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2$) по сравнению с цецекоксибом ($-0,86 \text{ мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2$). Разница в лечении стала статистически значимой на 6-й день ($-7,53 \text{ мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2$ против $-1,11 \text{ мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2$ для напроксена и цецекоксиба соответственно; $p = 0,004$). Экскреция ПГЕ2 и 6-кето-ПП F1a с мочой была значительно снижена по сравнению с исходным уровнем в течение всего интервала лечения как цецекоксибом, так и напроксеном ($p < 0,04$). Не было существенных различий в экскреции ПП между этими 2 препаратами ($p \geq 0,07$). Небольшое преходящее снижение ($p < 0,05$) экскреции натрия с мочой наблюдалось после начала лечения как цецекоксибом, так и напроксеном. К концу исследования значения экскреции натрия вернулись к исходному уровню.

Результаты показывают, что специфическое ингибирование ЦОГ-2 у здоровых пожилых людей может сохранить гемодинамическую функцию почек, хотя влияние на экскрецию натрия, а также на экскрецию ПГЕ2 и 6-кето-ПП F1a с мочой, по-видимому, сходно с таковым у неселективных ингибиторов ЦОГ, таких как напроксен [81].

Цецекоксиб не вызывает снижения СКФ у пациентов ПВ и больных с хронической почечной недостаточностью, транзитно снижает выведение ионов натрия.

Цецекоксиб и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов ПВ

Исследование PRECISION [82] разработано после отмены рофекоксиба в период серьезных научных и общественных споров о сердечно-сосудистой безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Всего 24 081 пациент был случайным образом распределен в группу цецекоксиба (средняя суточная доза $\pm SD$ [стандартное отклонение] $209 \pm 37 \text{ мг}$), группу напроксена ($852 \pm 103 \text{ мг}$) или группу ибупрофена ($2045 \pm 246 \text{ мг}$) для средней продолжительности лечения $20,3 \pm 16,0$ мес, средней период наблюдения – $34,1 \pm 13,4$ мес.

Основной целью исследования была оценка сердечно-сосудистых исходов.

Исследование PRECISION предоставило статистически убедительные доказательства того, что сердечно-сосудистый риск, связанный с приемом умеренных доз цецекоксиба, не выше, чем риск, связанный с неселективными НПВП.

Лечение цецекоксибом также приводило к более низкой частоте желудочно-кишечных событий, чем при примене-

Таблица 2. Факторы риска развития НПВП-ассоциированной нефропатии [80]**Table 2. Risk factors for NSAID-associated nephropathy [80]**

НР	Факторы риска
Острое повреждение почек	Истинное истощение объема циркулирующей крови, вызванное физической нагрузкой, диарей, рвотой, чрезмерным диурезом, плохим пероральным приемом; эффективное истощение циркулирующего объема: нефротический синдром, цирроз печени, хроническая сердечная недостаточность, гипоальбуминемия; воздействие высокой кумулятивной дозы; одновременное применение ингибиторов кальциневрина и других вазоконстрикторов; сопутствующая терапия ингибиторами РААС, диуретиками или ими обоими
Гиперкалиемия	Одновременное применение препаратов, способствующих развитию гиперкалиемии: ингибиторов РААС, триметоприма, гепарина, других препаратов; воздействие рентгеноконтрастного вещества с сопутствующим приемом ингибиторов РААС; возраст старше 65 лет; гипоренинемический гипоальдостеронизм; почечный канальцевый ацидоз 4-го типа
Гипонатриемия	Истинное или эффективное истощение объема циркулирующей крови; условия, связанные с SIADH; увеличение потребления свободной воды ± увеличение потерь натрия (например, при экстремальных физических нагрузках); применение тиазидов у пациентов ПВ
Гиперволемиа	Основные сопутствующие состояния, способствующие задержке натрия, включая застойную сердечную недостаточность, цирроз печени и нефротический синдром
Ухудшение гипертонии	Основная артериальная гипертензия, в том числе при эффективном лечении; гипоренинемические состояния, наблюдаемые у пожилых людей и больных СД
Прогрессирование хронической болезни почек	Возраст старше 65 лет; воздействие высокой кумулятивной дозы; ишемическая болезнь сердца; комбинированные анальгетики (запрещены)

Примечание. РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, SIADH – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, СД – сахарный диабет.

нии любого препарата сравнения, и к более низкой частоте НЯ со стороны почек, чем при приеме ибупрофена [82].

Метаанализ, проведенный В. Gunter и соавт. [83], в котором изучены 8 НПВП (3 неселективных НПВП и 5 коксибов) как по отдельности, так и по группам (неселективные НПВП в сравнении с коксибами), призван определить, связан ли риск с селективностью ингибирования ЦОГ-2. Данные оценивали как с рофекоксибом, так и без него, для того чтобы определить уровень систематической ошибки, которую может представлять рофекоксиб. Анализ включал РКИ и проспективные когорты, в которых НПВП сравнивались как с плацебо, так и с НПВП.

В метаанализ включены 26 исследований, из них 24 РКИ и 2 проспективных когортных исследования.

Из всех 26 исследований представлен 228 391 пациент, причем наибольшую долю составил целекоксиб – 28,6% ($n=65\,341$), наименьшую – ибупрофен – 2,79% ($n=6382$).

Целекоксиб в целом продемонстрировал меньшую частоту развития комбинированного сердечно-сосудистого исхода по сравнению со всеми НПВП (отношение шансов 0,805, 95% ДИ 0,658–0,986; $p=0,036$) и другими коксибами (отношение шансов 0,557, 95% ДИ 0,404–0,767; $p<0,001$). Этого преимущества не выявлено, когда рофекоксиб был исключен из группы коксибов.

Результаты этого метаанализа позволяют предположить, что побочные эффекты НПВП на сердечно-сосудистую систему не могут быть основаны на селективности НПВП в отношении ЦОГ-2. Рофекоксиб был единственным НПВП, продемонстрировавшим увеличение побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, тогда как другие коксибы не показали никаких различий по сравнению с плацебо и неселективными НПВП. Целекоксиб продемонстрировал меньший риск развития инсульта по сравнению с неселективными НПВП [83].

В метаанализе провели сравнение сердечно-сосудистой безопасности напроксена, ибупрофена, диклофенака и це-

лекоксиба [84]. В анализ включено 31 РКИ ($N=120$ тыс. пациентов) с продолжительностью наблюдения более 100 пациенто-лет в каждой группе лечения. В РКИ сообщалось о сердечно-сосудистых конечных точках, таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность и смерть от любой причины. Ни один из препаратов существенно не повышал риск инфаркта миокарда. По сравнению с плацебо диклофенак повышал риск инсульта, общую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (отношение рисков – ОР 4,0; 95% ДИ 1,5–13) и смертность от всех причин (ОР 2,3, 95% ДИ 1,0–4,9). Ибупрофен, напроксен и целекоксиб не оказали существенного влияния на общую смертность от ССЗ или смертность от всех причин [84].

Недавний метаанализ и 2 эпидемиологических исследования не подтвердили повышенный риск ССЗ, наблюдавшийся в предыдущих КИ, и не выявили повышения риска ССЗ при приеме целекоксиба, независимо от дозировки [59, 85–87].

НПВП и артериальное давление

Почти 60% пациентам ПВ назначали НПВП одновременно с антигипертензивными средствами и/или препаратами для лечения застойной сердечной недостаточности [63]. Известно, что неселективные НПВП ослабляют гипотензивный эффект некоторых антигипертензивных средств, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Однако при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 подобного эффекта не наблюдалось [2, 88].

В метаанализ, проведенный В. Cheng и соавт. [85], включено 21 исследование. Общий суммарный коэффициент риска сердечно-сосудистых событий для целекоксиба по сравнению с любыми неселективными НПВП составил 0,89 (95% ДИ 0,80–1,00). Объединенный коэффициент риска смертности от всех причин при применении целекоксиба по сравнению с неселективными НПВП составил 0,81

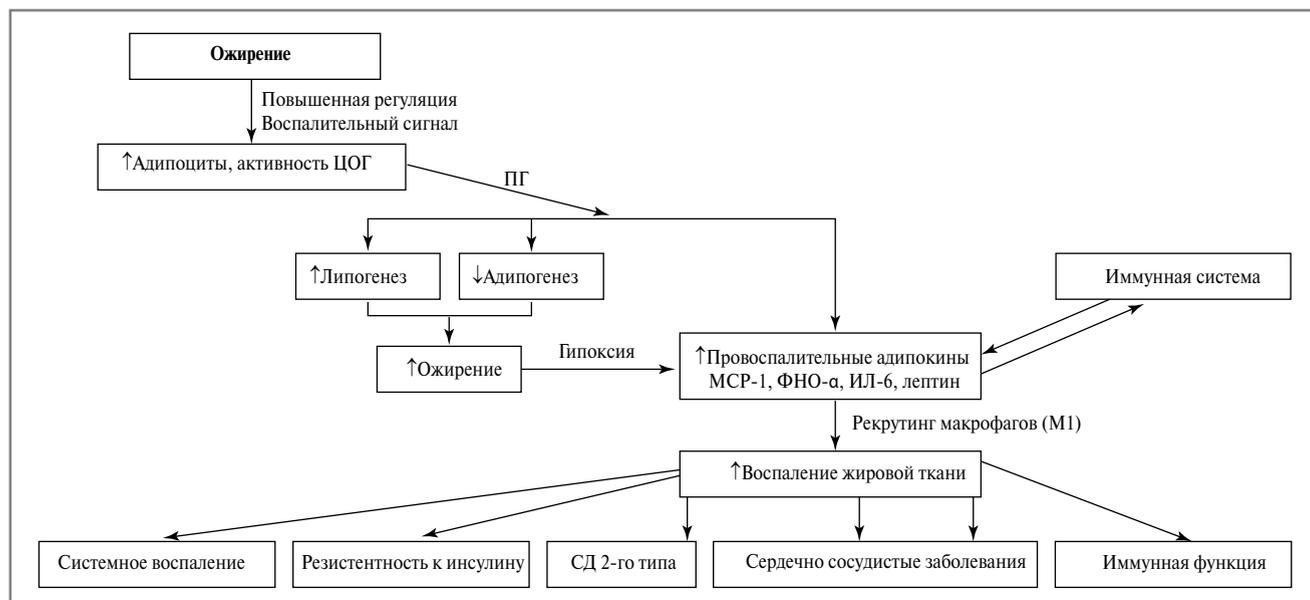


Рис. 1. Пагубное влияние передачи сигналов, опосредованной ЦОГ-2, на ожирение и резистентность к инсулину [90].

Примечание. МСР-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1.

Fig. 1. Adverse effects of COX-2-mediated signaling on obesity and insulin resistance [90].

(95% ДИ 0,66–0,98). Уровень сердечно-сосудистой смертности при приеме целекоксиба был ниже, чем при приеме неселективных НПВП (ОР 0,75, 95% ДИ 0,57–0,99). Не выявлено существенных различий между целекоксибом и неселективными НПВП или плацебо в отношении риска других сердечно-сосудистых событий [85]. Высокие дозы целекоксиба не оказывают существенного влияния на антигипертензивный эффект иАПФ лизиноприла. Изменения суточного артериального давления (АД) за вычетом плацебо (1,6/1,2 мм рт. ст.) меньше, чем те, которые наблюдались при применении НПВП у пациентов, получавших иАПФ [88].

База данных кардиоренальной безопасности из исследования долгосрочной безопасности целекоксиба при артрите (CLASS) [89] показала, что сверхтерапевтическая доза (400 мг 2 раза в день) целекоксиба связана с улучшенным профилем кардиоренальной безопасности по сравнению со стандартными дозами ибупрофена или диклофенака. Целекоксиб ассоциировался с более низкой частотой развития гипертензии или отеков, чем ибупрофен. В группе целекоксиба было значительно меньше случаев начала антигипертензивной терапии, чем у пациентов, принимавших ибупрофен. Повышение систолического АД >20 мм рт. ст. и выше 140 мм рт. ст. при приеме целекоксиба наблюдалось значительно реже по сравнению с ибупрофеном или диклофенаком [89]. В подгруппе пациентов с преренальной азотемией у значительно меньшего числа пациентов, принимавших целекоксиб, наблюдалось клинически значимое снижение функции почек (3,7%) по сравнению с диклофенаком (7,3%) или ибупрофеном (7,3%). Сделан вывод о том, что целекоксиб часто может быть более подходящим средством лечения хронической боли и воспаления, чем неселективные НПВП, у пациентов с нарушенной функцией почек [89].

Целекоксиб и ожирение

Ожирение является серьезной проблемой здравоохранения XXI в. и одной из основных причин метаболического синдрома. Ожирение представляет собой серьезную

эпидемию, поскольку его распространенность растет как в развитых, так и в развивающихся странах. Вместе с тем эффективная терапевтическая стратегия лечения кардиометаболических нарушений, связанных с ожирением, пока не разработана. Показано, что ПГ, полученные при участии ЦОГ-2, повышают уровень липолиза и, таким образом, могут вызвать снижение массы тела. Однако трудно игнорировать тот факт, что активация ЦОГ-2 является одним из ключевых факторов, способствующих воспалению, связанному с ожирением [90] (рис. 1).

Специфическое ингибирование ЦОГ-2 целекоксибом повышало чувствительность к инсулину у пациентов с избыточной массой тела или ожирением без изменений уровня С-реактивного белка, гомоцистеина и метаболического профиля [91].

Целекоксиб и СД

Хроническое воспаление, опосредованное ЦОГ-2, по-видимому, участвует в развитии резистентности к инсулину при СД 2 [92]. Предыдущее исследование продемонстрировало, что ЦОГ-опосредованное воспаление и окислительный стресс связаны с СД 2 у пожилых мужчин [93]. Более того, другой отчет предполагает, что хроническое ЦОГ-2-опосредованное воспаление жировой ткани имеет решающее значение для резистентности к инсулину, связанной с ожирением [94, 95]. E. Alpert и соавт. [96] показали, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 увеличивают скорость поглощения глюкозы плазматической мембраной инсулиннезависимым образом. Благоприятное влияние ингибитора ЦОГ-2 на резистентность к инсулину частично проявляется за счет косвенного ослабления ЦОГ-2-опосредованного воспаления в жировой ткани [95, 97].

Повышенную резистентность к инсулину у диабетиков с ожирением из-за увеличения воспалительных адипоцитокинов – висфатина, лептина и ФНО-α – и снижения уровня адипонектина можно обратить вспять при совместном лечении ингибитором ЦОГ-2 (целекоксибом).

Таблица 3. Лекарственное взаимодействие НПВП и часто используемых ЛС [2]**Table 3. Drug-drug interactions between NSAIDs and commonly used medications [2]**

ЛС	Взаимодействие с НПВП
Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел)	Увеличивает риск ЖККТ
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина	Повышение АД за счет ослабления антигипертензивного эффекта
β-Блокаторы	Повышение АД за счет ослабления антигипертензивного эффекта
Антагонисты кальция	Повышение АД за счет ослабления антигипертензивного эффекта
Кортикостероиды	Увеличивает риск ЖККТ
Сердечные гликозиды	Повышение уровня дигоксина в сыворотке
Диуретики	Повышение АД за счет ослабления антигипертензивного эффекта
Метотрексат	НПВП снижают почечную экскрецию метотрексата, повышая его токсичность
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Увеличивает риск ЖККТ
Варфарин и другие антикоагулянты	Увеличивает риск ЖККТ

Таким образом, ингибирование ЦОГ-2 может быть терапевтической мишенью для лечения пациентов с ожирением и СД 2 и предотвращения или задержки развития у них осложнений. Необходимы более обширные исследования для оценки использования противовоспалительных стратегий, особенно ингибиторов ЦОГ-2, в качестве профилактических и терапевтических мер при ожирении и СД 2 [97].

Целекоксиб и печеночная недостаточность

Накопленные данные свидетельствуют о том, что гепатотоксичность одобренных в настоящее время коксибов, целекоксиба и эторикоксиба, встречается реже, чем у неселективных НПВП [98].

Целекоксиб и эторикоксиб, по-видимому, связаны с меньшим риском поражения печени, хотя качество имеющихся данных недостаточно для определения точности заболеваемости [98]. P. Soni и соавт. [99] подтвердили низкую частоту гепатотоксичности, объединив результаты 41 РКИ. Кроме того, в исследовании, проведенном F. Silverstein и соавт. [64], РКИ целекоксиба по сравнению с другими НПВП показало увеличение уровня фермента трансаминазы в 0,6% образцов, из которых 0,02% имели повышение аланинаминотрансферазы в 3 раза больше нормы. Эти данные соответствовали результатам настоящего исследования, которое показало очень низкую долю клинически значимых гепатотоксических явлений (0,0013–0,003) [100].

Целекоксиб и аллергические реакции

НПВП являются распространенной причиной гиперчувствительности [101], ответственной за значительную долю анафилаксии в клинической практике [102–105]. Механизмы НПВП-индуцированной анафилаксии в большинстве случаев неизвестны, хотя предполагается ускоренное образование иммуноглобулина E для арилпропионовых препаратов (ибупрофена, кетопрофена, флурбипрофена, напроксена, фенпрофена, оксапрозина, ацеклофенака и фенклофенака) и транзитное конкурентное ингибирование биосинтеза простаноидов, что способствует возникновению симптомов [105]. Другая гипотеза: НПВП могут

повышать уровень аденозина, активируя аденозиновые рецепторы, что может привести к дегрануляции тучных клеток [106]. Ацетаминофен является лидером среди ингибиторов ЦОГ по общему количеству лекарственных анафилаксий.

Исследование O. Butranova и соавт. [107] показало, что ингибиторы ЦОГ (НПВП, ацетаминофен и метамизол натрия) являются 3-й группой, наиболее распространенной, среди причин общего числа случаев лекарственной анафилаксии (10,1%, основной препарат: ацетаминофен) и 4-й – среди пожилых людей (7,7%, основной препарат: диклофенак).

При исследовании переносимости целекоксиба у пациентов с гиперчувствительностью (преимущественно кожными реакциями) к НПВП в РКИ отмечено, что переносимость целекоксиба составила 98,9% у 92 пациентов с исключительно кожными реакциями и препарат хорошо переносили все 28 пациентов с респираторными или анафилактическими симптомами, связанными с приемом НПВП [108].

Однако, поскольку побочные реакции на целекоксиб нельзя полностью исключить, контролируемый пероральный тест по-прежнему является обязательным для надлежащего ведения пациентов с непереносимостью НПВП [109].

Целекоксиб и аденоматоз толстой кишки

Колоректальный рак является третьим по распространенности среди онкологических заболеваний в мире. Широко признано, что полипы являются предшественниками спорадического колоректального рака [110].

Целекоксиб эффективен в уменьшении рецидивирующих колоректальных аденом, но его долгосрочные эффекты неизвестны [110].

Результаты метаанализа [110] показали, что целекоксиб продемонстрировал дозозависимый эффект в снижении рецидива аденомы и риска серьезных НЯ в течение периода наблюдения до 3 лет. Это может быть особенно привлекательно у пациентов с высоким риском аденом, но с низким риском ССЗ.

Межлекарственные взаимодействия

По мере увеличения возраста пациента и увеличения количества принимаемых ЛС НПВП пожилым людям следует назначать с осторожностью. НПВП, одновременно применяемые со специфическими лекарствами, могут увеличить риск желудочно-кишечных язв и/или ЖККТ. К этим препаратам относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, кортикостероиды, гликозиды наперстянки, диуретики, β -блокаторы, антагонисты кальция, иАПФ, варфарин, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота и другие антикоагулянты [63, 111–113]. Обнаружено, что некоторые специфические НПВП снижают почечный клиренс метотрексата, широко используемого препарата при ревматоидном артрите [114]. Примеры межлекарственных взаимодействий НПВП с наиболее часто используемыми ЛС приведены в **табл. 3**.

Заключение

НПВП являются одними из наиболее часто назначаемых пожилым людям препаратов [3]. Имеются некоторые сведения, подтверждающие роль НПВП, и в частности цефекоксиба, в профилактике деменции [19], снижении риска развития и лечения некоторых специфических видов рака [110].

Наиболее обнадеживающие результаты получены в РКИ при их применении в качестве средств для профилактики колоректального рака, в том числе у пациентов с врожденным семейным полипозом [110]. НПВП изучаются в качестве противопаразитарных, антибактериальных [11] и противодиабетических препаратов [97], препаратов для лечения психических расстройств [2, 11, 53].

Многие из этих эффектов могут быть полезны для лиц ПВ с коморбидностью. Выбор определенного препарата конкретному пациенту обуславливается в первую очередь его безопасностью. Цефекоксиб – один из наиболее безопасных НПВП, обладающий высокой селективностью по отношению к ЦОГ-2. Это особенно важно для пациентов ПВ, которые очень чувствительны к побочным эффектам НПВП [2, 3].

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

АД – артериальное давление
БДР – большое депрессивное расстройство
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДИ – доверительный интервал
ЖККТ – желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИЛ – интерлейкин
КИ – клиническое исследование
ЛС – лекарственное средство
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НР – нежелательная реакция
НЯ – нежелательное явление

ОР – отношение рисков
ПВ – пожилой возраст
ПГ – простагландин
ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ЦНС – центральная нервная система
ЦОГ – циклооксигеназа
ЦС – центральная сенсibilизация
SMD (Standardized Mean Difference) – стандартизованная разница средних

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: Update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1491–502. DOI:10.1007/s00296-011-2263-6
- Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis.* 2018;9(1):143–50. DOI:10.14336/AD.2017.0306
- Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Бутранова О.И. Анальгетики в гериатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023 [Zyrianov SK, Ushkalova EA, Butranova OI. Anal'getiki v geriatrii. Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (in Russian)]. DOI:10.33029/9704-7879-0-ANA-2023-1-272
- Monteiro C, Silvestre S, Duarte AP, Alves G. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly: An analysis of published literature and reports sent to the portuguese pharmacovigilance system. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6):3541. DOI:10.3390/ijerph19063541
- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998;104(3A):2S–8S; discussion 21S–2S. DOI:10.1016/s0002-9343(97)00203-9
- Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci.* 2008;11(2):81s–110s. DOI:10.18433/j3t886
- Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol.* 2000;51(4 Pt. 1):573–86. PMID: 11192932
- García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology.* 2007;132(2):498–506. DOI:10.1053/j.gastro.2006.12.007
- Zhang W, Doherty M, Arden N, et al.; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISt). EULAR evidence based recommendations for the management

- of hip osteoarthritis: Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):669-81. DOI:10.1136/ard.2004.028886
10. Paulson SK, Vaughn MB, Jessen SM, et al. Pharmacokinetics of celecoxib after oral administration in dogs and humans: Effect of food and site of absorption. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;297(2):638-45. PMID: 11303053
 11. Bąk U, Krupa A. Challenges and opportunities for celecoxib repurposing. *Pharm Res*. 2023;40(10):2329-45. DOI:10.1007/s11095-023-03571-4
 12. Pitchon DN, Dayan AC, Schwenk ES, et al. Updates on multimodal analgesia for orthopedic surgery. *Anesthesiol Clin*. 2018;36(3):361-73. DOI:10.1016/j.anclin.2018.05.001
 13. Vardeh D, Wang D, Costigan M, et al. COX2 in CNS neural cells mediates mechanical inflammatory pain hypersensitivity in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(2):287-94. DOI:10.1172/JCI37098
 14. Gilron I, Milne B, Hong M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management: Current evidence and future directions. *Anesthesiology*. 2003;99(5):1198-208. DOI:10.1097/0000542-200311000-00029
 15. Gajraj NM. Cyclooxygenase-2 inhibitors. *Anesth Analg*. 2003;96(6):1720-38. DOI:10.1213/01.ANE.0000061461.55712.C5
 16. Joshi W, Connelly NR, Reuben SS, et al. An evaluation of the safety and efficacy of administering rofecoxib for postoperative pain management. *Anesth Analg*. 2003;97(1):35-8. DOI:10.1213/01.ane.0000069507.93582.6e
 17. Rømsing J, Moiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(5):525-46. DOI:10.1111/j.0001-5172.2004.00379.x
 18. Kharasch ED. Perioperative COX-2 inhibitors: Knowledge and challenges. *Anesth Analg*. 2004;98(1):1-3. DOI:10.1213/01.ANE.0000100738.05755.6F
 19. Dembo G, Park SB, Kharasch ED. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology*. 2005;102(2):409-15. DOI:10.1097/0000542-200502000-00026
 20. Kato M, Nishida S, Kitasato H, et al. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Investigation using human peripheral monocytes. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53(12):1679-85. DOI:10.1211/0022357011778070
 21. Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, et al. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzene nesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *J Med Chem*. 1997;40(9):1347-65. DOI:10.1021/jm960803q
 22. Yoshino T, Kimoto A, Kobayashi S, et al. Pharmacological profile of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(7):394-402. DOI:10.1055/s-0031-1296878
 23. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282(20):1921-8. DOI:10.1001/jama.282.20.1921
 24. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al.; SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med*. 2006;119(3):255-66. DOI:10.1016/j.amjmed.2005.09.054. Erratum in: *Am J Med*. 2006;119(9):801.
 25. Ishiguro N, Hanaoka A, Okada T, Ito M. Efficacy and safety of celecoxib compared with placebo and etodolac for acute postoperative pain: A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, controlled trial. *Nagoya J Med Sci*. 2015;77(1-2):81-93. PMID: 25797973
 26. Woolf CJ; American College of Physicians; American Physiological Society. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):441-51. DOI:10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00010
 27. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia: Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993;77(2):362-79. DOI:10.1213/0000539-199377020-00026
 28. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765-9. DOI:10.1126/science.288.5472.1765
 29. Dirks J, Moiniche S, Hilsted KL, Dahl JB. Mechanisms of postoperative pain: Clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology*. 2002;97(6):1591-6. DOI:10.1097/0000542-200212000-00035
 30. Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. Prostanoids and pain: Unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol Med*. 2002;8(8):390-6. DOI:10.1016/s1471-4914(02)02383-3
 31. Svensson CI, Yaksh TL. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:553-83. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.42.092401.143905
 32. Geisslinger G, Muth-Selbach U, Coste O, et al. Inhibition of noxious stimulus-induced spinal prostaglandin E2 release by flurbiprofen enantiomers: A microdialysis study. *J Neurochem*. 2000;74(5):2094-100. DOI:10.1046/j.1471-4159.2000.0742094.x
 33. Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, et al. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J Neurosci*. 2001;21(16):5847-53. DOI:10.1523/JNEUROSCI.21-16-05847.2001
 34. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. Interleukin-1 β -mediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*. 2001;410(6827):471-5. DOI:10.1038/35068566
 35. Chen C, Magee JC, Bazan NG. Cyclooxygenase-2 regulates prostaglandin E2 signaling in hippocampal long-term synaptic plasticity. *J Neurophysiol*. 2002;87(6):2851-7. DOI:10.1152/jn.2002.87.6.2851
 36. McCrory C, Fitzgerald D. Spinal prostaglandin formation and pain perception following thoracotomy: A role for cyclooxygenase-2. *Chest*. 2004;125(4):1321-7. DOI:10.1378/chest.125.4.1321
 37. Ghilardi JR, Svensson CI, Rogers SD, et al. Constitutive spinal cyclooxygenase-2 participates in the initiation of tissue injury-induced hyperalgesia. *J Neurosci*. 2004;24(11):2727-32. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5054-03.2004
 38. Terrando N, Monaco C, Ma D, et al. Tumor necrosis factor- α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(47):20518-22. DOI:10.1073/pnas.1014557107
 39. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1 β in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol*. 2010;68(3):360-8. DOI:10.1002/ana.22082
 40. Bernardino L, Xapelli S, Silva AP, et al. Modulator effects of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosci*. 2005;25(29):6734-44. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1510-05.2005
 41. Banks WA, Gray AM, Erickson MA, et al. Lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier disruption: Roles of cyclooxygenase, oxidative stress, neuroinflammation, and elements of the neurovascular unit. *J Neuroinflammation*. 2015;12:223. DOI:10.1186/s12974-015-0434-1
 42. Novakova I, Subileau EA, Toegel S, et al. Transport rankings of non-steroidal antiinflammatory drugs across blood-brain barrier in vitro models. *PLoS One*. 2014;9(1):e86806. DOI:10.1371/journal.pone.0086806
 43. Cahill CM, Taylor AM. Neuroinflammation-a co-occurring phenomenon linking chronic pain and opioid dependence. *Curr Opin Behav Sci*. 2017;13:171-7. DOI:10.1016/j.cobeha.2016.12.003
 44. Zhu Y, Yao R, Li Y, et al. Protective effect of celecoxib on early postoperative cognitive dysfunction in geriatric patients. *Front Neurol*. 2018;9:633. DOI:10.3389/fneur.2018.00633
 45. Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease: A double-edged sword. *Neuron*. 2002;35(3):419-32. DOI:10.1016/s0896-6273(02)00794-8
 46. Hoozemans JJ, Veerhuis R, Rozemuller AJ, Eikelenboom P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase in Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets*. 2003;4(6):461-8. DOI:10.2174/1389450033490902
 47. Teismann P, Tieu K, Choi DK, et al. Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(9):5473-8. DOI:10.1073/pnas.0837397100
 48. Candelario-Jalil E, Gonzalez-Falcon A, Garcia-Cabrera M, et al. Wide therapeutic time window for nimesulide neuroprotection in a model of transient focal cerebral ischemia in the rat. *Brain Res*. 2004;1007(1-2):98-108. DOI:10.1016/j.brainres.2004.01.078

49. Wang X, Zhu M, Hjorth E, et al. Resolution of inflammation is altered in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(1):40-50.e1-2. DOI:10.1016/j.jalz.2013.12.024
50. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
51. Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J, et al. Global Prevalence and Burden of Depressive and Anxiety Disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398:1700-12. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02143-7
52. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators Global, Regional, and National Burden of 12 Mental Disorders in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatr*. 2022;9(2):137-50. DOI:10.1016/S2215-0366(21)00395-3
53. Gędek A, Szular Z, Antosik AZ, et al. Celecoxib for mood disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2023;12(10):3497. DOI:10.3390/jcm12103497
54. Faridhosseini F, Sadeghi R, Farid L, Pourgholami M. Celecoxib: A new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2014;29(3):216-23. DOI:10.1002/hup.2401
55. Wang Z, Wu Q, Wang Q. Effect of celecoxib on improving depression: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2022;10(22):7872-82. DOI:10.12998/wjcc.v10.i22.7872
56. Pardutz A, Schoenen J. NSAIDs in the acute treatment of migraine: A review of clinical and experimental data. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(6):1966-87. DOI:10.3390/ph3061966
57. Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, et al. Efficacy, tolerability, and safety of DFN-15 (celecoxib oral solution, 25 mg/mL) in the acute treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2020;60(1):58-70. DOI:10.1111/head.13663
58. Lipton RB, Munjal S, Tepper SJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, tolerability, and safety of celecoxib oral solution (ELYXYB) in acute treatment of episodic migraine with or without aura. *J Pain Res*. 2021;14:2529-42. DOI:10.2147/JPR.S322292
59. Ailani J, Nahas SJ, Friedman DI, Kunkel T. The safety of celecoxib as an acute treatment for migraine: A narrative review. *Pain Ther*. 2023;12(3):655-69. DOI:10.1007/s40122-023-00501-5
60. Sabzwari SR, Qidwai W, Bhanji S. Polypharmacy in elderly: A cautious trail to tread. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(5):624-7. PMID: 23757993
61. Abdulla A, Adams N, Bone M, et al.; British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013;42 (Suppl. 1):i1-57. DOI:10.1093/ageing/afs200
62. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD002296. DOI:10.1002/14651858.CD002296
63. Vandraas KF, Spigset O, Mahic M, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Use and co-treatment with potentially interacting medications in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(8):823-9. DOI:10.1007/s00228-010-0825-2
64. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000;284(10):1247-55. DOI:10.1001/jama.284.10.1247
65. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al.; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):675-84. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16894-3
66. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al.; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520-8, 2 p following 1528. DOI:10.1056/NEJM200011233432103
67. Rahme E, Bardou M, Dasgupta K, et al. Hospitalization for gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among elderly patients using low-dose aspirin: A retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):265-72. DOI:10.1093/rheumatology/kel223
68. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):1359-66. DOI:10.1185/03007995.2011.581274
69. Beck LH. Changes in renal function with aging. *Clin Geriatr Med*. 1998;14(2):199-209. PMID: 9536101
70. Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(8):1106-22. DOI:10.1681/ASN.V781106
71. Lash JP, Gardner C. Effects of aging and drugs on normal renal function. *Coron Artery Dis*. 1997;8(8-9):489-94. PMID: 9431475
72. Cooper K, Bennett WM. Nephrotoxicity of common drugs used in clinical practice. *Arch Intern Med*. 1987;147(7):1213-8. PMID: 3300586
73. Blackshear JL, Davidman M, Stillman MT. Identification of risk for renal insufficiency from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med*. 1983;143(6):1130-4. PMID: 6860044
74. Khan KNM, Venturini CM, Bunch RT, et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: Implications in nonsteroidal anti-inflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicol Pathol*. 1998;26(5):612-20. DOI:10.1177/019262339802600504
75. Harris RC, McKanna JA, Akai Y, et al. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest*. 1994;94(6):2504-10. DOI:10.1172/JCI117620
76. Vio CP, Cespedes C, Gallardo P, Masferrer JL. Renal identification of cyclooxygenase-2 in a subset of thick ascending limb cells. *Hypertension*. 1997;30(3 Pt. 2):687-92. DOI:10.1161/01.hyp.30.3.687
77. O'Neill GP, Ford-Hutchinson AW. Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. *FEBS Lett*. 1993;330(2):156-60. DOI:10.1016/0014-5793(93)80263-t
78. Kömhoff M, Gröne H-J, Klein T, et al. Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol*. 1997;272(4 Pt. 2):F460-8. DOI:10.1152/ajprenal.1997.272.4.F460
79. Whelton A, Schulman G, Wallemark C, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1465-70. DOI:10.1001/archinte.160.10.1465
80. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are they safe? *Am J Kidney Dis*. 2020;76(4):546-57. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.03.023
81. Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Ther*. 2000;7(3):159-75. DOI:10.1097/00045391-200007030-00004. Erratum in: *Am J Ther*. 2000;7(5):341.
82. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al.; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519-29. DOI:10.1056/NEJMoa1611593
83. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(1):27-38. DOI:10.1111/jcpt.12484
84. Sherve K, Gerard CJ, Neher JO, St Anna L. Cardiovascular effects of NSAIDs. *Am Fam Physician*. 2014;90(4). PMID: 25251008
85. Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261239. DOI:10.1371/journal.pone.0261239
86. Hernández-Díaz S, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(3):266-74. DOI:10.1111/j.1742-7843.2006.pto_302.x
87. Hirayama A, Tanahashi N, Daida H, et al. Assessing the cardiovascular risk between celecoxib and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Circ J*. 2014;78(1):194-205. DOI:10.1253/circj.CJ-12-1573
88. White WB, Kent J, Taylor A, et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension*. 2002;39(4):929-34. DOI:10.1161/01.hyp.000014323.99765.16
89. Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory

- drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int.* 2006;70(8):1495-502. DOI:10.1038/sj.ki.5001766
90. Chan PC, Liao MT, Hsieh PS. The dualistic effect of COX-2-mediated signaling in obesity and insulin resistance. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3115. DOI:10.3390/ijms20133115
91. González-Ortiz M, Pascoe-González S, Esperanzamartínez-Abundis, et al. Effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, on insulin sensitivity, C-reactive protein, homocysteine, and metabolic profile in overweight or obese subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2005;3(2):95-101. DOI:10.1089/met.2005.3.95
92. Konheim YL, Wolford JK. Association of a promoter variant in the inducible cyclooxygenase-2 gene (PTGS2) with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Hum Genet.* 2003;113(5):377-81. DOI:10.1007/s00439-003-1000-y
93. Helmersson J, Vessby B, Larsson A, Basu S. Association of type 2 diabetes with cyclooxygenase-mediated inflammation and oxidative stress in an elderly population. *Circulation.* 2004;109(14):1729-34. DOI:10.1161/01.CIR.0000124718.99562.91
94. Hsieh PS, Tsai HC, Kuo CH, et al. Selective COX2 inhibition improves whole body and muscular insulin resistance in fructose-fed rats. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(11):812-9. DOI:10.1111/j.1365-2362.2008.02026.x
95. Hsieh PS, Jin JS, Chiang CF, et al. COX-2-mediated inflammation in fat is crucial for obesity-linked insulin resistance and fatty liver. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(6):1150-7. DOI:10.1038/oby.2008.674
96. Alpert E, Gruzman A, Tennenbaum T, Sasson S. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors stimulate glucose transport in L6 myotubes in a protein kinase Cdelta-dependent manner. *Biochem Pharmacol.* 2007;73(3):368-77. DOI:10.1016/j.bcp.2006.10.008
97. El-Bahrawy H, Hegazy S, Farrag W, Werida R. Targeting inflammation using celecoxib with glimepiride in the treatment of obese type 2 diabetic Egyptian patients. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2017;37:97-102. DOI:10.1007/s13410-015-0355-7
98. Bessone F, Hernandez N, Roma MG, et al. Hepatotoxicity induced by coxibs: How concerned should we be? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(11):1463-75. DOI:10.1080/14740338.2016.1225719
99. Soni P, Shell B, Cawkwell G, et al. The hepatic safety and tolerability of the cyclooxygenase-2 selective NSAID celecoxib: Pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(8):1841-51. DOI:10.1185/03007990903018279
100. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Hepatol.* 2018;2018:5253623. DOI:10.1155/2018/5253623
101. Demir S, Erdenen F, Gelincik A, et al. Evaluation of the potential risk factors for drug-induced anaphylaxis in adult patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(2):167-76. DOI:10.1159/000494130
102. Alen Coutinho I, Ferreira D, Regateiro FS, et al. Anaphylaxis in an emergency department: A retrospective 10-year study in a tertiary hospital. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020;52(1):23-34. DOI:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.98
103. Nguyen KD, Nguyen HA, Vu DH, et al. Drug-induced anaphylaxis in a vietnamese pharmacovigilance database: Trends and specific signals from a disproportionality analysis. *Drug Saf.* 2019;42(5):671-82. DOI:10.1007/s40264-018-0758-8
104. Sari Dogan F, Ozaydin V. Drug-induced anaphylaxis in the emergency department – A prospective observational study. *North Clin Istanbul.* 2021;8(6):595-600. DOI:10.14744/nci.2021.56667
105. Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, et al. NSAID-induced reactions: Classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy.* 2019;12:217-33. DOI:10.2147/JAA.S164806
106. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, cofactors, and augmenting factors involved in anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017;8:1193. DOI:10.3389/fimmu.2017.01193
107. Butranova O, Zyryanov S, Gorbacheva A, et al. Drug-induced anaphylaxis: National database analysis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(1):90. DOI:10.3390/ph17010090
108. Viola M, Quaratino D, Gaeta F, et al. Celecoxib tolerability in patients with hypersensitivity (mainly cutaneous reactions) to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;137(2):145-50. DOI:10.1159/000085794
109. Roll A, Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P, et al. Tolerance to celecoxib in patients with a history of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(43-44):684-90. DOI:10.4414/smw.2006.11358
110. Veettil SK, Nathisuwan S, Ching SM, et al. Efficacy and safety of celecoxib on the incidence of recurrent colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019;11:561-71. DOI:10.2147/CMAR.S180261
111. Meara AS, Simon LS. Advice from professional societies: Appropriate use of NSAIDs. *Pain Med.* 2013;14 (Suppl. 1):S3-10. DOI:10.1111/pme.12282
112. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227-46. DOI:10.1111/jgs.13702
113. Jørgensen HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31(1):108-10. DOI:10.1111/j.1365-2125.1991.tb03867.x
114. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061-75. DOI:10.2147/TCRM.S79135

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Современное лечение спондилоартритов: фокус на нетакимаб

Д.Е. Каратеев[✉], Е.Л. Лучихина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Спондилоартриты (СпА) – это группа ревматических заболеваний, которая включает анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА) и др. СпА представляют собой значительную социальную проблему, поскольку являются распространенной патологией, которая дебютирует преимущественно в молодом возрасте и существенно нарушает у наиболее активной части населения трудоспособность и способность к социальным контактам. Для всех основных вариантов хронических прогрессирующих СпА генно-инженерные биологические препараты имеют огромное значение у пациентов с персистирующей активностью на фоне стандартного лечения, особенно при преимущественно аксиальном поражении, поскольку являются фактически единственной опцией эффективного лечения помимо постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов. За последнее десятилетие на 1-е место в лечении СпА выдвигаются ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-17А, который, исходя из современных представлений о патогенезе, может быть ключевой мишенью терапевтического воздействия при СпА. Для обеспечения доступности для российских пациентов с СпА самых передовых методов лечения особое значение имеет внедрение нетакимаба (НТК) – оригинального отечественного препарата из группы ингибиторов ИЛ-17А. В обзоре представлены данные рандомизированных клинических исследований НТК I, II и III фаз при АС и ПсА, а также пострегистрационных наблюдательных исследований IV фазы, включающие анализ субпопуляций пациентов особого интереса, в частности больных псориатическим спондилитом. НТК продемонстрировал высокую эффективность при лечении СпА как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в клинической практике. Препарат характеризуется быстрым началом клинического действия, стойким сохранением достигнутого улучшения, комплексным влиянием на различные проявления болезни и способен оказывать структурно-модифицирующее действие, замедлять прогрессирование как эрозивного процесса, так и остеопролиферации. Профиль безопасности НТК в целом типичен для всей группы ингибиторов ИЛ-17. НТК обладает низкой иммуногенностью, что позволяет рассчитывать на возможность многолетнего эффективного его применения. Резолюции экспертных советов, посвященных применению НТК при АС и ПсА, поддерживают его включение в клинические рекомендации.

Ключевые слова: спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, интерлейкин-17А, нетакимаб

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современное лечение спондилоартритов: фокус на нетакимаб. Терапевтический архив. 2024;96(5):543–550. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202794

© ООО «КОНСЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Current treatment for spondyloarthritis: focus on netakimab. A review

Dmitry E. Karateev[✉], Elena L. Luchikhina

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

Spondyloarthritis (SpA) is a group of rheumatic diseases that includes ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA) and a number of other diseases. SpA lead to a significant social problem, since it is a common pathology that debuts mainly at a young age, significantly impairing the ability to work and the ability to social contacts of the most active part of the population. For all the main types of chronic progressive SpA, biological agents (biologics) are of great importance in patients with persistent activity despite standard treatment, especially in the case of predominantly axial involvement, since in this case it is actually the only option for effective treatment, in addition to the constant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Over the past decade, interleukin-17A (IL-17A) inhibitors have taken the first place in therapy of SpA, because, according to modern ideas about pathogenesis, IL-17A may be a key target for therapeutic intervention in SpA. In terms of ensuring availability for Russian patients with SpA, it is of particular importance to the introduction of the original medication from the group of IL-17A inhibitors Netakimab (NTK). This review presents data from randomized clinical trials of NTK phases I, II and III in AS and PsA also post-registration observational studies of phase IV, including analysis of subpopulations of patients of special interest, in particular, patients with psoriatic spondylitis. NTK demonstrated high effectiveness in the treatment of SpA both in randomized clinical trials and in clinical practice. The drug is characterized by a rapid onset of clinical action and persistent maintenance of the achieved improvement, a complex effect on various manifestations of the disease, is able to have a structure-modifying effect and slow down the progression of both the erosive process and osteoproliferation. The safety profile of NTK is generally typical for the entire group of IL-17 inhibitors. The drug has low immunogenicity, which allows us to count on the possibility of many years of effective use. Resolutions of expert councils on the use of NTK in AS and PsA support the inclusion of this drug in clinical guidelines.

Keywords: spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, interleukin-17A, netakimab

For citation: Karateev DE, Luchikhina EL. Current treatment for spondyloarthritis: focus on netakimab. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(5):543–550. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202794

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Каратеев Дмитрий Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием ревматологии, проф. каф. терапии. E-mail: dekar@inbox.ru

Лучихина Елена Львовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения ревматологии, доц. каф. терапии

[✉]Dmitry E. Karateev. E-mail: dekar@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2352-4080

Elena L. Luchikhina. ORCID: 0000-0002-6519-1106

Среди ревматических заболеваний (РЗ) спондилоартриты (СпА) занимают особое место. СпА – это категория иммуновоспалительных РЗ с вовлечением суставов и связочного аппарата позвоночника, в том числе крестцово-подвздошных суставов, а также периферических суставов и энтезисов, которые могут приводить к необратимым структурным повреждениям в опорно-двигательном аппарате, в частности к анкилозу, остеолиту, поражать другие органы и системы (кожу, сосуды, почки и др.). СпА представляют собой группу из нескольких родственных, но фенотипически различных заболеваний, таких как аксиальный спондилоартрит (АксСпА), который в свою очередь включает анкилозирующий спондилит (АС) – прототип и наиболее изученный подтип, нерентгенологический АксСпА, псориатический артрит (ПсА), СпА, связанный с воспалительным заболеванием кишечника, реактивный артрит, подгруппу ювенильного идиопатического артрита и недифференцированный СпА [1].

СпА представляют собой значительную социальную проблему, поскольку являются распространенной патологией, которая дебютирует преимущественно в молодом возрасте, существенно нарушая у наиболее активной части населения трудоспособность и способность к социальным контактам. Распространенность АС среди взрослого населения России составляет 0,1–1,4% [2], а АксСпА среди взрослого населения США – 0,9–1,4% [3]. ПсА также является весьма частым заболеванием. Частоту псориаза в различных популяциях обычно оценивают в 2–4% общей численности населения [4]. По данным систематического обзора и метаанализа 266 наблюдательных и клинических исследований (КИ) из разных регионов мира, включавших 976 408 больных [5], в целом совокупная доля ПсА среди пациентов с псориазом составила 19,7% (95% доверительный интервал – ДИ 18,5–20,9%). Соответственно, ПсА может поражать население общей численностью 0,5–1%.

Помимо того что за счет прогрессирующего поражения позвоночника и периферических структур (суставов, энтезисов) СпА могут существенно нарушать функциональные способности пациента и являются одной из важных причин временной и стойкой нетрудоспособности, для данных заболеваний типично активное развитие коморбидной патологии. Патогенетические механизмы СпА, связанные, в частности, с гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ)-17А, представляющего собой универсальный провоспалительный цитокин Т-клеток, синтез которого модулируется элементами как врожденного, так и приобретенного иммунитета, могут приводить к эндотелиальной дисфункции, раннему развитию атеросклероза и повышению кардиоваскулярных рисков даже у молодых пациентов [6]. Кроме дислипидемии и атеросклероза, по данным международного исследования, наиболее частыми коморбидными патологиями при СпА являются артериальная гипертензия, остеопороз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [7], в значительной степени связанная с регуляторным использованием пациентами нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Коморбидность при СпА приводит к более выраженным функциональным нарушениям, ухудшению качества жизни, повышенной нетрудоспособности и риску преждевременной смерти, при этом сохранение высокой воспалительной активности непосредственно связано с повышением смертности [6, 8].

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в классификации рассматриваемой группы заболе-

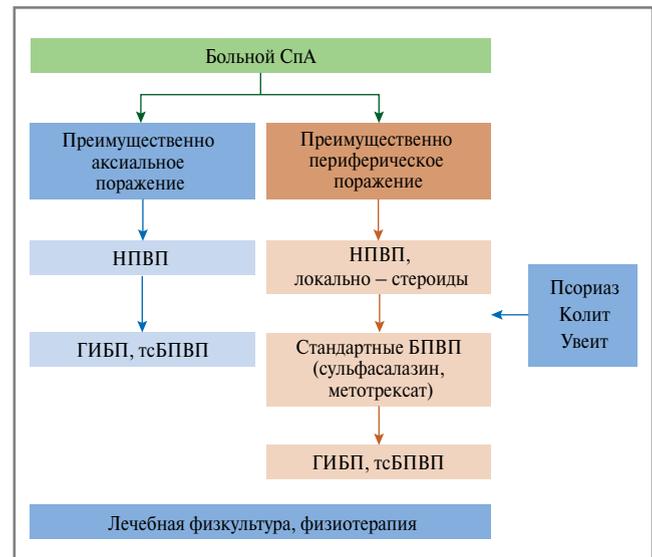


Рис. 1. Краткий алгоритм лечения больных СпА (по [9]).

Fig. 1. Brief algorithm for the treatment of spondyloarthritis patients (according to [9]).

ваний, понимании генетических и патофизиологических механизмов связанных с ними воспаления и повреждения тканей. Параллельно развиваются новые терапевтические подходы [1]. В отечественных и международных клинических рекомендациях (КР) достигнут определенный консенсус в отношении ведения больных разными вариантами СпА (АксСпА, АС, ПсА), который в краткой обобщенной форме представлен на рис. 1.

Очевидно, что для всех основных вариантов хронических прогрессирующих СпА (АксСпА, АС, ПсА) существует практически единая стратегия ведения пациентов в зависимости от преобладания аксиальных или периферических проявлений. Во всех случаях генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и, обычно во 2–3-м ряду терапии, таргетные синтетические базисные ПВП (тсБПВП) имеют огромное значение у пациентов с персистирующей активностью на фоне стандартного лечения, особенно при преимущественно аксиальном поражении (АП), поскольку фактически являются единственной опцией эффективного лечения помимо постоянного приема НПВП. Особенно важны возможность и доступность ГИБП для лечения по стратегии «лечение до достижения цели» – treat to target. Сама по себе приведенная стратегия при СпА возникла после того, как появилась возможность получить лечение, которое может не только улучшить текущую ситуацию с симптоматикой болезни у конкретного пациента, но и предотвратить дальнейшие вредные необратимые последствия, например инвалидность из-за структурного повреждения или важных сопутствующих заболеваний, таких как почечная недостаточность или сердечно-сосудистые заболевания [10].

К сожалению, как и при других иммуновоспалительных РЗ, таких как ревматоидный артрит, при СпА имеется достаточно узкое «окно возможности» для получения максимальной эффективности лечения [11, 12]. Кроме того, важен правильный выбор препарата с учетом не только клинической эффективности, но и возможности остановить прогрессирование структурных изменений в позвоночнике, лежащее в основе необратимых функциональных

нарушений [13]. В течение первых полутора декад XXI в. наиболее распространенными ГИБП для лечения СПА являлись ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), которые до сих пор остаются во многих случаях препаратами 1-го ряда, в основном из-за своей универсальности. За последнее десятилетие на 1-е место в терапии как Акс-СПА/АС, так и ПсА выдвигаются ингибиторы ИЛ-17А. Это обусловлено наличием множества доказательств того, что ИЛ-17А может быть ключевой мишенью терапевтического воздействия при СПА, а также свидетельств клинической и структурно-модифицирующей эффективности ингибиторов данного важнейшего противовоспалительного цитокина [12–15].

Для обеспечения доступности для российских пациентов с СПА самых передовых методов лечения особое значение имеет внедрение нетакимаба (НТК) – оригинального отечественного препарата из группы ингибиторов ИЛ-17А*. НТК представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G1 против ИЛ-17. На первоначальном этапе клинической разработки НТК проведено исследование I фазы у здоровых добровольцев. В данном исследовании НТК применяли в виде однократной подкожной инъекции в возрастающих дозах, что продемонстрировало удовлетворительную безопасность [16]. В дальнейшем НТК показал свою эффективность в рамках рандомизированных КИ (РКИ) II и III фаз при псориазе [17], АС и ПсА [12]. НТК впервые официально разрешен к применению в 2019 г. и с тех пор широко применяется в клинической практике (КП) для лечения разных форм СПА.

Нетакимаб при АС

В рамках II фазы клинических исследований НТК применяли у 89 больных с активным АС, несмотря на лечение НПВП, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом КИ с определением дозы (ClinicalTrials.gov NCT02763111). Длительность исследования составила 16 нед, диапазон дозировок – 40–120 мг на введение. Проведенное исследование показало эффективность НТК по критерию ASAS20 [18] во всех дозах, максимально достигнутой у 90,91% при дозе 120 мг, тогда как частота ответа (ЧО) на плацебо составила 42,86%. Признаков дозозависимой токсичности или серьезных нежелательных реакций (НР) не выявлено. Наиболее эффективная доза с самым быстрым наступлением ответа и благоприятным профилем безопасности составила 120 мг, она в дальнейшем зарегистрирована для практического применения НТК [16].

В РКИ III фазы BCD-085-5/ASTERA 228 пациентов с подтвержденным диагнозом активного АС рандомизировали в группу НТК ($n=114$) или плацебо ($n=114$). Двойной слепой период, который составлял 16 нед, завершили 223 пациента, 4 отозвали информированное согласие, а 1 выбыл по решению исследователя [19]. Доля пациентов, достигших улучшения по критерию ASAS40 [18] на 16-й неделе (первичная конечная точка – КТ), в группе НТК составила 40,4%, тогда как в группе плацебо – 2,6% ($p<0,0001$; 95% ДИ 27,4–48,1%). Отмечен быстрый клинический эффект – уменьшение боли в спине, которое сопровождалось снижением лабораторных маркеров воспаления, что зафиксировали уже через 1 нед после 1-го введения НТК. Профили безопасности НТК и плацебо были сопоставимы. Наиболее частыми НР в группе НТК

являлись нейтропения (7,0%) и повышение активности аланинаминотрансферазы сыворотки крови (6,1%).

В соответствии с протоколом исследования BCD-085-5/ASTERA начиная с 16-й недели всех пациентов группы плацебо, не достигших ответа ASAS20, переводили на терапию НТК в дозе 120 мг, а больных группы плацебо, достигших ASAS20 на 16-й неделе, исключали из исследования. Лечение продолжали до 52-й недели. ЧО по критерию ASAS40 в группе больных, ранее получавших плацебо и переведенных на НТК, постепенно повышалась и достигла 66,7% в 52-ю неделю. Среди больных АС, получавших НТК с самого начала исследования, доля ответивших по критерию ASAS40 составила 80,7%. Положительная динамика достигнута по всем применявшимся клинико-лабораторным показателям активности АС (BASDAI, ASDAS и др.). Отмечено также уменьшение воспалительных изменений по данным магнитно-резонансной томографии. Нежелательные явления (НЯ) представлены в основном лабораторными отклонениями и инфекциями верхних дыхательных путей. Связанные с терапией НЯ легкой или средней степени тяжести регистрировали не более чем у 1/3 больных. Тяжелые НЯ были единичными. У 3 человек (у 1 – в группе НТК, у 2 – в группе плацебо с переходом на НТК) выявлено развитие латентной или клинически выраженной туберкулезной инфекции. Все пациенты досрочно выведены из исследования и получили специфическую терапию. Иммуногенность препарата оказалась низкой, а доля пациентов с антителами к препарату (не-нейтрализующими) среди участников исследования, получивших хотя бы одно введение НТК, составила 0,47% [20].

Пациенты, достигшие ASAS20 после 52-й недели лечения в исследовании BCD-085-5/ASTERA, получали лечение (НТК в дозе 120 мг 1 раз в 2 нед) в пролонгированной открытой фазе исследования до 156-й недели в группе НТК и до 172-й недели в группе плацебо/НТК [21]. На протяжении 3 лет применения НТК отмечали стойкое снижение активности АС (по показателям ASDAS, BASDAI) с сохранением ответа (ASAS20/40, ASAS5/6) у большинства пациентов. К 156-й неделе ответ на уровне ASAS40 наблюдали у 68,4% больных в группе НТК и у 59,6% в группе плацебо/НТК. Подавляющее большинство зарегистрированных НЯ были легкой и средней степени тяжести. НР наблюдали у 36,7% пациентов, они были представлены главным образом отклонениями лабораторных показателей, в частности нейтропенией (у 8,8% больных), нарушениями со стороны системы крови и лимфатической системы, положительным результатом исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis* – 6,2%. Отмечено развитие 2 случаев увеита/иридоциклита, купированных стандартной терапией. На фоне лечения НТК наблюдали значимое улучшение качества жизни при оценке физического и психологического компонентов опросника SF-36 [22], которое сохранялось на протяжении 3 лет терапии. В течение продленного периода лечения выявлены снижение доли рабочего времени, пропущенного по состоянию здоровья, улучшение работоспособности и эффективности труда, а также повышение повседневной активности. Боль в спине и ночная боль в спине стойко уменьшались на протяжении всего периода наблюдения по сравнению с их показателями на момент скрининга [23].

На научном Совете экспертов в 2020 г. [24] отмечено, что на фоне применения НТК у пациентов с АС достигнут быстрый терапевтический ответ. Высокая эффективность

*Эфлейра®. ЛП-005439. Производитель – АО «БИОКАД», Россия.

отмечена как в популяции пациентов с исходно повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ), так и у лиц с нормальной концентрацией СРБ. По данным магнитно-резонансной томографии площадь активного воспаления в крестцово-подвздошных суставах и позвонках уменьшалась уже на 16-й неделе лечения, при этом положительная динамика нарастала с течением времени. Профиль безопасности препарата охарактеризован как благоприятный. Дана рекомендация по включению НТК в КР по лечению АС с учетом представленных данных о его эффективности в отношении основных проявлений заболевания.

Пострегистрационное исследование LIBRA (BCD-085-NIS-02) представляет собой наблюдательное ретроспективно-проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование удержания на терапии НТК и безопасности НТК у пациентов с АС в реальной КР. Набор пациентов в исследование осуществляли с августа 2020 по декабрь 2021 г. на территории Российской Федерации в 23 центрах. В исследование включены 137 больных АС (93 мужчины и 14 женщин). Средний возраст пациентов составил 42,3 ($\pm 11,9$) года. Терапию ГИБП, преимущественно ингибиторами ФНО- α , 34,3% пациентов получали ранее. На момент окончания анализируемого периода (52-й недели терапии) 90,4% больных продолжали лечение НТК. При оценке по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ зарегистрировано статистически значимое снижение балла относительного исходных значений во всех временных точках. В целом НТК пациенты хорошо переносили. НР зарегистрированы у 7 (5,1%) пациентов, 2 человека прекратили лечение НТК из-за НР – терминального илеита и обострения хронического колита [25].

Нетакимаб при ПсА

При ПсА эффективность и безопасность НТК изучали в РКИ PATERA – международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом КИ III фазы, проводимом в 24 исследовательских центрах в Российской Федерации и Республике Беларусь [26]. В данном КИ 194 больных активным ПсА с недостаточным ответом на предшествующую терапию, включающую НПВП, тсБПВП или ГИБП, рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК 120 мг на введение или группу плацебо. Исследование в параллельных группах продолжали на протяжении 24 нед. Первичная КТ достигнута: 82,5% пациентов в группе НТК и 9,3% больных в группе плацебо достигли ответа по критерию Американской коллегии ревматологов 2020 г. (ACR20) на 24-й неделе (95% ДИ [0,63–0,84]; $p < 0,0001$). На фоне терапии НТК наблюдали значимое улучшение состояния кожных покровов. Ответ PASI75 на 24-й неделе зафиксирован у 82,9% пациентов в группе НТК и у 11,1% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Кроме того, наблюдали снижение выраженности аксиальных проявлений ПсА. Среднее изменение индекса ASDAS-СРБ на 24-й неделе составило -1,6 и -0,1 для НТК и плацебо соответственно ($p < 0,0001$). Препарат был эффективен в отношении периферических энтезитов. На фоне лечения НТК к 24-й неделе разрешение имевшегося исходно энтезита (LEI=0) зафиксировано значимо чаще, чем у пациентов, получавших плацебо (63,0 и 4,2% соответственно; $p < 0,0001$). Хотя в группе НТК значимо большее число пациентов имели как минимум один случай НР (41,2%) по сравнению с группой плацебо (24,7%; $p = 0,0146$), больные в целом хорошо переносили НТК, а по спектру НЯ он практически не отличался от плацебо. Большинство НР были легкой или средней степени тяжести. Наиболее ча-

стыми НР стали лимфопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы, инфекции. Выявлен один случай латентного туберкулеза, подтвержденного положительным тестом T-SPOT.TB. Случаев иммуногенности НТК не отмечено.

В дальнейшем в исследовании PATERA пациенты группы плацебо, не достигшие на 16-й неделе 20% улучшения по критериям ACR20, начинали получать НТК на 18 и 22-й неделях. Участники, достигшие ACR20, продолжали получать плацебо на 18 и 22-й неделях. После оценки эффективности на 24-й неделе все пациенты переведены на активную терапию НТК в открытой продленной фазе исследования до 52-й недели [27]. Данная фаза исследования выявила долговременную эффективность НТК: 94,9% пациентов в группе, получавшей НТК, достигли ACR20 на 54-й неделе, в 89,5% случаев наблюдали 75% улучшение по индексу распространенности и тяжести псориаза (PASI75). Применение НТК привело к стойкому снижению выраженности аксиальных проявлений, разрешения энтезита (LEI=0 у 70% больных) и дактилита (у 90% пациентов). У больных из группы плацебо, переведенных на НТК, к 54-й неделе исследования формировался терапевтический ответ, по интенсивности близкий к таковому в группе, изначально рандомизированной на НТК. В рамках исследования PATERA также проводили субанализ оценки эффективности НТК по таким показателям, как BASDAI и ASDAS-СРБ (используемым для оценки преимущественно АП). Через 1 год терапии более чем у 80% пациентов отмечали BASDAI > 4, а у 38,9% – ASDAS > 1,3 [26, 27]. Дополнительных сигналов в отношении безопасности на данной фазе исследования PATERA не получено.

В отношении применения НТК при ПсА также проведен научный Совет экспертов [28], на котором отмечено, что на фоне применения препарата достигнут быстрой выраженный терапевтический ответ в отношении всех основных клинических проявлений ПсА: артрита, дактилитов, энтезитов, спондилита, псориаза гладкой кожи и псориазической ониходистрофии, который сохранялся вплоть до 54-й недели терапии. Профиль безопасности препарата НТК охарактеризован как благоприятный. Совет экспертов рекомендовал обсудить включение НТК в КР по ПсА, а также провести пострегистрационное исследование.

Опубликованы результаты 2 пострегистрационных исследований НТК при ПсА. Первое открытое наблюдательное неинтервенционное исследование инициативно проведено нами на основе данных «Московского областного регистра больных РЗ, получающих генно-инженерную биологическую и таргетную терапию» и имело целью оценить эффективность и безопасность применения НТК в реальной КР при СпА с преимущественно АП – при АС и псориазическом спондилите (аксиальном ПсА – аксПсА) [12]. В исследование включены 45 больных: 27 (60%) мужчин и 18 (40%) женщин, средний возраст которых составил 46,89 \pm 12,69 года, с длительностью болезни к моменту назначения НТК 87,42 \pm 71,91 мес. Так, 37,8% больных были позитивны по HLA-B27, 64% пациентов до назначения НТК получали тсБПВП, 31,1% – другие ГИБП. Диагноз АС установлен у 19 (42,2%) больных, аксПсА – у 28 (57,8%). Все пациенты имели признаки спондилита: инструментально подтвержденный сакроилеит, в большинстве случаев сочетавшийся с другими симптомами: воспалительной болью в спине, ограничением подвижности в поясничном отделе позвоночника, наличием синдесмофитов.

Средняя продолжительность лечения НТК составила 9,4 \pm 4,07 мес. В качестве основного показателя активности

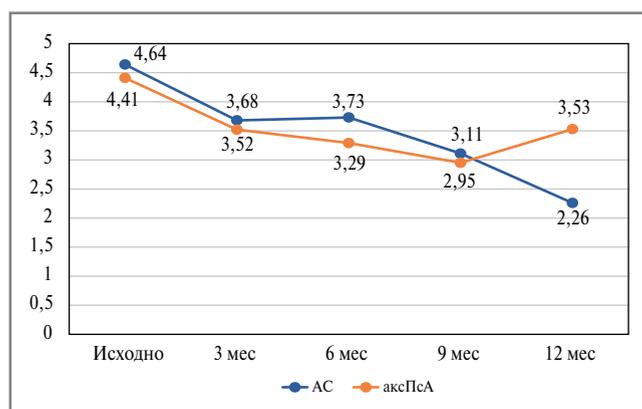


Рис. 2. Динамика индекса BASDAI на фоне лечения НТК у пациентов с АС и аксПсА, $n=45$ [12].

Fig. 2. Change over time of the BASDAI index during the NTK treatment in patients with ankylosing spondylitis and axial psoriatic arthritis, $n=45$ [12].

использовали индекс BASDAI, средний уровень которого в целом по группе больных исходно соответствовал высокой активности ($4,50 \pm 1,12$). Уже через 3 мес от начала лечения НТК он снизился до уровня $>4,0$ и оставался таким на протяжении всего последующего периода наблюдения, демонстрируя тенденцию к дальнейшему снижению. Динамика BASDAI по сравнению с исходным значением на всех контрольных точках с 3 до 15 мес была статистически значимой ($p < 0,05$). Динамика индекса BASDAI на фоне лечения НТК в сравнительном аспекте у пациентов с АС и аксПсА представлена на рис. 2. В целом динамика индекса активности по каждому из состояний в отдельности повторяла динамику во всей группе: значимое снижение BASDAI наблюдали начиная с 3 мес терапии НТК как при АС, так и при аксПсА. Статистически значимых различий по индексу BASDAI между группами АС и аксПсА на всех контрольных точках не выявлено ($p > 0,05$); см. рис. 2.

На фоне лечения НТК в нашей группе переносимость больные оценивали как хорошую и не наблюдали серьезных НР.

Во время второго пострегистрационного исследования НТК изучали применение препарата у больных АС и ПсА в рамках ретроспективного анализа [29]. Всего в анализ включены 23 больных: 13 (56,5%) мужчин и 10 (43,5%) женщин в возрасте 23–73 лет (медиана – 42 года) с АС ($n=12$) или ПсА ($n=11$), которые получали терапию НТК с февраля 2021 по апрель 2023 г. (медиана длительности лечения – 11 мес). У всех пациентов на фоне терапии НТК (медиана длительности лечения – 11 мес) содержание СРБ в крови снизилось с $10,6$ (3,1; 17,3) до $3,1$ (1,9; 8,9) мг/л ($p=0,008$). У пациентов с АС (медиана длительности лечения – 9 мес) снизились значения индексов BASDAI – с $5,8$ (4,7; 6,5) до $3,0$ (1,9; 3,8) балла ($p=0,008$), ASDAS-СРБ – с $2,8$ (1,9; 3,9) до $1,9$ (1,7; 2,6) балла ($p=0,007$). У пациентов с ПсА (медиана длительности лечения – 18 мес) индекс DAPSA снизился с $23,0$ (19,0; 30,5) до $6,3$ (5,2; 13,5) балла ($p=0,018$). Среди всех больных зарегистрировано 3 (13%) НЯ легкой и средней степени тяжести.

НТК в систематических обзорах и метаанализах

Т.В. Дубининой и соавт. [30] проведены систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации для лечения АС. Для количе-

ственного и качественного синтеза отобраны 17 публикаций (16 статей на английском языке, одна – на русском), в которых описываются результаты 16 РКИ. При проведении метаанализа ранжирование препаратов проводили на основе построения функции распределения рангов с расчетом значений площади под кумулятивной кривой распределения SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking score). Анализ по классам ГИБП показал отсутствие статистически значимых различий между ингибиторами ИЛ-17 и ФНО- α , однако класс ингибиторов ИЛ-17 характеризовался более высокими значениями SUCRA. По совокупности всех анализируемых показателей эффективности первые 3 ранга были представлены НТК, инфликсимабом и иксекизумабом.

В другой метаанализ, посвященный оценке эффективности и безопасности ингибиторов ИЛ-17А [31], включены 10 РКИ с участием 2613 пациентов (6 – секукинумаба, 2 – иксекизумаба, 1 – НТК, 1 – бимекизумаба). Показано, что по сравнению с плацебо ингибиторы ИЛ-17А повышали ЧО по ASAS20 (отношение шансов – ОШ 2,58; $p < 0,01$), ЧО по ASAS40 (ОШ 2,80; $p < 0,01$), риск развития НР (ОШ 1,23; $p=0,03$), но не серьезных НР (ОШ 0,87; $p=0,60$). НТК в данном анализе находился в ряду других препаратов по изучаемым показателям.

Еще один метаанализ включал данные по эффективности и безопасности ингибиторов ИЛ-17 при лечении хронических РЗ [15]. Авторами идентифицировано 20 РКИ, соответствующих критериям включения, из них 9 – при АС, 11 – при ПсА. Что касается клинической эффективности, объединенный анализ показал, что все ингибиторы ИЛ-17 по уровню ответа достигали первичной КТ ($p < 0,05$) и вторичной КТ ($p < 0,05$) при АС и ПсА. У пациентов с АС обнаружен повышенный риск возникновения НР и инфекций во время лечения ($p < 0,05$). Напротив, у больных ПсА не зарегистрировано повышенного риска каких-либо НЯ. В данном метаанализе НТК имел максимальное отношение риска (ОР) достижения ответа по критерию ASAS40 (ОР 4,14 [95% ДИ 1,42–12,02]; $p=0,009$) по сравнению с иксекизумабом (ОР 2,28 [95% ДИ 1,73–3,00]; $p=0,001$), бимекизумабом (3,09 [95% ДИ 1,59–5,99]; $p=0,001$), секукинумабом (1,84 [95% ДИ 1,36–2,50]; $p=0,001$).

Фармакоэкономическая оценка НТК

Клинико-экономическое исследование применения ГИБП при АС [32] проводили с использованием достижения ответа по критерию ASAS20 как основного показателя эффективности терапии. Исследование включало оценку затрат и анализ их эффективности (Cost-Effectiveness Analysis – СЕА), а также оценку финансовых последствий расширения применения препарата, показавшего наилучший результат в ходе СЕА, в сравнении с препаратом, показавшим наименее привлекательный результат в рамках СЕА (в результате проведения анализа влияния на бюджет). НТК показал преимущество в рамках СЕА, в том числе и в случае, когда непосредственно прямые затраты на терапию были ниже у препарата сравнения (что связано с большей эффективностью НТК). По данным анализа влияния на бюджет, расширение практики назначения препарата НТК у наивных пациентов было устойчиво ассоциировано со снижением бюджетного бремени. Анализы чувствительности подтвердили устойчивость полученного результата. Дополнительно на данной модели продемонстрировано, что использование НТК в качестве препарата 1-го ряда биологической терапии АС сопряжено с наименьшей величиной прямых медицинских затрат и может привести к

экономии бюджетных денег от 329 млн руб. до 5 млрд руб. за счет уменьшения доли других препаратов.

Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности ингибиторов ИЛ-17 при лечении АС [33] показала, что применение препаратов данной группы характеризуется необходимостью пролечить в среднем не более 3–5 пациентов для получения у одного больного ответа на терапию по критериям ASAS 20/40, BASDAI 50 в зависимости от оцениваемого исхода. По результатам анализа НТК оказался наиболее экономически эффективным ингибитором ИЛ-17 для лечения АС как в течение 16 нед, так и на протяжении одного года.

Заключение

НТК – оригинальный отечественный препарат из группы ингибиторов ИЛ-17, продемонстрировавший высокую эффективность и достаточную безопасность при лечении наиболее частых заболеваний из группы СпА, в частности АС и ПсА, как в РКИ II–III фаз, так и в ряде пострегистрационных наблюдательных исследований в КП. Препарат характеризуется быстрым началом клинического действия, стойким сохранением достигнутого улучшения, комплексным влиянием на различные проявления болезни, включая наиболее проблемные в плане лекарственной резистентности преимущественно аксиальные формы АС аксПсА. НТК способен оказывать структурно-модифицирующее действие и замедлять прогрессирование как эрозивного процесса, так и остеопротекции. Профиль безопасности НТК в целом типичен для всей группы ингибиторов ИЛ-17. Препарат обладает низкой иммуногенностью, что позволяет рассчитывать на возможность многолетнего эффектив-

ного применения. Опубликованные к настоящему времени работы с клинико-экономическим анализом говорят об экономической целесообразности широкого применения НТК для лечения СпА. В плане дальнейших исследований наиболее интересным представляется уточнение возможности его применения у пациентов с увеитом (пилотное исследование [34] показало низкий риск его обострения на фоне терапии НТК) и хроническим колитом.

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

аксПсА – аксиальный псориатический артрит
 АксСпА – аксиальный спондилоартрит
 АП – аксиальное поражение
 АС – анкилозирующий спондилит
 ГИВП – генно-инженерные биологические препараты
 ДИ – доверительный интервал
 ИЛ – интерлейкин
 КИ – клиническое исследование
 КП – клиническая практика
 КР – клинические рекомендации
 КТ – конечная точка
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 НР – нежелательная реакция
 НТК – нетакимаб
 НЯ – нежелательное явление

ОР – отношение рисков
 ОШ – отношение шансов
 ПсА – псориатический артрит
 РЗ – ревматическое заболевание
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 СпА – спондилоартрит
 СРБ – С-реактивный белок
 тсБВПВ – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты
 ФНО – фактор некроза опухоли
 ЧО – частота ответа
 ACR20 (American College of Rheumatology) – критерии 2020 г. Американской коллегии ревматологов
 CEA (Cost-Effectiveness Analysis) – анализ эффективности затрат

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127–37. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60071-8
- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(4):4–13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4–13 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2008-529
- Walsh JA, Magrey M. Clinical Manifestations and Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):e547–60. DOI:10.1097/RHU.0000000000001575
- Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019;8. DOI:10.12688/f1000research.19144.1
- Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251–65.e19. DOI:10.1016/j.jaad.2018.06.027
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Маркелова Е.И. Оптимальный менеджмент коморбидных пациентов со спондилоартритами: фокус на сердечно-сосудистую безопасность. *Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия*. 2023;19(9):20–7 [Karateev DE, Luchikhina EL, Markelova EI. Optimal Management of Comorbid Patients with Spondyloarthritis: Focus on Cardiovascular Safety. *Effective Pharmacotherapy. Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics*. 2023;19(9):20–7 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-9-20-27
- Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the

- international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1016-23. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208174
8. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1921-5. DOI:10.1136/ard.2011.151191
 9. Боль в спине как междисциплинарная проблема: руководство для врачей. Под ред. Д.Е. Каратеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024 [Bol' v spine kak mezhdistsiplinarnaiia problema: rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. DE Karateeva. Moscow: GEOTAR-Media, 2024 (in Russian)].
 10. Dougados M. Treat to target in axial spondyloarthritis: From its concept to its implementation. *J Autoimmun*. 2020;110:102398. DOI:10.1016/j.jaut.2019.102398
 11. Benavent D, Capelusnik D, Ramiro S, Navarro-Compán V. Looking through the window of opportunity in axial spondyloarthritis? *Joint Bone Spine*. 2023;90(6):105603. DOI:10.1016/j.jbspin.2023.105603
 12. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Применение нетакимаба для лечения анкилозирующего спондилита и псориатического спондилита в реальной клинической практике. *Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия*. 2023;19(29):8-14 [Karateev DE, Luchikhina EL. The Use of Netakimab for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Spondylitis in Real Clinical Practice. *Effective Pharmacotherapy. Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics*. 2023;19(29):8-14 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-29-8-14
 13. Каратеев Д.Е. Как остановить прогрессирование структурных изменений при анкилозирующем спондилите? *Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия*. 2019;15(40):26-34 [Karateev DE. How to Stop the Structural Progression in Ankylosing Spondylitis. *Effective Pharmacotherapy. Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics*. 2019;15(40):26-34 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-40-26-34
 14. Sánchez-Rodríguez G, Puig L. Pathogenic Role of IL-17 and Therapeutic Targeting of IL-17F in Psoriatic Arthritis and Spondyloarthropathies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12). DOI:10.3390/ijms241210305
 15. He C, Xue C, Zhu G, Kang P. Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: A combined and updated meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(4):895-906. DOI:10.1111/jcpt.13416
 16. Erdes S, Nasonov E, Kunder E, et al. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):27-34.
 17. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В., и др. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(2):15-28 [Kubanov AA, Bakulev AL, Samstov AV, et al. Netakimab – new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;95(2):15-28 (in Russian)]. DOI:10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28
 18. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1876-86. DOI:10.1002/1529-0131(200108)44:8<1876::AID-ART326>3.0.CO;2-F
 19. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Эрдес Ш., и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17а, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):376-86 [Mazurov VI, Gaydukova IZ, Erdes S, et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17a monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):376-86 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-376-386
 20. Мазуров В.И., Эрдес Ш.Ф., Гайдукова И.З., и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология*. 2020;14(4):39-49 [Mazurov VI, Erdes ShF, Gaydukova IZ, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):39-49 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
 21. Мазуров В.И., Эрдес Ш.Ф., Гайдукова И.З., и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты трех лет применения в рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология*. 2024;18(1):35-46 [Mazurov VI, Erdes ShF, Gaydukova IZ, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with active ankylosing spondylitis: results of three years of use in the international multicentre, randomized, double-blind, phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):35-46 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2024-1-35-46
 22. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992;305(6846):160-4. DOI:10.1136/bmj.305.6846.160
 23. Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Агафонова Е.М., и др. Долгосрочное влияние нетакимаба на качество жизни, боль в спине и работоспособность пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология*. 2023;17(6):52-8 [Dubinina TV, Demina AB, Agafonova EM, et al. Long-term effects of netakimab on health-related quality of life, back pain and work productivity in patients with ankylosing spondylitis: results of the international, multicentre, randomized double-blind phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):52-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2023-6-52-58
 24. Резолюция Научного совета экспертов по теме «Место нетакимаба, нового ингибитора интерлейкина 17а, в терапии анкилозирующего спондилита». *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):347 [Resolution of the Research Council of Experts on the place of netakimab, a new interleukin-17a inhibitor, in the therapy of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):347 (in Russian)].
 25. Эрдес Ш., Мазуров В.И., Гайдукова И.З., и др. Эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики: результаты первого года пострегистрационного исследования безопасности LIBRA. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):700-10 [Erdes Sh, Mazurov VI, Gaydukova IZ, et al. Realworld retention rate, effectiveness, and safety of netakimab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: First year results of the LIBRA post-registration safety study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):700-10 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-700-710
 26. Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лила А.М., и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):480-8 [Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):480-8 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-480-488
 27. Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лила А.М., и др. Эффективность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориатического артрита. Результаты 54 недель клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):47-55 [Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, et al. Efficacy of netakimab in key psoriatic arthritis domains: 54-week results from the phase III BCD-085-8/PATERA study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):47-55 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-47-55
 28. Резолюция научного Совета экспертов: «Место Нетакимаба, нового ингибитора ИЛ-17а, в терапии псориатического артрита». *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):463 [Resolution of the Scientific Council of Experts: "The place of netakimab, a new inhibitor of IL-17a, in the treatment of psoriatic arthritis". *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):463 (in Russian)].

29. Мешков А.Д., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., и др. Опыт применения нетакимаба для лечения спондилоартритов в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1172-8 [Meshkov AD, Vorobyeva NM, Ostapenko VS, et al. Real-world experience with netakimab in the treatment of spondyloarthritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1172-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202547
30. Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Соколова В.Д., и др. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):646-57 [Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sokolova VD, et al. Efficacy and safety of biologics for the treatment of ankylosing spondylitis: systematic literature review and network meta-analysis of treatments registered in the Russian Federation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):646-57 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-646-657
31. Wang P, Zhang S, Hu B, et al. Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3053-65. DOI:10.1007/s10067-020-05545-y
32. Древал П.О. Клинико-экономическое исследование применения генно-инженерных биологических препаратов у взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. *Современная ревматология*. 2021;15(1):128-35 [Dreval PO. Cost-effectiveness study of treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adult patients with active ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):128-35 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-1-128-135
33. Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Саблева Н.А., и др. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности ингибиторов интерлейкина 17 при лечении анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):594-601 [Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sableva NA, et al. Comparative pharmacoeconomic effectiveness of interleukin-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):594-601 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-594-601
34. Годзенко А.А., Агафонова Е.М., Димитрева А.Е., и др. Течение увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):590-5 [Godzenko AA, Agafonova EM, Dimitreva AE, et al. Course of uveitis in patients with ankylosing spondylitis during the interleukin 17 inhibitors therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):590-5 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-590-595

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.04.2024



OMNIDOCUTOR.RU



Сэр Уильям Ослер: грани личности

С.В. Гуляев[✉], С.В. Моисеев

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

Аннотация

Уильям Ослер – один из наиболее почитаемых и влиятельных врачей в англоязычной медицине конца XIX – начала XX в., который внес огромный вклад в развитие медицинской науки и системы ее преподавания. Масштабы его многогранной личности выходят далеко за пределы характеристик выдающегося врача и ученого. В данном историческом очерке представлены различные аспекты личности У. Ослера, подчеркивающие его уникальность как врача, педагога и философа.

Ключевые слова: Уильям Ослер, исторический обзор

Для цитирования: Гуляев С.В., Моисеев С.В. Сэр Уильям Ослер: грани личности. Терапевтический архив. 2024;96(5):551–554.

DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202708

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

HISTORY OF MEDICINE

Sir William Osler: facets of personality

Sergei V. Guliaev[✉], Sergey V. Moiseev

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

Abstract

William Osler is one of the most honored and influential physicians in the English medicine late 19th early 20th century, who has made a great contribution on development of medical science and its teaching. The scope of his multifaceted personality goes far beyond the characteristics of an outstanding doctor and scientist. The historical essay presents various aspects of the Osler's personality, highlighting his uniqueness as a doctor, teacher and philosopher.

Keywords: William Osler, historical review

For citation: Guliaev SV, Moiseev SV. Sir William Osler: facets of personality. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(5):551–554.

DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202708

Уильям Ослер (рис. 1) – один из наиболее почитаемых и влиятельных врачей в англоязычной медицине конца XIX – начала XX в., наследие которого в медицине весьма многогранно и увековечено в медицинских эпонимах, его бессмертных цитатах [1], а также в научных работах, биография которых насчитывает свыше 1600 публикаций, посвященных различным вопросам внутренних болезней, ревматологии, педиатрии, паразитологии, патологии, истории медицины и педагогики [2]. Его бессмертная монография «Принципы и практика медицины» (The principles and practice of medicine), впервые изданная в 1892 г., – наиболее авторитетное руководство по медицине на протяжении 50 лет, ставшее своеобразной медицинской «библией» для нескольких поколений врачей своего времени, пережившей 16 изданий и переведенной как минимум на 6 языков мира, в том числе и на китайский [3]. Приведенное руководство стало последним крупным изданием по внутренним болезням, единолично написанным одним автором [3]. Об У. Ослере написано немало статей, однако ни одна из них не претендует на полноту раскрытия всех граней его масштабной личности.

Краткая биография

Уильям Ослер родился 12 июля 1849 г. в провинции Онтарио (Канада) в глубоко религиозной семье британского миссионера, приехавшего в Канаду для распространения англиканства. Первоначально по настоянию своих родителей он пошел по стопам отца и в течение года изучал богословие в университете г. Торонто. Однако спустя год живой интерес к естественным наукам привел его в медицинскую школу и далее на медицинский факультет университета Макгилл (McGill) в Монреале, который он успешно окончил в 1872 г., получив степень доктора медицины (аналог бакалавра медицины).

В дальнейшем в течение 2 лет У. Ослер проходил дополнительное образование в разных клиниках Европы, где изучал физиологию и патологическую анатомию, в том числе у Р. Вирхова и К. Рокитанского. В 1874 г., вскоре после возвращения в Канаду, его пригласили читать лекции по анатомии и патологии в родной университет Макгилл, где уже через год он получил должность профессора, став одним из наиболее популярных преподавателей за свое новаторское преподавание и неформальную манеру общения. В 1884 г. он переехал преподавать в Пенсильванский универси-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гуляев Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. E-mail: guldoc@mail.ru

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии

[✉]Sergei V. Guliaev. E-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

тет, г. Филадельфия (США), где в течение 5 лет возглавлял кафедру клинической медицины и стал одним из членов-учредителей Ассоциации американских врачей [4]. В 1889 г., в возрасте 39 лет, У. Ослера пригласили занять должность первого профессора кафедры клинической медицины в медицинской школе вновь созданного университета Джона Хопкинса при одноименной больнице в г. Балтиморе (штат Мэриленд, США). Наряду с ним в команду первых профессоров университета вошли известные врачи того времени: Уильям Генри Уэлш (William Henry Welch, кафедра патанатомии), Говард Атвуд Келли (Howard Atwood Kelly, кафедра акушерства), Уильям Стюарт Холстед (William Stewart Halsted, кафедра хирургии). Вместе они смогли вывести малоизвестный в то время университет в число наиболее уважаемых медицинских школ мира и заложили основы принципиально новой для того времени системы обучения в медицине – резидентуры, в период которой обучающиеся проходили стажировку в палатах под руководством опытных врачей [4]. В дальнейшем данный учебный эксперимент стал общей практикой для большинства медицинских учебных заведений во всем мире.

В 1905 г. У. Ослеру предложена почетная должность королевского профессора (Regius Professor of Medicine) Оксфордского университета г. Оксфорда (Англия), которую он занимал вплоть до своей смерти в 1919 г. В 1911 г. за свои заслуги в области медицины удостоен звания баронета (наследуемый титул в Великобритании) и стал сэром Уильямом Ослером [5].

У. Ослер как врач

У. Ослер сочетал в себе высочайший профессионализм и редкие моральные качества, следуя в своей профессии 3 «заповедям»: хорошо выполнять свою повседневную работу, не беспокоясь о завтрашнем дне; следовать золотым правилам в общении с коллегами и пациентами; культивировать в себе невозмутимость и самообладание, для того чтобы принимать успех с должным смирением, а печаль и горе – с известным мужеством [4]. Он был убежден в том, что медицину никогда не следует низводить к одной из форм бизнеса, а экономические аспекты медицинской деятельности никогда не должны затмевать ее «человеческое лицо», говоря о том, что «медицина – это искусство, а не ремесло, призвание, а не бизнес, призвание, требующее тренировки не только ума, но в равной степени и сердца» [4].

Одним из важных инструментов, позволивших У. Ослеру стать опытным клиницистом, были аутопсии, которые он регулярно выполнял в течение многих лет. За свою профессиональную жизнь он провел около 1000 аутопсий и внес существенный вклад в развитие патологии [6]. Сопоставляя проявления болезни, наблюдаемые у пациентов, с изменениями, обнаруживаемыми при вскрытии умерших больных, он улучшал понимание механизмов развития болезней и взаимосвязь с морфологическими изменениями. «Какова патология, такова практика» – выражение У. Ослера, которое подчеркивает значимость понимания патологического процесса для последующего формирования диагностической и терапевтической тактики [7].

У. Ослер являлся противником чрезмерного использования медикаментов, считая это проявлением низкого профессионального уровня, что хорошо иллюстрирует его широко известная цитата: «Начинающий врач выписывает по двадцать лекарств для каждой болезни, опытный врач – одно лекарство на двадцать болезней». Он считал обоснованным использование различных методов натуропатии времен Гипократа, основные принципы которой своди-

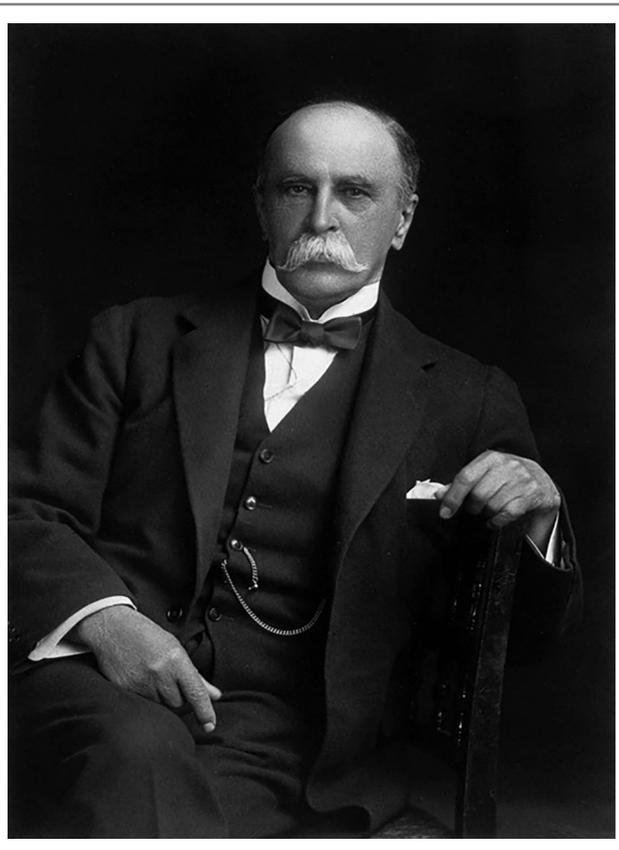


Рис. 1. Рис. 1. Сэр Уильям Ослер (англ. William Osler), канадский врач.

Годы жизни: 12 июля 1849 – 29 декабря 1919.

Fig. 1. Sir William Osler (1849–1919).

лись к способности человека к самоисцелению при условии гармоничного равновесия между различными элементами природы человека, окружающей среды и образа жизни [8]. Некоторые из его суждений в настоящее время кажутся чрезмерно категоричными, хотя в них видится глубокий философский смысл, в частности: «Одна из главных обязанностей врача – научить людей не принимать лекарства».

У. Ослер полагал, что профессионализм врача в наибольшей степени является результатом реальной практики, и придавал немного значения резюме специалиста (curriculum vitae), предпочитая оценивать врача на «поле боя» по его реальным достижениям [9].

У. Ослер как педагог

У. Ослер являлся блестящим педагогом и активным пропагандистом обучения у постели больного. Обходы палат, порой собиравших несколько десятков студентов, были одним из его любимых инструментов обучения, реализующего его любимый тезис: «Слушай пациента, и он расскажет тебе диагноз». В настоящее время редкая лекция по пропедевтике внутренних болезней в медицинских высших учебных заведениях обходится без «крылатой» цитаты У. Ослера о том, что «изучение медицины без книг подобно плаванию в открытом море без карты, а изучение медицины лишь по книгам означает вообще не выходить в море» [1]. Он являлся противником чрезмерного упования на результаты обследования и подчеркивал, что диа-

гноз должен ставиться не только с помощью микроскопа, но и за счет непосредственного и внимательного изучения самого пациента [9]. По-видимому, следует признать, что данный постулат остается актуальным и в наше время высокоинформативных методов обследования.

Энтузиазм, с которым У. Ослер преподавал свои предметы, был заразительным и неизменно передавался всем его ученикам, восхищение которых порой граничило с благоговейным трепетом. При этом он не только транслировал свои знания ученикам, но и пытался развить в них интерес и внутреннее стремление к обучению, декларируя, что «все, что мы можем сделать для ученика, это лишь привить принципы обучения, направить студента по правильному пути, научить его получать знания и отделять важное от несущественного» [1]. По его мнению, «успешный учитель – не тот, кто качает знания под высоким давлением в некий пассивный резервуар. Он лишь более опытный студент, стремящийся помочь начинающим» [1].

В настоящее время взгляды У. Ослера на некоторые вопросы методологии обучения могут показаться несколько архаичными. Так, он рассматривал экзамены как лишней «сковывающий барьер», взамен предпочитая последовательно оценивать знания студентов в течение всего срока обучения [9]. Будучи поливалентным по своей специализации, он считал, что в медицине не может быть узких специальностей, и был против ранней узкой специализации будущего врача [3].

У. Ослер подчеркивал, что врач как никто другой должен соответствовать представлениям Платона о пожизненном воспитании, говоря о необходимости регулярного образования врача. «Как было бы грустно для практикующего врача и мучительно для пациента, – писал он, – если бы получение лицензии на медицинскую деятельность ознаменовалось окончанием обучения» [10]. Для профилактики «черствости разума» У. Ослер считал крайне важным продолжать процесс обучения непрерывно [10], на протяжении всей профессиональной карьеры, что согласуется с современными принципами непрерывного медицинского образования.

У. Ослер как философ

Воспитание в глубоко религиозной миссионерской семье, по-видимому, не прошло даром и оказало сильное влияние на мировоззрение У. Ослера, которое выделяет его из ряда великих современников и недостаточно полно освещено в литературе. «Налет» религиозности прослеживается во многих его трудах [8] и наиболее отчетливо ощущается в его определении медицинской профессии как призвания, требующего «самопожертвования и преданности, любви и чуткости к ближнему», «миссионерского духа и широкой благотворительности» [8].

У. Ослер говорил о том, что практикующие медицину пришли в мир «не для того, чтобы взять от жизни все, что только можно, а для того, чтобы сделать жизнь других людей более счастливой» [4], что, по сути, ставит медицинскую профессию в его глазах в один ряд с миссионерской деятельностью, которой активно занимались его родители.

В течение всей жизни У. Ослер активно интересовался вопросами смерти и бессмертия [8] и даже пытался систематизировать субъективные переживания, сопровождающие процесс умирания, на основе опросников, которые заполняли медицинские сестры у постели терминального больного [8]. Хотя результаты данных исследований так и

не были опубликованы, смерть, по его выражению [8], подобна «сну и забвению» и далеко не всегда сопровождается тяжелыми физическими страданиями, приводя в качестве одного из примеров смерть Сократа, почившего в мире и спокойствии после принятия яда [8]. В стремлении облегчить процесс умирания у терминальных больных У. Ослер признавал, что в некоторых случаях при строгом соблюдении определенных условий эвтаназия может быть оправдана [8]. Он являлся активным сторонником использования опиатов, которые не только облегчали физическую боль, но и возвращали силу и мужество перед лицом смерти [8].

Венцом его размышлений на тему смерти стала публичная лекция под названием «Наука и бессмертие», прочитанная им в 1904 г. перед слушателями Гарвардского университета, где он поделил людей на 3 типа: вполне допускающих вероятность жизни после смерти; рассматривающих веру в бессмертие как суеверие; свято веривших в вечную жизнь. Свою лекцию он закончил следующими словами: «Некоторые из вас будут долго блуждать из одной категории людей в другую, но в конце концов, как я верю, все равно придут к мировоззрению Цицерона, который предпочел бы ошибиться вместе с Платоном, чем оказаться правым с теми, кто полностью отрицает жизнь после смерти. И это мое личное мировоззрение» [8].

Послесловие

Сэр Уильям Ослер умер 29 декабря 1919 г. в возрасте 70 лет в период печально известной пандемии «испанского гриппа», разразившейся в 1918 г. В его некрологе, опубликованном в журнале «Ланцет» (Lancet), он удостоен эпитета «величайшей личности в медицинском мире» [11]. В течение своей профессиональной карьеры он являлся профессором медицины в 4 именитых университетах 3 разных стран, в каждой из которых врачи гордо называют его своим соотечественником. Масштабы его многогранной личности выходят далеко за пределы характеристик выдающегося врача и ученого, а плоды его творчества имеют общекультурное и межнациональное значение.

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.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Silverman ME, Murray TJ, Bryan CS. The Quotable Osler. Philadelphia: American College of Physicians, 2008.
2. Bailey I. Sir William Osler (1849–1919): physician, teacher, historian, biographer, bibliophile. *J Med Biogr.* 1993;1(1):2-10. DOI:10.1177/096777209300100102
3. Bryan CS. Osler's choice: one person's perspective on the past and future of internal medicine. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2000;111:164-85.
4. Gunderman RB. The desire to make a difference: Sir William Osler. *Pediatr Radiol.* 2020;50(10):1349-51. DOI:10.1007/s00247-020-04705-1
5. Honours to medical men. *The Lancet.* 1911;178(4609):1874-6. DOI:10.1016/S0140-6736(01)58188-X
6. Pai SA. Osler's pathology. *Ann Diagn Pathol.* 2000;4(6):407-10. DOI:10.1053/adpa.2000.19390
7. Wright JR Jr. Osler's "quote": "as is our pathology so is our practice". *Pathol Res Pract.* 2013;209(4):264-5. DOI:10.1016/j.prp.2013.02.003
8. Hinohara S. Sir William Osler's philosophy on death. *Ann Intern Med.* 1993;118(8):638-42. DOI:10.7326/0003-4819-118-8-199304150-00012
9. Leach H, Coleman JJ. Osler Centenary Papers: William Osler in medical education. *Postgrad Med J.* 2019;95(1130):642-6. DOI:10.1136/postgradmedj-2018-135890
10. Osler W. An Address on the Importance of Post-Graduate Study: Delivered at the Opening of the Museums of the Medical Graduates College and Polyclinic, July 4th, 1900. *Br Med J.* 1900;2(2063):73-5. DOI:10.1136/bmj.2.2063.73
11. Obituary of Sir William Osler. *Lancet.* 1920;195(5027):35. DOI:10.1016/S0140-6736(01)29420-3

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.01.2024



OMNIDOCTOR.RU